

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

*“Adesão e persistência à terapia endócrina para o câncer de mama,
fatores preditores e resultados relacionados”*

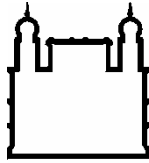
por

Cláudia de Brito

*Tese apresentada com vistas à obtenção do título de Doutor em Ciências
na área de Saúde Pública.*

*Orientadora principal: Prof.^a Dr.^a Margareth Crisóstomo Portela
Segundo orientador: Prof. Dr. Mauricio Teixeira Leite de Vasconcellos*

Rio de Janeiro, julho de 2011.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Esta tese, intitulada

***“Adesão e persistência à terapia endócrina para o câncer de mama,
fatores preditores e resultados relacionados”***

apresentada por

Cláudia de Brito

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Claudia Caminha Escosteguy

Prof.^a Dr.^a Marise Souto Rebelo

Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho

Prof.^a Dr.^a Mônica Silva Martins

Prof.^a Dr.^a Margareth Crisóstomo Portela – Orientadora principal

Tese defendida e aprovada em 13 de julho de 2011.

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

B862 Brito, Claudia de
Adesão e persistência à terapia endócrina para o câncer de
mama, fatores preditores e resultados relacionados. / Claudia de
Brito. -- 2011.
xxi,149 f. : tab. ; graf.

Orientador: Portela, Margareth Crisóstomo
Vasconcellos, Mauricio Teixeira Leite de
Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio
Arouca, Rio de Janeiro, 2011.

1. Adesão à Medicação. 2. Tamoxifeno - uso terapêutico.
3. Neoplasias da Mama. 4. Análise de Sobrevida. 5. Política de
Saúde. 6. Fatores de Risco. I. Título.

CDD – 22.ed. – 616.99449

*A minha amada filha Anouk pela
realização de um sonho, pela
alegria, pela oportunidade diária
de crescimento e pelo
aprendizado do amor livre e
incondicional!*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Jesse de Brito e Ana Maria Pereira pelo dom da vida e pelo apoio e liberdade sempre recebidos.

À Margareth Portela, na qualidade de amiga e orientadora, pelo apoio, carinho, compreensão, liberdade e amparo para o meu crescimento pessoal e profissional, pela oportunidade de discussão e por sempre me deixar estudar o que eu realmente quis, o meu eterno agradecimento.

Ao Mauricio Teixeira Leite de Vasconcellos pelos ensinamentos na realização desse trabalho.

À amiga Sheyla Maria Lemos Lima, pela amizade, torcida, leitura da tese e pelo seu cuidado e carinho comigo sempre e todo apoio para que eu terminasse essa tese.

Às amigas Luciana Rocha Leal da Paz, Ana Paula Lucas Caetano, Maria Ciete dos Reis Amora Ramos, Valkíria D´Aiuto de Mattos amigas de vida e que sempre me deram apoio, carinho e incentivo durante os diversos momentos desta jornada.

À Professora Célia Leitão Ramos pelas reflexões e amparo nas discussões de metodologia qualitativa não realizada nessa Tese.

À Professora Maria de Fátima M Martins pelo ensinamento e suporte na revisão bibliográfica desta Tese.

Ao vice-diretor do HCIII/INCA, Pedro Aurélio Ormonde do Carmo, pela sua generosidade, por ter possibilitado a realização dessa Tese e pelo seu apoio as pesquisas no âmbito do câncer de mama, inclusive na área de Saúde Pública, no HCIII/INCA.

Ao colega Alexandre Ferreira HCIII/INCA pelo apoio, amizade e pelo acesso aos valiosos dados do RHC e pelas inúmeras ajudas com essas informações.

“A sabedoria é simples e discreta, pois se encontra em sintonia. Mas este é apenas o seu lado externo, a sua aparência. Em seu interior é profunda”.

Bert Hellinger

RESUMO

O objetivo desse estudo foi identificar as variáveis que favorecem a interrupção do tratamento de hormonioterapia para o câncer de mama e avaliar o seu efeito na sobrevida por câncer de mama. Trata-se de um estudo longitudinal retrospectivo, com abordagem quantitativa, a partir de dados secundários. Procedeu-se a integração e análise de um conjunto de informações de uma coorte de 5861 mulheres com câncer de mama dispostas em diferentes bancos de dados do INCA e do SUS. Utilizou-se a técnica de regressão logística para o cálculo de adesão e a análise de sobrevivência para estimar a persistência e a sobrevida por câncer de mama com base no controle de dispensação de hormonioterapia do Setor de Farmácia do HC III/INCA. A frequência acumulada da adesão foi de 76,3% e a persistência geral foi de 79% ao 1º ano e 31% aos 5 anos de tratamento. Foram mais favoráveis a aderir e a persistir, com significância estatística ($\alpha = 0,10$), ao tratamento hormonal às mulheres com segundo grau completo ou nível superior, com companheiro, com história familiar câncer, não alcoolista, não tabagista, com estadiamento curável, tratadas apenas com tamoxifeno, submetidas à cirurgia, não tratadas com quimioterapia, não tratadas com radioterapia, que tiveram de 5 a 13 consultas de mastologia, sem consulta de oncologia clínica, com mais consulta de psicoterapia e de apoio terapêutico multiprofissional. A sobrevida geral das mulheres tratadas com hormonioterapia para o câncer de mama no HCIII/INCA foi de 94% em 1 ano e 71% em 5 anos de tratamento. A adesão e vários fatores clínicos, sócio-demográficos e assistenciais mostraram-se associadas à sobrevida por câncer de mama. Nesta coorte, ¼ dos pacientes não aderem e somente 31% completam o tratamento hormonal de cinco anos, aumentando o risco de resposta terapêutica inadequada e pior resultados desse grupo de mulheres.

Palavras-chave: adesão à medicação; tamoxifeno; neoplasias da mama; análise de sobrevida; política de saúde; fatores de risco.

ABSTRACT

The goal of this study was to identify the variables that made the hormone therapy interruption more likely in women who underwent breast cancer treatment and to evaluate the effect of such variables in breast cancer survival rates. It was a retrospective longitudinal study, with a quantitative approach, which used secondary data. Information from a cohort of 5861 women with breast cancer was obtained through linkage and analyses of INCA and SUS databases. Logistic regression models were used to assess adherence. Survival analyses were conducted to estimate persistence and breast cancer survival. These analyses were carried out using data from the control of prescriptions filled at the HC III/INCA Pharmacy. The accumulated adherence frequency was 76.3% and overall persistence was 79% at the first year and 31% at the fifth year of treatment. Women more likely to adhere and persist, with statistical significance ($\alpha = 0.10$), were those with a high school degree or college, with a partner, with family history of breast cancer, not addicted to alcohol, non-smokers, at a curable stage, treated with tamoxifen only, who underwent surgery, who were not treated with chemotherapy, who were not treated with radiotherapy, who had from 5 to 13 outpatient visits with a breast care specialist, who did not have an outpatient visit with an oncologist, with more visits to psychotherapists and support from a multi-professional therapeutic team. The overall survival of women treated with hormone therapy for breast cancer at HCIII/INCA was 94% after one year of treatment and 71% after 5 years of treatment. The adherence and several clinical factors, socio-demographic and care-related ones were associated with breast cancer survivorship. In this cohort, $\frac{1}{4}$ of the patients did not adhere and only 31% completed the 5-year hormone treatment, increasing the risk of an inadequate therapeutic response and of worse results in this group of women.

Key words: Medication Adherence; Tamoxifen; Breast Neoplasms ; Survival Analysis; Health Policy; Risk Factors

Sumário

Capítulo	Página
INTRODUÇÃO.....	1
ASPECTOS CONCEITUAIS	4
2.1. Tratamento e sobrevida do câncer de mama.....	4
2.2. Terapia endócrina do câncer de mama.....	9
2.3. Conceitos de adesão e persistência	20
2.4. Fatores relacionados à adesão e à persistência na terapia endócrina do câncer de mama	26
OBJETIVOS.....	32
MATERIAL E MÉTODOS.....	33
4.1. Revisão bibliográfica de forma sistemática	33
4.2. Desenho de estudo e população de interesse.....	34
4.3. Fonte de dados	36
4.3.1. Controle de dispensação de hormonioterapia do Setor de Farmácia do HC III/INCA	36
4.3.2. Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do HC III/INCA	37
4.3.3. Sistema Hospitalar Integrado (SHI) e Sistema Absolute do INCA	38
4.3.4. Sistema de Informações Ambulatoriais de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade em Oncologia (SIA/SUS - APAC-ONCO) e Sistema de Internação hospitalar (SIH/SUS)	39
4.3.5. Sistema de Informação sobre Mortalidade do Sistema Único de Saúde (SIM-SUS)	39
4.4. Critérios de exclusão	40
4.5. Variáveis de interesse.....	42
4.5.1. Variáveis dependentes.....	43
4.5.2. Variáveis independentes.....	45
4.5.2.1. Características sócio-demográficas.....	45
4.5.2.2. Características clínicas	46
4.5.2.3. Variáveis assistenciais.....	47
4.6. Análises	49
4.6.1. Descrição geral da coorte	49
4.6.2. Análise dos fatores associados à adesão à hormonioterapia	49
4.6.3. Análise dos fatores associados à persistência à hormonioterapia.....	50
4.6.4. Análise dos fatores associados à sobrevivência das pacientes a partir do início da hormontioterapia	51
4.6.5. Análise dos fatores associados à sobrevivência das pacientes a partir do diagnóstico	51
4.7. Considerações Éticas.....	52
RESULTADOS	53
5.1. Descrição geral da população estudada.....	53
5.2. Fatores preditivos da adesão ao tratamento hormonal do câncer de mama.....	59
5.3. Fatores preditivos da persistência ao tratamento hormonal do câncer de mama	68

5.4. Fatores associados à sobrevida das mulheres em uso do tratamento endócrino para o câncer de mama, a partir do início da hormonioterapia	85
5.5 Fatores associados à sobrevida das mulheres em uso do tratamento endócrino para o câncer de mama, a partir da data de diagnóstico.....	103
DISCUSSÃO	106
6.1. Perfil da população estudada.....	123
6.2. Análise de adesão e persistência	106
6.3. Análise de sobrevida	111
6.4. Apresentação dos limites e possíveis vieses do estudo	118
CONSIDERAÇÕES FINAIS	127
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	131

Índice de Tabelas

Tabela 5.1	Distribuição das características sócio-demográficas de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (N=586)	54
Tabela 5.2	Distribuição das características clínicas de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (N=5861)	56
Tabela 5.3	Distribuição, por procedimentos realizados e condição ao final da observação, de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (N=5861)	58
Tabela 5.4	Distribuição de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 por mais de cinco anos, segundo tipo de hormonioterapia (N = 712)	59
Tabela 5.5	Distribuição de adesão e persistência ao tratamento hormonal, de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (N = 5861)	60
Tabela 5.6	Distribuição das características sócio-demográficas de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010, segundo adesão ao tratamento hormonal (N = 5861)	61
Tabela 5.7	Distribuição das características clínicas de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010, segundo adesão ao tratamento hormonal (N=5861)	62
Tabela 5.8	Distribuição de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010, por procedimento realizado para o tratamento do câncer de mama, segundo adesão ao tratamento hormonal (N=5861)	64
Tabela 5.9	Modelo de regressão logística para análise da adesão do tratamento hormonal de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (N=5861)	67
Tabela 5.10	Análise de Kaplan-Meier comparando a persistência à hormonioterapia para câncer de mama, segundo características sócio-demográficas de	

uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (N = 5861)	69
Tabela 5.11 Análise de Kaplan-Meier comparando a persistência à hormonioterapia para câncer de mama segundo características clínicas de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (N = 5861)	70
Tabela 5.12 Análise de Kaplan-Meier comparando a persistência à hormonioterapia para câncer de mama, segundo características relativas à assistência, de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (N = 5861)	71
Tabela 5.13 Modelo de regressão de Cox para análise da persistência ao tratamento hormonal, de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (N = 5861)	84
Tabela 5.14 Análise de Kaplan-Meier comparando a sobrevivência de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010, segundo categorias de variáveis sócio-demográficas das pacientes (N =861)	87
Tabela 5.15 Análise de Kaplan-Meier comparando a sobrevivência de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010, segundo categorias de variáveis clínicas das pacientes (N = 5861)	88
Tabela 5.16 Análise de Kaplan-Meier comparando a sobrevivência de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010, segundo categorias de variáveis relativas à assistência (N = 5861)	89
Tabela 5.17 Modelo de regressão de Cox para análise da sobrevivência de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010, a partir da data de início do tratamento (N = 5861)	102
Tabela 5.18 Modelo de regressão de Cox para análise da sobrevivência de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010, a partir do diagnóstico (N = 5861)	105

Índice de gráficos

Gráfico 5.1	Persistência acumulada ao tratamento hormonal para o câncer de mama de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (em meses)	68
Gráfico 5.2	Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo faixa etária, 01/01/2004 e 29/10/2010	74
Gráfico 5.3	Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo estado conjugal, 01/01/2004 e 29/10/2010	74
Gráfico 5.4	Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo escolaridade, 01/01/2004 e 29/10/2010	75
Gráfico 5.5	Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo história familiar de câncer, 01/01/2004 e 29/10/2010	75
Gráfico 5.6	Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo alcoolismo, 01/01/2004 e 29/10/2010	76
Gráfico 5.7	Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo tabagismo, 01/01/2004 e 29/10/2010	76
Gráfico 5.8	Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo estadiamento, 01/01/2004 e 29/10/2010	77
Gráfico 5.9	Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo tipo de hormônio, 01/01/2004 e 29/10/2010	77
Gráfico 5.10	Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo ter sido tratada com quimioterapia, 01/01/2004 e 29/10/2010	78
Gráfico 5.11	Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo ter sido tratada com radioterapia, 01/01/2004 e 29/10/2010	78
Gráfico 5.12	Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo ter sido tratada com cirurgia, 01/01/2004 e 29/10/2010	79
Gráfico 5.13	Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo combinação terapêutica, 01/01/2004 e 29/10/2010	79

Gráfico 5.14	Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo frequência de procedimentos de quimioterapia, 01/01/2004 e 29/10/2010	80
Gráfico 5.15	Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo internação, 01/01/2004 e 29/10/2010	80
Gráfico 5.16	Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo consulta de mastologia, 01/01/2004 e 29/10/2010	81
Gráfico 5.17	Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo consulta de oncologia clinica, 01/01/2004 e 29/10/2010	81
Gráfico 5.18	Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo consulta com outros médicos, 01/01/2004 e 29/10/2010	82
Gráfico 5.19	Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo consulta de psicoterapia, 01/01/2004 e 29/10/2010	82
Gráfico 5.20	Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo consulta de apoio terapêutico multiprofissional, 01/01/2004 e 29/10/2010	83
Gráfico 5.21	Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo exames de SADT, 01/01/2004 e 29/10/2010	83
Gráfico 5.22	Sobrevida acumulada ao tratamento hormonal, de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (em meses)	85
Gráfico 5.23	Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo faixa etária, 01/01/2004 e 29/10/2010	91
Gráfico 5.24	Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo estado conjugal, 01/01/2004 e 29/10/2010	91
Gráfico 5.25	Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo escolaridade, 01/01/2004 e 29/10/2010	92
Gráfico 5.26	Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo história familiar de câncer, 01/01/2004 e 29/10/2010	92
Gráfico 5.27	Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo tipo histológico do tumor primário, 01/01/2004 e 29/10/2010	93
Gráfico 5.28	Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo estadiamento, 01/01/2004 e 29/10/2010	93

Gráfico 5.29	Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo tipo de hormônio, 01/01/2004 e 29/10/2010	94
Gráfico 5.30	Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo ter sido tratada com quimioterapia, 01/01/2004 e 29/10/2010	94
Gráfico 5.31	Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo ter sido tratada com radioterapia, 01/01/2004 e 29/10/2010	95
Gráfico 5.32	Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo ter sido tratada com cirurgia, 01/01/2004 e 29/10/2010	95
Gráfico 5.33	Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo combinação terapêutica, 01/01/2004 e 29/10/2010	96
Gráfico 5.34	Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo frequência de procedimentos de quimioterapia, 01/01/2004 e 29/10/2010	96
Gráfico 5.35	Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo internação, 01/01/2004 e 29/10/2010	97
Gráfico 5.36	Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo consulta de mastologia, 01/01/2004 e 29/10/2010.....	97
Gráfico 5.37	Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo consulta de oncologia clínica, 01/01/2004 e 29/10/2010	98
Gráfico 5.38	Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo consulta com outros médicos, 01/01/2004 e 29/10/2010	98
Gráfico 5.39	Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo consulta de psicoterapia, 01/01/2004 e 29/10/2010	99
Gráfico 5.40	Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo consulta de apoio terapêutico multiprofissional, 01/01/2004 e 29/10/2010	99
Gráfico 5.41	Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo exames de SADT, 01/01/2004 e 29/10/2010	100

Lista de Siglas

A&P = Adesão e Persistência

ATM = Apoio diagnóstico terapêutico

CDI = Carcinoma ductal infiltrante

CIR = Cirurgia

HCIII/INCA = Hospital do Câncer III / Instituto Nacional de Câncer

HT = Hormonioterapia

IA = Inibidores de Aromatase

IOM = *Institute of Medicine*

ISPOR = *The International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research*

MPR = *Medication possession ratio*

MS = Ministério da Saúde

OMS = Organização mundial de saúde

QT = Quimioterapia

RE = Receptor de estrogênio

RH = Receptores hormonais

RHC = Registro hospitalar de câncer

RP = Receptor de progesterona

RT = Radioterapia

SADT = Serviço de apoio diagnóstico terapêutico

SHI = Sistema Hospitalar Integrado

SIA/SUS – APAC-ONCO = Sistema de Informações Ambulatoriais de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade em Oncologia do Sistema Único de Saúde

SIH/SUS = Sistema de Internação Hospitalar do Sistema Único de Saúde

SIM-SUS = Sistema sobre Mortalidade do Sistema Único de Saúde

SUS = Sistema Único de Saúde

TMX = Tamoxifeno

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma preocupação mundial de saúde pelas elevadas taxas de incidência e mortalidade. Os fatores de risco mais importantes são história familiar e fatores hormonais (WHO, 2002). O câncer de mama é uma das doenças que mais ameaça a população feminina, principalmente após os 35 anos, quando sua incidência cresce rápida e progressivamente, associando-se a efeitos psicológicos, que afetam a percepção de sexualidade e a própria imagem pessoal.

No Brasil, o câncer de mama é a primeira causa de morte, por câncer, entre as mulheres brasileiras (11.735 óbitos em 2008). Além de alta taxa de mortalidade, também se registra alta incidência. Estima-se que 49.240 mulheres sejam diagnosticadas por câncer de mama no Brasil em 2011, correspondendo a uma taxa estimada de incidência de 49,27 casos por 100.000 mulheres (INCA, 2009).

O câncer de mama, se diagnosticado e tratado oportunamente, é considerado de bom prognóstico, mas, no Brasil, há décadas, as suas taxas de mortalidade se mantêm elevadas, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados (INCA, 2009).

O Estado do Rio de Janeiro apresenta taxa de incidência estimada em 88,30 casos por 100.000 mulheres (7.470 casos novos estimados para 2011), a maior taxa bruta

estimada de incidência desse tipo de câncer dentre todos os estados brasileiros. Essa alta taxa de incidência de câncer de mama no Estado do Rio de Janeiro pode ser o resultado da elevada incidência de câncer de mama em sua capital. Em 2011 são esperados, no Município do Rio de Janeiro, 4.010 casos novos, o que representa 114,23 casos de câncer de mama por 100 mil mulheres (INCA, 2009).

O câncer, e especialmente o de mama, é um dos grandes problemas de saúde pública no mundo todo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) corrobora essa afirmativa não apenas pelas altas taxas de incidência e de mortalidade, mas também por sua baixa potencialidade de prevenção primária; aumento da prevalência dos fatores de risco para este tipo de câncer; e necessidade de serviços complexos, com abordagem multiprofissional e de alto custo para o seu adequado tratamento (WHO, 2002).

Os países desenvolvidos enfrentam hoje o problema de traçar estratégias para lidar com a longa sobrevivência dos pacientes com câncer, enquanto, no Brasil, o desafio é bem maior: ainda convivemos com elevado índice de diagnóstico tardio, de uma doença com bom prognóstico se descoberta precocemente, e adicionamos problemas relacionados ao acesso e à qualidade do tratamento (Brito *et al.*, 2009). Para atingir resultados desejáveis no enfrentamento da doença é importante a disponibilidade e a qualidade do cuidado, mas também a adesão e a persistência do paciente ao tratamento recomendado.

Nesta tese, pretende-se estudar fatores explicativos da adesão e persistência no tratamento hormonal do câncer de mama em pacientes do Hospital de Câncer III (HC III), do Instituto Nacional de Câncer (INCA).

O tratamento hormonal do câncer de mama está associado a menores índices de recorrência da doença e metástase, portanto, a melhoria da taxa de mortalidade e da sobrevivência livre da doença (IOM, 1999; WHO, 2002; Coleman, 2002; Jatoi & Miller, 2003), tendo o seu uso, por esses motivos, sofrido um aumento expressivo nas últimas décadas (Vervoort *et al.*, 2004). Atualmente, a hormonioterapia é amplamente utilizada no tratamento do câncer de mama sensível aos hormônios de estrogênio ou progesterona, tanto em estágio precoce como avançado da doença. Isto porque de 60% a 80% dos casos de câncer de mama apresentam positividade para o receptor de estrogênio (AMB & ANS, 2009).

O tratamento de hormonioterapia é diário e de uso prolongado, provocando importantes efeitos colaterais numa população de mulheres que normalmente já fez uso de outros tratamentos com severos efeitos na diminuição da sexualidade e feminilidade, funcionando como um fator cascata na perda do universo feminino.

O HCIII/INCA é uma das unidades hospitalares do INCA que faz parte da rede de alta complexidade do Sistema Único de Saúde (SUS) e tem como missão “Participar no desenvolvimento de políticas de atenção ao câncer de mama, através de ações de assistência, ensino e pesquisa”. O HCIII/INCA está localizado na capital do Estado do Rio de Janeiro, onde se registram as maiores taxas de incidência da doença no País. Foi responsável por 60% do total de procedimentos de quimioterapia no município do Rio de Janeiro em 2009 (SIA-SUS), além de ser um centro de excelência de grande relevância nacional, tendo em vista a sua atribuição de “órgão auxiliar do Ministério da Saúde (MS) no desenvolvimento e coordenação das ações integradas para a prevenção e o controle do câncer no Brasil” (<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/sobreinca/site/oinstitu>).

A estimativa da adesão e persistência à terapia adjuvante endócrina em mulheres com câncer de mama no HCIII/INCA é desconhecida. Levando-se em conta o gasto expressivo de recursos públicos com os medicamentos envolvidos, a ausência de avaliação sobre o seu uso, além dos resultados alcançados no tratamento do câncer de mama após a introdução dessa terapia, justifica-se estudar os seus índices de adesão e persistência, bem como os fatores relacionados a esse comportamento.

Sob uma perspectiva mais pessoal, destaca-se ainda como aspecto motivador desse estudo o interesse da autora, há mais de uma década, na organização da assistência oncológica. O câncer de mama perpassa todos os módulos do tratamento do câncer (cirurgia, quimioterapia, radioterapia) e demanda muito Serviço de Apoio Diagnóstico Terapêutico (SADT), que é um *nó crítico* do SUS, constituindo-se em um marcador para avaliação dos serviços e do sistema de saúde.

ASPECTOS CONCEITUAIS

Esse capítulo está destinado à apresentação dos conceitos que serão abordados e aplicados no desenvolvimento dessa tese, estando subdividido em quatro seções com foco nos seguintes aspectos: (1) contextualização da atual situação do câncer de mama e do seu tratamento; (2) revisão sobre os conceitos de terapia endócrina adjuvante para o tratamento do câncer de mama; (3) definição de adesão e persistência; (4) fatores preditivos da adesão e persistência ao tratamento endócrino adjuvante.

2.1. Tratamento e sobrevida do câncer de mama

O câncer de mama, embora seja considerado uma doença única, corresponde a uma grande variação de tipos histológicos, diferindo na sua história natural, no comportamento clínico e no prognóstico.

O câncer de mama tem história natural variável e muitas vezes longa. Os diagnósticos precoces aumentam a possibilidade de cura para alguns tipos de tumores e reduzem a mortalidade resultante da doença e seu tratamento (WHO, 2002). Contudo, uma vez disseminado, o câncer de mama não tem cura, e, o objetivo do tratamento passa a ser o aumento da sobrevida, com boa qualidade de vida.

A suspeição do diagnóstico do câncer de mama é realizada por exame clínico, auto-exame, mamografia e ultra-sonografia. A confirmação do diagnóstico é feita por exame histológico, com material proveniente da biópsia (MS, 2008).

O primeiro passo após o diagnóstico de câncer de mama é o estadiamento do tumor. O estadiamento é feito por meio de procedimentos de exame clínico, histopatologia, imagenologia, citologia e estudos laboratoriais como o dos marcadores tumorais (MS, 2008).

O estadiamento é necessário para ampliar a avaliação do tumor e para conhecer a sua extensão no organismo com a finalidade de: (1) obter informações sobre o comportamento biológico do tumor; (2) fazer o prognóstico do paciente; (3) auxiliar na escolha do tratamento mais adequado; (4) padronizar o protocolo de tratamento; (5) avaliar resultados do tratamento; e (6) padronizar a publicação dos resultados e a troca de informações entre os profissionais de saúde (WHO,2002; MS, 2008).

Após o estadiamento, o próximo passo é o início do tratamento mais adequado para cada caso específico, e a principal finalidade do tratamento do câncer de mama é a cura, o prolongamento da vida útil e a melhora da qualidade de vida (WHO, 2002).

As modalidades disponíveis para o tratamento do câncer de mama são cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia, com o apoio de outras áreas como Enfermagem, Farmácia, Serviço Social, Nutrição, Fisioterapia, Reabilitação, Psicologia e Psiquiatria. Apesar das especificidades e indicações de cada uma dessas especialidades profissionais, a abordagem multidisciplinar integrada é mais efetiva do que intervenções isoladas no manejo do paciente (WHO, 2002; IOM, 1999).

Existem vários tipos de cirurgia para tratamento do câncer de mama. A escolha do tipo de cirurgia é baseada em protocolos clínicos e também no estadiamento do tumor. As cirurgias conservadoras da mama incluem a tumorectomia (retirada do tumor e parte do tecido normal que o circunda) e a segmentectomia (retirada do tumor e de uma grande parte do tecido mamário que o circunda). Além disso, retiram-se os gânglios linfáticos para avaliar a sua malignidade e evitar que as células cancerosas se disseminem no sistema linfático. Geralmente, após a cirurgia conservadora da mama é realizada a radioterapia, com objetivo de destruir qualquer célula cancerosa que possa ter permanecido na área afetada (MS, 2008).

Outro tipo de cirurgia usada com menor frequência no tratamento do câncer é a mastectomia, que corresponde à retirada da mama. Em uma mastectomia simples, retira-se toda a mama e alguns dos gânglios linfáticos axilares. Em uma mastectomia radical modificada, retira-se a mama, a maioria dos gânglios linfáticos axilares, podendo incluir a retirada da fáscia, que cobre os músculos torácicos (MS, 2008).

A cirurgia de câncer de mama mudou drasticamente nos últimos 20 anos. Com o advento da cirurgia conservadora, muitas mulheres agora têm a opção de preservar cosmeticamente a mama sem prejudicar a sobrevida (MS, 2008).

A reconstrução mamária pode ser realizada simultaneamente ou posteriormente à cirurgia do câncer de mama. No HCIII/INCA a reconstrução mamária é feita em momento posterior ao tratamento do câncer. A mama pode ser reconstruída utilizando-se o próprio tecido da paciente, um implante, ou uma combinação de ambos.

O tratamento radioterápico consiste em utilizar irradiações de alta energia para matar as células cancerosas que podem permanecer na região depois da cirurgia (MS, 2008).

A quimioterapia é o uso de uma combinação de fármacos, por via oral ou por aplicação intravenosa, que atacam e matam as células cancerosas e as células normais de crescimento rápido. O tratamento quimioterápico é um importante tratamento para o câncer de mama, frequentemente usado após a cirurgia, em mulheres que ainda não entraram na menopausa e em pacientes com alto risco de recidiva. As mulheres com tumores de mama com resposta hormonal negativa são as mais propensas a receber este tipo de tratamento (WHO, 2002; MS, 2008).

Tanto a radioterapia quanto a quimioterapia podem ter finalidade neoadjuvante, quando utilizadas para destruir as células cancerosas e conseguir diminuir o tamanho do tumor antes da cirurgia (MS, 2008).

Atualmente, há três modalidades de tratamento sistêmico adjuvante para o câncer de mama: terapia endócrina, quimioterapia e o anticorpo monoclonal do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (anti-HER-2) (AMB & ANS, 2009).

A terapia endócrina adjuvante ou hormonioterapia é o tratamento que consiste do uso de substâncias semelhantes ou inibidoras de hormônios para inibir o crescimento de

neoplasias que são dependentes da ação hormonal. O tumor de mama é um dos tipos de câncer que são sensíveis a esse tratamento. O tratamento hormonal deve ser recomendado após a avaliação dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona do tumor de cada paciente. Caso o resultado do exame seja positivo, é recomendado o uso diário de um comprimido oral durante cinco anos, a ser iniciado logo depois da cirurgia de mama.

Em mulheres com diagnóstico de câncer de mama avançado, a hormonioterapia é muitas vezes a única opção de tratamento.

A abordagem integrada das modalidades terapêuticas, em tempos adequados, aumenta a possibilidade de cura e de preservação dos órgãos (WHO, 2002).

A cirurgia e a radioterapia são apropriadas para o tratamento do tumor localizado e regional, e podem curar em estágios precoces da doença (WHO, 2002; MS, 2008; Kaufmann *et al.*, 2010). Em pacientes com doença extensa sem metástase, apesar de ter um papel mais restrito, essa combinação terapêutica pode ser valiosa no sentido de melhorar a qualidade de vida e potencialmente prolongar a vida, contudo, esses procedimentos têm um papel limitado no tratamento do câncer de mama avançado (WHO, 2002; MS, 2008).

A quimioterapia tem uma atuação efetiva nos tumores de mama disseminados, além de ser adotado com finalidade paliativa em alguns casos de câncer de mama metastáticos (WHO, 2002; MS, 2008). A quimioterapia e a hormonioterapia têm demonstrado prolongar a vida de pacientes com câncer de mama (WHO, 2002).

O tratamento multidisciplinar do câncer de mama, visando ao cuidado integral do paciente, está respaldado por evidência científica e é recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), pelas organizações internacionais para controle do câncer e pelas entidades médicas brasileiras (Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina).

A medida mais usada para avaliar o tratamento do câncer é a distribuição de sobreviventes no decorrer do tempo, obtida através da técnica estatística de análise de sobrevivência. Essa técnica é utilizada quando se pretende analisar a ocorrência de certo fenômeno no decorrer do tempo, tomando como referência um evento inicial (diagnóstico, nascimento, início de tratamento, etc.) e evento final (óbito, recidiva, cura, término de tratamento, etc.), segundo Bustamente-Teixeira *et al.* (2002).

A estimativa geral de sobrevivência de uma população com câncer de mama reflete vários fatores – o estágio da doença no momento do diagnóstico, que é influenciado pela eficiência dos programas de detecção precoce, a disponibilidade de acesso e a efetividade do tratamento adotado (WHO, 2002). A OMS (2002) aponta que o tratamento apropriado do câncer de mama, aliado ao seu diagnóstico precoce, pode resultar em uma probabilidade de sobrevida de 75% ou mais em cinco anos.

As probabilidades de sobrevida para o câncer de mama na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA), utilizando dados populacionais provenientes do EUROCORE (European Concerted Action on survival and Care of Cancer Patients) e do SEER (Surveillance End Results Epidemiology) dos EUA para população de raça branca, indicam sobrevida maior nos EUA em relação aos países da Europa.

A probabilidade de sobrevida relativa em cinco anos entre mulheres americanas diagnosticadas por câncer de mama, no período de 2001 a 2007, foi de 90,4% para mulheres da raça branca e 77,0% para mulheres da raça negra. Na Europa, a média das probabilidades de sobrevida ajustada por idade, por câncer de mama com diagnóstico entre 2000-2002, foi de 79,0%. Em relação às diferenças entre países da Europa, os resultados do EUROCORE-4 mostraram melhores probabilidades de sobrevida para os países do norte da Europa, quando comparados com os países do leste europeu, embora, pacientes do leste europeu tivessem tido melhoria na probabilidade de sobrevida por câncer de mama durante o período de 1991-2002, registrando-se aumento de 60% para 73,9% (Verdecchia *et al*, 2007).

Na tentativa de explicar, em parte, estas diferenças na sobrevida média da Europa e dos EUA, estudos têm relatado que os dados do SEER incluem tumores *in situ*, que podem estar classificados erroneamente como tumores malignos invasivos (CONCORD *study protocol*, 2003).

Sant *et al.*(2004) conduziram estudo com dados do EUROCORE e SEER e encontraram 89% (EUA) e 79% (Europa) na probabilidade de sobrevida por câncer de mama aos cinco anos. Identificou-se que o diagnóstico no estágio I (melhor prognóstico) foi percentualmente maior na população feminina americana, em comparação à européia (41% versus 29%). Além disso, quando se procedeu ao ajustamento das populações estudadas por estágio, idade, cirurgia de mama e número de linfonodos avaliados, a

diferença do risco relativo encontrada foi de 1,07 (IC 95% = 0,98 – 1,17), tomando como base a população americana. Este estudo atribuiu a diferença na sobrevida de cinco anos entre as populações estudadas, principalmente, à diferença de estágio da doença no momento do diagnóstico (Sant *et al.*, 2004). Contudo, de acordo com vários artigos sobre o tema, estas diferenças parecem ainda persistentes e inexplicáveis.

Segundo Swaminathan *et al.* (1998), que compararam a sobrevida relativa em cinco anos por câncer de mama feminina entre países desenvolvidos e países em desenvolvimento, o pior resultado nos países em desenvolvimento pode ser um reflexo do diagnóstico em estádios tardios, do tratamento inadequado e, principalmente, da dificuldade de prover a terapia hormonal adjuvante.

Em estudo de sobrevida por câncer de mama feminina, de base hospitalar, no Estado do Rio de Janeiro, Brito (2004) encontrou 91,4% sobreviventes ao final do primeiro ano, 78,4% aos 2 anos e 66,2% aos 3 anos de seguimento, tomando como ponto de partida a data do início do tratamento. É fato que, em coorte hospitalar espera-se probabilidade de sobrevida maior do que na população em geral. Assim, os motivos que podem explicar essa baixa probabilidade de sobrevida é o elevado número de pacientes diagnosticadas em estádios avançados, quando comparado com países desenvolvidos; a subutilização de algumas intervenções recomendadas e com eficácia documentada (radioterapia, hormonioterapia, cirurgia para estadiamento recomendado), e o uso de intervenção desaconselhada (hormonioterapia para pacientes com receptores hormonais negativos). Soma-se a isso, o alto percentual de pacientes com câncer de mama sem receptores hormonais avaliados, contribuindo, direta ou indiretamente, para a não utilização de uma terapia (hormonioterapia) tão relevante para o aumento da sobrevida.

2.2. Terapia endócrina do câncer de mama.

As informações epidemiológicas sobre o câncer de mama anunciam a tendência mundial de aumento do número de casos de câncer de mama diagnosticado a cada ano (WHO, 2002). Talvez por isso, os avanços tecnológicos venham sendo direcionados ao diagnóstico e tratamento precoces, bem como à identificação de marcadores tumorais que sustentem melhor as escolhas terapêuticas, visando a aumentar a sobrevida dos pacientes.

Há décadas, a literatura médica tem reportado o grande impacto na melhoria do prognóstico de mulheres com câncer de mama precoce proporcionado pela terapia endócrina (AMB & ANS, 2009; Tamaki *et al.*, 2002; Coleman, 2002; Thomas & Hortobagyi, 2003). Em decorrência disso, vários ensaios clínicos sobre hormonioterapia para o câncer de mama foram realizados (Thomas & Hortobagyi, 2003; Tamaki *et al.*, 2002; Coleman, 2002; IOM, 1999), acumulando maior conhecimento sobre o tema, bem como gerando evidências para estabelecer consensos a esse respeito.

A relação entre a produção de hormônios pelo ovário e câncer de mama foi descrita há mais de 100 anos, quando se observou que tumores de mama inoperáveis regrediram após a realização da ooforectomia (Love & Philips, 2002). Desde então, foram múltiplas as tentativas de tratar casos de câncer de mama por meio de manipulações hormonais.

As glândulas mamárias são muito sensíveis à ação dos hormônios sexuais. Durante a puberdade, quando os ovários liberam altas quantidades de estrógeno e progesterona, há o desenvolvimento das glândulas mamárias. A ligação do estrógeno e da progesterona com as moléculas situadas no núcleo das células, conhecidas como receptores, é o fator desencadeante da multiplicação celular nas glândulas mamárias, resultando no preparo da mulher para a vida sexual e reprodutiva (Faria *et al.*, 1994).

Durante a menopausa, as concentrações de estrógeno na circulação caem significativamente com a interrupção do funcionamento dos ovários, mas essa produção ainda permanece, devido à ação das glândulas supra-renais, que atuam como via alternativa de produção hormonal (Faria *et al.*, 1994).

Na presença de células malignas, há a desorganização da estrutura celular, acarretando a diminuição ou mesmo o desaparecimento dos receptores de estrógeno e progesterona (Faria *et al.*, 1994).

A hormonioterapia é um dos tratamentos sistêmicos para o câncer de mama e baseia-se na utilização de antagonistas dos hormônios que estimulam o crescimento do tumor, por isto a avaliação tumoral deve apresentar receptores para os hormônios estrogênio e progesterona (MS, 2008).

O objetivo do tratamento hormonal é impedir que os estrógenos liguem-se a seus receptores para atuar como fator de crescimento das células mamárias malignas. Essa estratégia pode envolver, antes da menopausa, a retirada cirúrgica dos ovários (ooforectomia) ou o bloqueio da função ovariana com drogas (ooforectomia química), provocando a queda brusca na produção de estrógeno, privando a multiplicação das células tumorais (Faria *et al.*, 1994).

Durante a década de 80, foram detectados avanços substanciais nos resultados do tratamento do câncer de mama, por meio de diversos ensaios clínicos randomizados apontando a terapia adjuvante endócrina como responsável por reduzir a mortalidade por câncer de mama em aproximadamente 20%. Esse benefício apareceu em torno de três anos após os ensaios terem sido iniciados. Como consequência disso, ao fim da década de 80, constatou-se um aumento progressivo da prescrição de hormonioterapia (tamoxifeno) e da quimioterapia, como terapias adjuvantes após a cirurgia para o câncer de mama, em países desenvolvidos (Jatoi & Miller, 2003).

Evidências sucessivas continuaram apontando a combinação da quimioterapia com a hormonioterapia para as pacientes com receptores de estrogênio (RE) positivo como de fundamental importância na redução de recidiva e melhoria na sobrevida (Thomas & Hortobagyi, 2003; Coleman, 2002). Entretanto, esse benefício é, em média, menor nas mulheres com mais idade (Coleman, 2002) e naquelas com muitos fatores prognósticos favoráveis (IOM, 1999).

Outros estudos mostraram a redução do risco de recorrência em até 46% (EBCTCG, 1998) e da taxa de mortalidade em mais de 15 anos, em 31% das mulheres com câncer de mama com RE positivo e cinco anos de tratamento adjuvante com tamoxifeno (EBCTCG, 2005). Estudo retrospectivo com mulheres escocesas observou que aquelas com seguimento menor que 70% de suas prescrições de tamoxifeno adjuvante tiveram a probabilidade de morrer aumentada em 16%, ao passo que o uso prolongado diminuiu o risco de mortalidade em 13% (Thompson *et al.*, 2007).

O tamoxifeno é a droga mais comumente utilizada na terapia hormonal (Goldhirsch *et al.*, 2001; Tamaki *et al.*, 2002; Jatoi & Miller, 2003). Ensaios clínicos randomizados e controlados demonstraram que mesmo o uso tardio do tamoxifeno (não iniciado logo após a cirurgia) foi efetivo para mulheres com receptores hormonais (RH)

positivo (Goldhirsch *et al.*, 2001). A sua administração é, provavelmente, o fator mais importante na redução da mortalidade na década passada na maioria dos países ocidentais. (Coleman, 2002; Jatoi & Miller, 2003).

Originalmente, a hormonioterapia foi recomendada somente para as mulheres com características clínicas de alto risco, pois seria o único grupo que poderia ter benefício dessa terapia. Posteriormente, vários estudos verificaram que a hormonioterapia contribuiu substancialmente na melhoria da sobrevida em todos os subgrupos de mulheres com câncer de mama invasivo, embora o melhor benefício dependa do estadiamento do tumor e de outras características prognósticas (Thomas & Hortobagyi, 2003).

Segundo Jatoi & Miller (2003), a queda na mortalidade por câncer de mama nos países desenvolvidos é decorrente do tamoxifeno e não da mamografia. A justificativa é pautada nos ensaios clínicos randomizados que indicaram que há um retardo em 10 anos até a mamografia ter efeito sobre a mortalidade. Nesse sentido, como a adoção da mamografia na detecção precoce do câncer de mama foi implantada nos países desenvolvidos no final de 1980 e início de 1990, e a queda repentina da taxa de mortalidade deu-se no início de 1990, não haveria tempo para atribuir essa redução à mamografia.

Os autores ainda ressaltam que para mamografia ser benéfica, o tratamento do câncer de mama, a partir da sua detecção, teria que ser mais efetivo do que o do câncer detectado clinicamente (palpação). Se o câncer for considerado curável em qualquer estágio clínico, a detecção precoce pode ser considerada sem vantagem (Jatoi & Miller, 2003). Outro fator, discutido pelos autores, é que vários tumores impalpáveis detectados pela mamografia têm baixo potencial de malignidade. Assim, mesmo com diferença na sobrevida devido à mamografia, a terapia adjuvante pode reduzir qualquer potencial de benefício da detecção por mamografia nos resultados do câncer de mama (Jatoi & Miller, 2003). Ademais, a vantagem no tratamento do câncer de mama deve ser ultrapassada em valor, em relação à da detecção com mamografia, quando comparada com outros meios.

Em suma, os autores em questão advogam que a redução da mortalidade do câncer de mama, ocorrida em vários países desenvolvidos, esteve associada à melhoria do

tratamento (benefício do tamoxifeno) combinada com a detecção precoce por meio de apalpação, com um pequeno crédito à mamografia (Jatoi & Miller, 2003).

Ressaltando outras considerações, Vervoort *et al.* (2004) estudaram o efeito potencial da terapia adjuvante do tamoxifeno na mortalidade do câncer de mama usando o modelo MISCAN (*Microsimulation Screening Analysis*). Eles concluíram que o uso da terapia adjuvante aumentou no período de 1975-97, contribuindo consideravelmente para a redução da mortalidade por câncer de mama, em vários países. Entretanto, baseado nas estimativas encontradas, o rastreamento teve um efeito adicional na Holanda, sendo três ou quatro vezes maior.

Blanks *et al.* (2000) estimaram a contribuição do rastreamento com mamografia na Inglaterra e países de Gales em 1/3, e outros fatores (incluindo o tratamento com terapia sistêmica adjuvante) em 2/3 do total de redução na mortalidade por câncer de mama.

Discordâncias à parte, é consenso que quanto menor for o tamanho do tumor no momento do diagnóstico, maior é a probabilidade na melhora de sobrevida por câncer de mama. Ademais, também já está comprovado o benefício da terapia endócrina na sobrevida de mulheres elegíveis para essa terapia.

Ao longo dos últimos 30 anos, as diretrizes clínicas baseadas em estudos com mulheres com diagnóstico de câncer de mama e terapia endócrina adjuvante concluíram que: (1) quanto mais intensa a positividade dos receptores hormonais, maior a chance de resposta à terapia endócrina; (2) o tratamento hormonal não está indicado quando ambos receptores hormonais (estrogênio e progesterona) são negativos, porque a probabilidade de resposta terapêutica é inferior a 10%; (3) pacientes com positividade de pelo menos um dos receptores hormonais apresentam maiores chances de cura quando, depois da cirurgia, recebem tratamento hormonal (hormonoterapia adjuvante) durante cinco anos; (4) pacientes, principalmente idosas, com restrições ao tratamento quimioterápico pré-operatório, com tumores localmente avançados e receptores hormonais positivos, podem se beneficiar da hormonoterapia neoadjuvante ou primária (empregada no pré-operatório), com intuito de reduzir o tumor para alcançar a condição cirúrgica em tumores anteriormente inoperáveis ou para evitar a mastectomia, objetivando-se a cirurgia conservadora; e (5) o tratamento hormonal em pacientes com diagnósticos

avançados é capaz de induzir remissões mais duradouras e com menores efeitos colaterais do que a quimioterapia, por isso deve ser indicado como primeira opção. A restrição fica sobre os casos onde há risco de morte em curto prazo, porque a resposta à manipulação hormonal é mais lenta do que aos agentes quimioterápicos.

A duração do tratamento hormonal é relativamente longa, com uso diário da medicação por cinco anos (EBCTCG; 2004) para se obter o máximo benefício (Burstin & Winer, 2000). Comparações entre duração de tratamento indicaram que mulheres tomando tamoxifeno por período menor que cinco anos tiveram aumento significativo da taxa de recorrência e mortalidade por câncer de mama (Lancet, 2005). Contudo, a administração do tamoxifeno por período superior a cinco anos, em mulheres com câncer de mama receptor de estrogênio (RE) positivo e ausência de comprometimento dos linfonodos axilares, não demonstrou benefícios adicionais (AMB & ANS, 2009; Fisher *et al.*, 1989).

Tamoxifeno é um modulador seletivo oral do receptor de estrógeno e, atualmente, o medicamento mais vendido para o tratamento do câncer mamário. Ele é utilizado para o tratamento de câncer de mama em estágios iniciais ou avançados entre mulheres pré ou pós-menopáusicas. Nas últimas três décadas, a terapia endócrina adjuvante com o emprego do tamoxifeno tem-se apresentado como terapia padrão, tanto em mulheres em fase anterior ou na pós-menopausa (AMB & ANS, 2009).

A respeito dos seus efeitos adversos, o tamoxifeno está sendo associado a um significativo aumento no risco de câncer de endométrio (Coleman, 2002; Tamaki *et al.*, 2002), de embolia pulmonar e de trombose venosa, particularmente para mulheres com idade superior a 50 anos. Aparentemente, os benefícios do tamoxifeno superam os malefícios (Tamaki *et al.*, 2002).

Na última década, os inibidores de aromatase (IA) mostraram evidência para o tratamento hormonal do câncer de mama. Os inibidores da aromatase de terceira geração são classificados em esteroídicos (exemestano) e não esteroídicos (letrozol e anastrozol). A atuação dos IA dá-se pela supressão do nível sérico de estrogênio, a partir da inibição da enzima aromatase, que é responsável pela conversão periférica de androgênio em estrogênio. Ao inibir a ação da enzima aromatase, esses medicamentos impedem a transformação dos hormônios sexuais liberados pela supra-renal em estrógeno, privando

as células malignas desse fator de crescimento. Todas as três drogas atuam no controle do câncer de mama com receptor hormonal positivo. Devido à sua atuação periférica, os IA não são efetivos nas pacientes na pré-menopausa, por estarem relacionados ao aumento da estimulação ovariana (EBCTCG, 2005; Pritchard., 2004; Mitwally *et al.*, 2001).

Inicialmente, os inibidores de aromatase foram estudados em mulheres com doença avançada e metastática, de forma que sintomas adversos, como artralguas, não foram valorizados. No entanto, quando usados com intuito adjuvante em pacientes com doença inicial, os efeitos adversos tornaram-se mais evidentes, visto que essas pacientes são mais saudáveis e fisicamente ativas (ATAC, 2008).

Com relação aos efeitos adversos, observa-se que pacientes sob tratamento com tamoxifeno mostram mais fenômenos tromboembólicos e sangramento vaginal, quando comparadas àquelas em uso do letrozol. No entanto, em relação à ocorrência de fraturas, verifica-se uma frequência significativamente maior mediante uso do letrozol; como também um maior número de eventos cardíacos. Resultados semelhantes são observados com o emprego do anastrozol (BIG, 2005).

O emprego do letrozol ou do anastrozol em mulheres na pós-menopausa, portadoras de câncer de mama invasivo e RH positivo, submetidas à terapêutica adjuvante, mostraram maior sobrevida livre da doença (ausência de recorrência local ou à distância) quando comparado ao tratamento com o tamoxifeno (ATAC, 2008; BIG, 2005).

Embora as reuniões de consenso apontem os inibidores de aromatase como alternativa potencial para o tratamento do câncer de mama em mulheres pós-menopausa com receptores positivos, a *American Society of Clinical Oncology Technology Assessment Report* avalia que ainda são necessários estudos de longo prazo para recomendar os IA em substituição ao tamoxifeno para todos os pacientes com resposta endócrina (Pritchard, 2004).

Em relação à eficácia da droga e à presença de efeitos adversos, recentemente, alguns estudos (Coombes *et al.*, 2007; ATAC, 2008) observaram que, no tratamento relacionados à terapia hormonal do câncer de mama, o efeito antitumoral costuma relacionar-se positivamente à ocorrência de efeitos adversos. Coombes *et al.* (2007) observaram que mulheres com relato de alguns sintomas vasomotores com o uso de

tamoxifeno adjuvante apresentaram menor ocorrência de eventos relacionados ao câncer. No estudo ATAC (2008) foi observado que as queixas articulares ou de sintomas vasomotores foram preditoras de desfechos nas pacientes tratadas com tamoxifeno ou anastrozol. Assim, os efeitos adversos aparentes parecem ser indicador de eficácia terapêutica.

Mais recentemente, outra modalidade de tratamento sistêmico adjuvante para o câncer de mama é o anticorpo monoclonal anti-HER-2. Sabe-se que o HER-2 encontra-se amplificado em 18% a 20% dos casos de neoplasia mamária e a sua resposta a agentes terapêuticos específicos (como exemplo o trastuzumabe) já está estabelecida (AMB & ANS, 2009; Wolff *et al.*, 2007).

Desta maneira, a pesquisa do proto-oncogene HER-2 deve ser incorporada à decisão clínica juntamente com os receptores hormonais para uma adequada escolha da terapia adjuvante. As indicações são para pacientes com carcinoma de mama invasivo. A positividade do HER-2 parece estar associada a uma resistência relativa a terapias endócrinas em geral (Wolff *et al.*, 2007). Vários estudos avaliaram a adição do trastuzumabe à quimioterapia no tratamento adjuvante do câncer de mama localizado com hiperexpressão do HER-2 (AMB & ANS, 2009). O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado específico, dirigido contra o domínio extracelular do receptor do fator de crescimento, apresentando atividade terapêutica em casos de câncer de mama avançado isoladamente ou associado à quimioterapia. Com relação aos eventos adversos, observa-se maior frequência de cardiotoxicidade com o emprego do trastuzumabe (Wolff *et al.*, 2007).

As diretrizes clínicas sobre a Terapia Adjuvante do Câncer de Mama têm sido objeto de estudo mundial e sistemático. Desde 1978, a cada dois anos, especialistas têm comparecido à Conferência de Terapia do Câncer de Mama Precoce em Saint Gallen, Suíça, para reavaliar e buscar consenso sobre os padrões de prática clínica. Os resultados têm sido publicados no *Journal of Clinical Oncology*, por Goldhirsch e colaboradores.

Em 2000, a Reunião de Consenso nos EUA, ocorrida em Bethesda, indicou a hormonioterapia somente para doentes cujos tumores mamários contivessem receptores para estrogênio ou progesterona, independentemente de idade, estado hormonal (pré ou

pós-menopausa), tamanho tumoral ou invasão linfática. O mesmo foi estabelecido pelo consenso de Saint Gallen, na Suíça, em 2001.

Na reunião de consenso realizada em Saint Galles, em 2007, ficou estabelecido, que nos casos de câncer de mama precoces, a terapia adjuvante sistêmica (quimioterapia, terapia endócrina e anti-HER-2) deve ser administrada logo após a cirurgia, com o propósito de eliminar clinicamente a ocorrência de micrometástases e, por conta disso, prevenir a recorrência do câncer de mama e melhorar a sobrevida (Goldhirsch *et al.*, 2007).

Para os especialistas (Goldhirsch *et al.*, 2007), os IA ampliaram substancialmente à opção de tratamento disponível, após 40 anos de sucesso do tamoxifeno. Para as mulheres na pré-menopausa com tumor endócrino-positivo, tanto o uso do tamoxifeno como o do tamoxifeno com supressão da função ovariana, ambos por cinco anos, continuam sendo o tratamento padrão. Para esse grupo está contra-indicado o uso dos IA. Para certos grupos de mulheres na pós-menopausa com resposta hormonal positiva, cinco anos de tamoxifeno sozinho continua também sendo uma opção viável.

Há preferência de uso dos IA somente após dois a três anos de uso do tamoxifeno. Uma minoria de especialistas prefere já iniciar o tratamento com IA, sendo, mesmo assim, essa estratégia aceita quando a mulher se enquadra na categoria de alto risco ou HER-2 positivo. A indicação de IA implica na avaliação da densidade óssea e uso de cálcio e vitamina D, além de prática de exercício físico, por conta do aumento do risco de perda óssea associado ao tratamento (Goldhirsch *et al.*, 2007).

Em pacientes na pós-menopausa com história trombofílica está contra-indicado o uso do tamoxifeno. Para as pacientes na pós-menopausa com cinco anos de tratamento completo com tamoxifeno, a maioria de especialistas apóia o uso adicional de IA por um período de tempo, no caso da presença de gânglios linfáticos positivos. O uso adjuvante do transtuzumabe para pacientes com HER-2 positivo somente está indicado em concomitância com a quimioterapia (Goldhirsch *et al.*, 2007).

Os padrões de efeitos adversos esperados podem influenciar a preferência dos doentes por uma ou outra estratégia terapêutica (Goldhirsch *et al.*, 2007).

Na 11^a reunião de consenso em Saint Galle, realizada em 2009, especialistas enfatizaram que a indicação da terapia sistêmica adjuvante deve estar de acordo com os subgrupos de riscos definidos pelos fatores preditivos. Em um contexto com novos parâmetros para categorização de risco (ex: marcador de proliferação Ki-67), informações incrementais foram incorporadas para compor um algoritmo de seleção radicalmente diferente para o tratamento do câncer de mama inicial. Quanto mais se sabe sobre diferentes características dos tipos de tumores de mama, mais evidente fica a heterogeneidade da doença e maior é a oportunidade de refinar a escolha do tratamento. Os especialistas recomendam que as distintas características dos pacientes e do tumor devem pautar as escolhas terapêuticas, agora, de forma mais individualizada. A nova abordagem propõe a seleção individual de cada modalidade de tratamento de acordo com as indicações mais relevantes, mas indica que ainda há necessidade de novos estudos sobre as diversas tecnologias de alto rendimento na avaliação do risco e sua probabilidade de resposta a cada terapêutica específica (Goldhirsch *et al.*, 2009).

Em relação ao consenso anterior, algumas novas recomendações relativas à terapia endócrina para o câncer de mama foram indicadas. Resultados recentes de ensaios clínicos continuam a apoiar o benefício dos inibidores de aromatase em mulheres pós-menopausa com câncer de mama receptor-positivo, embora outros estudos tenham questionado a extensão desse benefício. O benefício pode ser específico para as mulheres em maior risco de recaída. Para as mulheres em situação de risco muito baixo de recidiva, parece haver pouco benefício do uso de inibidores de aromatase, em comparação com o tamoxifeno, durante os primeiros cinco anos. Para tais pacientes, a escolha sobre a terapêutica mais adequada deve levar em conta os fatores adversos, no sentido de maximizar a adesão e minimizar o impacto negativo na qualidade de vida e no estado de saúde. A duração da terapia com inibidor de aromatase, apoiada pelos resultados de ensaios clínicos, é de 2-5 anos. Houve a divisão entre especialistas sobre a duração do tratamento com inibidores de aromatase, porém, tendo sido apontado que dados de segurança para além de cinco anos não estão ainda disponíveis (Goldhirsch *et al.*, 2009).

Continua a contra-indicação dos inibidores de aromatase em pacientes na pré-menopausa, entretanto, foi aberta uma exceção para os casos onde há contra-indicação do tamoxifeno, podendo ser administrados os inibidores da aromatase juntamente com a supressão da função ovariana. A maioria dos especialistas preferiu o uso dos IA como

tratamento endócrino inicial, particularmente em doentes com maior risco de recidiva precoce (Goldhirsch *et al.*, 2009).

O protocolo apresentado pela Associação Médica Brasileira (AMB) e pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) no Projeto Diretrizes - Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama - em 2001, recomenda que a hormonioterapia seja empregada em todas as pacientes com receptor hormonal positivo, sendo o benefício observado em pacientes na pré ou pós-menopausa, com ou sem utilização de quimioterapia. Além disso, a pesquisa dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona é recomendada para todos os pacientes (Barros, 2001).

Em 2009, a AMB e a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) publicaram as diretrizes para a terapia endócrina adjuvante para o câncer de mama. Ficou recomendado que o emprego dos inibidores da aromatase na terapia endócrina adjuvante do câncer de mama RH positivo em mulheres na pós-menopausa demonstra benefício na sobrevida livre de doença quando comparado ao tamoxifeno. Entretanto, a administração do tamoxifeno por cinco anos é considerada o tratamento hormonal padrão para pacientes na pré-menopausa com receptor hormonal positivo, sendo utilizado como droga isolada após o tratamento cirúrgico ou após a quimioterapia adjuvante. No entanto, foi contraindicado o uso do tamoxifeno por mais de cinco anos.

Em relação ao tema, em 2001, o INCA estabeleceu como conduta a ser seguida para suas unidades, que a utilização da hormonioterapia está condicionada obrigatoriamente à resposta positiva para pelo menos um dos dois hormônios tumorais (estrogênio ou progesterona), independente do estadiamento, da avaliação do linfonodo axilar, da finalidade terapêutica, da indicação cirúrgica, dentre outros (INCA, 2001).

O Ministério da Saúde (MS) regulamentou, desde 2001, o uso da terapia endócrina adjuvante no SUS no manual de Bases Técnicas para Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) do MS. Em 2008, com a adoção da tabela unificada de procedimentos no SUS, o MS atualizou as bases técnicas em oncologia. As recomendações sobre autorização de procedimentos de hormonioterapia no SUS se mantiveram, sendo “necessária a comprovação da sensibilidade do tumor ao hormonioterápico, por meio da determinação de receptor hormonal para estrogênios ou progesterona, no caso de mulheres e homens com câncer de mama. Estabelecida a

presença de receptor, a hormonioterapia poderá ser autorizada, de acordo com a sua finalidade, estando à mulher em pré-menopausa ou em pós-menopausa. Estabelecida a ausência de receptor, a hormonioterapia não deverá ser autorizada, esteja a mulher em pré-menopausa ou em pós-menopausa. Sendo o receptor hormonal tumoral desconhecido, a hormonioterapia não deverá ser autorizada” (MS, 2008).

2.3. Conceitos de adesão e persistência

Adesão e persistência medicamentosa inadequadas é um problema antigo. Vários estudos mostram que a inadequada adesão e persistência medicamentosa resultam no aumento da mortalidade e morbidade por uma variedade de doenças, bem como aumento dos custos de saúde (Dimatteo *et al.*, 2002).

Adesão ou aderência foi definida pela Organização Mundial de Saúde como a extensão na qual o comportamento do indivíduo – em relação à tomada da medicação, observância à dieta ou condução de mudanças no estilo de vida – coincide com as recomendações dadas pelo serviço de saúde (Sabate, 2003). Essa definição de adesão é a mais comumente citada nos trabalhos científicos (Osterberg & Blaschke, 2005; McDonald *et al.*, 2002).

A adesão, segundo *The International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research* (ISPOR, 2005), é definida como o grau ou a extensão do cumprimento em relação ao tratamento prescrito dia-a-dia com respeito ao horário, dose e frequência (Cramer *et al.*, 2008). Para a ISPOR há diferença entre adesão e persistência, sendo a persistência definida como a duração de tempo desde o início até a descontinuidade do tratamento.

Assim, ótima adesão e persistência ocorrem quando o paciente segue o tratamento exatamente como prescrito até sua conclusão. O paciente tem ótima adesão se nenhuma dose for esquecida, se nenhuma dose-extra for tomada, se nenhuma dose for tomada com erro na quantidade ou no horário. O paciente será um ótimo persistente se a medicação for tomada por todo o período prescrito.

Os estudos de adesão e persistência (A&P) ganharam relevância pela percepção de que os pacientes só podem ter o benefício máximo do tratamento se tomarem o medicamento conforme as instruções e seguirem aos horários e as doses recomendadas (Cramer *et al.*, 2003).

Segundo Peterson *et al.* (2007), o aumento dos estudos de A&P a medicamentos com dados retrospectivos, aliado à grande variabilidade metodológica entre eles, criou a necessidade de ser proposta uma abordagem sistemática para auxiliar no seu desenho e na sua revisão. A padronização na literatura de definições e cálculos de A&P objetiva permitir a comparação e a combinação de resultados e também ajuda a desenvolver intervenções eficientes para alcançar a A&P de medicamentos (Cramer *et al.*, 2003). Por esse motivo, a ISPOR convidou pesquisadores e especialistas para estudar e discutir assuntos relacionados à A&P. O grupo trabalhou por três anos e, como resultado, foi publicado, por Peterson *et al.* (2007), um *checklist* com itens que devem ser incluídos, ou ao menos considerados, quando a análise da A&P for conduzida com base em dados retrospectivos.

Existe uma variedade de métodos de cálculo para estimar a adesão quando são utilizados dados retrospectivos. O grupo de trabalho do ISPOR refere-se à razão de posse de medicamento (“*medication possession ratio*” – MPR) como um dos indicadores mais usados. Essa razão é calculada como a soma de dias com o medicamento em mãos, dividido pelo número de dias do mesmo período. Nos estudos baseados em dados de dispensação de medicamentos, o numerador é obtido pelo total de medicamentos diários dispensados, enquanto o denominador é calculado pela diferença entre a última data e a primeira data de dispensação acrescido do número de dias da última dispensação. Segundo Cramer *et al.* (2008), a escolha desse método possibilita a comparação entre os achados de vários estudos, além de fornecer evidência consistente para subsidiar políticas de saúde.

Para estudar A&P em uma dada população, existem três possibilidades com diferentes finalidades: estudos exploratórios, descritivos e analíticos. O estudo exploratório não envolve teste de hipótese e geralmente é de natureza qualitativa. Os estudos descritivos podem ser qualitativos e quantitativos e servem para descrever os padrões de uso da medicação na população. Estudos analíticos são desenhados para investigar a relação entre A&P e outras variáveis, sendo cruciais para explicar a

associação entre as variáveis estudadas. Os estudos analíticos podem ser longitudinais (de acompanhamento prospectivo ou retrospectivo) ou seccionais. Os estudos longitudinais com dados retrospectivos permitem ao pesquisador estimar a incidência da não-adesão, enquanto um estudo seccional só permite extrair a prevalência da A&P. Contudo, o pesquisador deve reconhecer a limitação no uso de dados retrospectivos quando pretende estabelecer associação entre A&P e outras variáveis (Peterson *et al.*, 2007).

Em relação aos estudos prospectivos, embora existam diferentes métodos possíveis para medir adesão e persistência (ex: auto-referido, contador de pílulas, monitoramento eletrônico dos frascos de medicamentos, dosagem da concentração sérica das drogas, concentração da droga na urina), todos os métodos apresentam limitações substanciais (Ruddy *et al.*, 2009). E, apesar das vantagens e desvantagens das várias técnicas de medição da adesão (Osterberg & Blaschke, 2005; Ruddy *et al.*, 2009), nenhuma é capaz de garantir que os pacientes tomaram toda a medicação dispensada.

Nos estudos prospectivos, o simples fato de o paciente saber que a sua adesão está sendo medida pode alterar o seu nível de adesão. Na verdade, em qualquer método, o paciente pode forjar o comportamento para parecer aderente. Há, também, diferenças farmacológicas quanto a absorção, distribuição, metabolização e excreção da droga. Ademais, a medida de acurácia da avaliação metabólica na urina só está disponível para certas drogas e, em relação à maioria das drogas usadas para tratamento do câncer, não há produção de marcadores similares de adesão disponível para avaliação (Ruddy *et al.*, 2009).

Portanto, a escolha de um método consistente é necessária para medir e identificar indivíduos que não aderem à terapia, mesmo que seja difícil medir adesão ao tratamento, pois dependendo do caso, podem-se ter muitos componentes envolvidos, como por exemplo, medicação, dieta e mudanças no estilo de vida (Peterson *et al.*, 2007).

Diante desse quadro, as diretrizes propostas pela ISPOR recomendam que cada análise inclua a definição formal e a forma de cálculo da adesão e persistência.

Outra possibilidade de medição da adesão é a proporção de dias cobertos – “*Proportion of days covered*” (PDC), que vem crescendo em uso entre os pesquisadores. O PDC é calculado como número de dias com a droga na mão, dividido pelo número de dias de um intervalo específico. O PDC pode ser multiplicado por 100 para ser expresso

em porcentagem ou ser analisado como uma taxa que varie entre zero e um. O numerador do PDC não é meramente a soma dos dias com a medicação (como na MPR), mas todas as prescrições seguidas durante um período. O denominador para o cálculo do PDC é tipicamente a magnitude do número de dias, que tem que ser o mesmo para todos os intervalos e pacientes (ex: 90 dias). O PDC pode ser analisado como medida contínua ou dividido em categorias para ser usada como variável ordinal ou dicotômica.

O PDC pode ser mais útil que a MPR quando se trata de esquema medicamentoso, com uso de múltiplas drogas para o tratamento de uma doença específica. Então, todas as drogas serão avaliadas e, para um indivíduo ter adesão, será necessário que todas as drogas do esquema tenham sido tomadas conforme prescrito.

De qualquer modo, em qualquer dos métodos utilizados é necessário, ao menos, duas datas para proceder ao cálculo de adesão. (Peterson *et al.*, 2007).

O cálculo de persistência adiciona a dimensão tempo na análise e, geralmente, representa o tempo no qual o paciente continua a seguir a prescrição, ou o tempo decorrido entre o início do tratamento medicamentoso e a descontinuação do uso da medicação. O mais comum é o tempo ser expresso em dias, mas pode ser também expresso meses ou anos. Nos estudos de persistência é comum estabelecer um período de tempo que o paciente fica sem a medicação prescrita até que seja classificado como não-persistente.

O método de estimativa do nível de persistência – “*the estimated level of persistence*” (ELPT) visa estimar a proporção de pacientes ao tratamento. O ELPT pode diferenciar os pacientes que tomam a medicação esporadicamente durante um período, daqueles que interromperam a medicação logo no início do tratamento. Os resultados ou proporções estimadas podem ser apresentados em forma de curva que descreve o nível de persistência ao longo do tempo, de forma similar à descrição da probabilidade de sobrevivência nas curvas de Kaplan-Meier (Peterson *et al.*, 2007).

Uma análise alternativa da medida de persistência computa o número de dias até a descontinuidade ou o número de prescrições por um período de tempo, incluindo os dias correspondentes ao quantitativo de droga recebido na última dispensação. Caso haja uma descontinuidade no tratamento maior que o período de interrupção estabelecido pelo pesquisador, o paciente será considerado não-persistente (Peterson *et al.*, 2007).

Esse período de tolerância deve ser avaliado por prescrição terapêutica, sempre buscando um prazo de interrupção que não comprometa a eficácia do tratamento. Em relação a alguns tipos de droga, já foi estipulado o período pelo qual o tratamento pode ser interrompido sem prejuízo nos resultados esperados. Da mesma forma, a classificação em aderente e não-aderente considera a possibilidade de perda na ingestão de certo número de medicamentos. Para os anti-retrovirais, é usual considerar aderente os que tomam 95% dos medicamentos, para não acarretar resistência medicamentosa. Vários estudos trabalham com limite de 80% da prescrição para adesão, mas é desejado ter validade clínica para separar quem adere dos que não aderem (teste de sensibilidade). A escolha do ponto de corte mais adequado, geralmente requer informação se o paciente, ao tomar uma dada quantidade de medicamento, terá melhores resultados clínicos, comparados com os que tomaram menos (Peterson *et al.*, 2007).

De acordo com a literatura revisada, não há consenso sobre o ponto de corte para que a adesão à terapia endócrina adjuvante para o câncer de mama seja considerada adequada. Os mais usados estão no intervalo de 80% a 95%, mesmo com a limitação de estudos para apoiar uma escolha (Ruddy *et al.*; 2009).

Alguns estudos sugerem que a consequência de perder uma dose pode ser maior entre pacientes que recebem IA do que entre os que recebem tamoxifeno, porque a metabolização do tamoxifeno leva de sete a quatorze dias, enquanto letrozol e anastrozol levam, aproximadamente, dois dias e o exemestano, somente 27 horas. Contudo, esse ponto requer estudos futuros (Ruddy *et al.*, 2009).

Em estudos prospectivos de adesão, o resultado é operacionalizado como a dose tomada em relação à que foi prescrita. Em estudos retrospectivos, é operacionalizado como o número de doses dispensadas em um período em relação a esse mesmo período, geralmente chamada de MPR. Adesão com base nas prescrições pressupõe que medicamento dispensado é medicamento tomado (Cramer *et al.*, 2003).

Persistência pode ser operacionalizada tanto nas avaliações prospectivas quanto nas retrospectivas, como a determinação de um período de tempo desde o início do tratamento até o término do tratamento ou até o fim da observação. A análise de persistência deve incluir um número específico de dias entre os intervalos das dispensações que não será considerada como interrupção do tratamento, considerado

como tolerância, que deve ser baseado em propriedades farmacológicas da droga e da situação do tratamento (ex: máximo de tempo permitido que os pacientes possam ir sem a dose e não antecipar o aparecimento de sintomas). Por definição, persistência é reportada como variável contínua em termos do número de dias para a qual a terapia foi prescrita. Persistência também pode ser reportada como variável dicotômica medida até o fim de tempo predefinido (ex: cinco anos), considerando os pacientes como persistentes ou não-persistentes (Cramer *et al.*, 2003).

Em relação à hormonioterapia para o câncer de mama, há uma grande disparidade na literatura sobre as taxas de não-adesão, com muitos autores argumentando que essa variação deve-se à população pesquisada e ao método de medida utilizado. Embora as taxas de adesão ao tratamento adjuvante do tamoxifeno durante os ensaios clínicos sejam altas, com níveis de 94-100% (Dewar *et al.*, 1996), estudos de base populacional encontraram de 45-88% de não-adesão (Waterhouse *et al.*, 1993; Demissie *et al.*, 2001; Grufeld *et al.*, 2005; DiMatteo, 2004; Pellegrini *et al.*, 2009) e outros estudos mostram piores resultados clínicos associados com a baixa adesão (DiMatteo, 2004; McCowan, 2008).

Ruddy *et al.* (2009) organizaram uma revisão sobre o tema e, em geral, encontraram a taxa de adesão e persistência entre 16% e 100% para terapia oral contra o câncer na população adulta. Além do grande intervalo observado nesse estudo, parece que até os dias de hoje, não há um ponto de corte clinicamente estabelecido a partir do qual comecem a aparecer prejuízos em relação aos resultados esperados pelo tratamento em questão (Ruddy *et al.*, 2009).

É provável que a não-adesão ao tamoxifeno ou a descontinuidade no início do tratamento traga resultados significativamente menos favoráveis entre pacientes (Pellegrini *et al.*, 2009). A adesão tende a diminuir com o tempo, mas casos de não-adesão ocorrem, na maioria, durante o primeiro ano do tratamento (Owusu *et al.*, 2008), sendo que este padrão não está limitado ao tamoxifeno (Howell, 2005).

Outra consequência relacionada com a não-adesão à terapia oral, além do comprometimento da eficácia do tratamento, ocorre se o médico não estiver ciente que o paciente não está tomando o medicamento conforme prescrito. Neste caso, ele pode atribuir a progressão da doença à falta de atividade da droga e, portanto, pode

desnecessariamente mudar o regime (Avorn *et al.*, 1998) ou prescrever um medicamento de segunda ou terceira linha, com custos ou efeitos colaterais maiores.

De fato, adesão ao tratamento com medicação oral é uma questão complexa e multifacetada. Não-adesão e não-persistência, em várias populações, podem implicar no aumento do consumo de recursos assistenciais, incluindo mais visitas médicas, maiores taxas de internação e maiores tempo de permanência hospitalar (Haynes *et al.*, 1977).

2.4. Fatores relacionados à adesão e à persistência na terapia endócrina do câncer de mama

O fator mais comumente apontado como associado à não-adesão e à não-persistência, e que afeta negativamente a qualidade de vida das pacientes com câncer de mama, são os efeitos adversos do tratamento de câncer de mama. O tratamento do câncer de mama envolve mutilações decorrentes das cirurgias; diarreia, náuseas, vômitos, queda de cabelo, e leucopenia devido à quimioterapia e queimadura de pele causada pela radioterapia. A hormonioterapia, por sua vez, pode causar retenção de líquidos, secreção, sangramento, prurido e secura vaginal, tontura, ondas de calor e erupção cutânea, dispareunia e artralgia, estando, além disso, associada ao aumento do risco para o câncer do endométrio e trombose venosa profunda (Ashraf, 2009; Cella & Fallowfield, 2008; Mourits *et al.*, 2001).

Segundo Sehdev *et al.* (2009), os inibidores de aromatase (anastrozol, exemestano, e letrozole), que também são utilizados como parte do tratamento adjuvante endócrino do câncer de mama precoce com RH positivo, tem um efeito sobre a saúde óssea, cardiovascular e ginecológica da paciente. De fato, os autores identificaram que os efeitos dos IA têm sido associados, em ensaios clínicos, com a perda de densidade óssea, dores musculares, artralgia, além do aumento da mortalidade por causa cardiovascular em sobreviventes de câncer de mama, especialmente em mulheres com risco.

Segundo o *Institute of Medicine* (IOM, 1999), o impacto do diagnóstico de câncer de mama gera um desconforto psíquico (ansiedade, insônia, depressão, raiva), mudança radical nos padrões de vida (redução da atividade, comprometimento da sexualidade) e

medos e preocupações (sensação de morte e recidivas). Em relação à idade, as pacientes mais jovens sentem-se mais afetadas e prejudicadas, pois o peso da limitação de uma vida ainda não vivida tem maior repercussão psicológica.

De acordo com a evidência disponível, os fatores relacionados à elevada adesão e persistência são: não ser casado, ter co-morbidade, ter estadiamento regional ou avançado, ter receptor hormonal positivo (ao invés de desconhecido), não receber quimioterapia adjuvante, receber radioterapia adjuvante, ter diagnóstico em hospital pequeno (Kimmick *et al.*, 2009).

Por outro lado, os fatores geralmente associados à não-adesão a medicamentos orais, além dos efeitos colaterais dos medicamentos, são: idades extremas (menor de 45 e maior de 85 anos), mulheres brancas, alcoolismo, necessidade de mudança comportamental significativa, serviços de saúde inconveniente ou ineficiente, inadequada supervisão e comunicação com os profissionais de saúde, complexidade do regime terapêutico (frequência do esquema medicamentoso, quantitativo de medicamentos com horários diferentes, duração do tratamento), comunicação insuficiente ou não-adequada do médico com o paciente, insatisfação do paciente com o cuidado prestado, crenças do paciente sobre saúde com peso em favor da não-adesão (medicamento não irá ajudar; resultado depende de sorte e não do tratamento; não vale a pena correr os riscos, sofrer os efeitos colaterais, ou pagar os custos para ter benefícios apenas prováveis), insuficiente apoio social, história de não-adesão à medicação, história de doença mental, incluindo depressão (Kimmick *et al.*, 2009; Partridge *et al.*, 2007; Ruddy *et al.* 2009).

Além disso, estudos qualitativos com pacientes com câncer de mama mostram que valores e crenças sobre saúde e medicina parecem ter impacto sobre pacientes em uso de hormonioterapia (Horne e Weinman, 1999) e que a falta de esclarecimento sobre as diferenças entre pílulas contraceptivas, terapia de reposição hormonal e hormonioterapia (tamoxifeno) geram confusão sobre os efeitos colaterais e riscos desses medicamentos e a preocupação sobre a sua interferência no processo natural do ciclo mensal, do corpo e da vida. Contudo, o uso prévio de pílula contraceptiva ou de reposição hormonal tende a favorecer a adesão ao tratamento endócrino adjuvante para o câncer de mama (Pellegrini *et al.*, 2009).

Em relação ao tamoxifeno, parece que as mulheres também fazem uma avaliação do benefício, computando os prós e contras e buscando um balanço final positivo, sendo os valores neutros ou negativos em relação ao tamoxifeno associados com a descontinuidade do tratamento (Grunfeld *et al.*, 2005). Várias pacientes também admitiram uma falta de conhecimento sobre o modo de ação e dúvidas se o tratamento está mesmo indicado (Pellegrini *et al.*, 2009). De forma geral, vários estudos têm mostrado que a informação repassada para as mulheres sobre efeitos colaterais do tratamento hormonal, frente à expectativa das pacientes, é insuficiente (Thewes *et al.*, 2005b; McGurk *et al.*, 2006).

Os efeitos mais freqüentes do uso do tamoxifeno, de acordo com os relatos de mulheres com câncer de mama foram (Pellegrini *et al.*, 2009): ondas de calor, suor noturno, sentimento de serem menos atraentes, ganho de peso, cansaço, mudança menstrual, diminuição do apetite sexual, secura vaginal e alteração de humor. O primeiro ano de tratamento é caracterizado pelo sentimento de perda de controle sobre os seus corpos, sendo o dilema vivenciado por essas mulheres a difícil escolha entre sobrevivência (com todas as conseqüências do tratamento) e preservação da aparência jovem e da feminilidade. Outra preocupação é a mudança na eficiência ocupacional (causada pelas ondas de calor e cansaço) e o medo de ser abandonada pelo parceiro, devido ao sentimento de deteriorização da sua imagem corporal (causada pela cirurgia mamária e efeitos colaterais do tamoxifeno). Para algumas mulheres a supressão dos hormônios femininos representa uma mutilação adicional, depois da mastectomia, sobre a perda da imagem feminina.

Relações pertinentes a vida sexual das pacientes sobreviventes de câncer de mama ainda não foi bem investigado. Mulheres tratadas com tamoxifeno normalmente queixam-se de redução da libido, da excitação e da capacidade de atingir o orgasmo. Quando o tratamento é feito com IA, as mulheres apresentam perfil ginecológico mais favorável, já que não aumentam o risco de câncer de endométrio e de pólipos uterinos; porém têm sido relatadas secura vaginal e dispareunia como complicações desse tratamento (Ruddy *et al.*; 2009).

O uso da hormonioterapia, a qual geralmente está combinada com quimioterapia, resulta em menopausa prematura, o que funciona como uma cascata de várias formas de perdas do universo feminino, tais como: contra-indicação de gravidez e perda da

capacidade de amamentação em mulheres jovens que estão sobrevivendo por longo período após o diagnóstico de câncer. Para as mulheres jovens sem filhos e com planos de formarem famílias, preservar a fertilidade após o diagnóstico de câncer é uma questão crucial. Este pode ser um fator importante que afeta a continuidade do tratamento hormonal para o câncer de mama nesse grupo de mulheres (Pellegrini *et al.*, 2009)

O tratamento de doenças crônicas exige mudanças comportamentais dos pacientes, e isso pode afetar a adesão ao tratamento prescrito. Além disso, outros aspectos do sistema e dos serviços de saúde também podem afetar a adesão desejada e, estes fatores, nem sempre estão sob o controle do paciente, pois estão relacionados à própria terapia ou à relação do paciente com o médico prestador do cuidado. Nesse sentido, é possível destacar alguns fatores com impacto significativo sobre a adesão dos pacientes, quais sejam: acesso aos cuidados de saúde, satisfação do paciente, gestão dos efeitos colaterais pelos serviços de saúde e comunicação entre paciente e médico. Barreiras relacionadas aos cuidados de saúde incluem consultas perdidas, maus-tratos por profissionais de saúde, falta de acesso a medicamentos, e atraso ou inconveniência das consultas de seguimento (Osterberg & Blaschke, 2005; Atkins & Fallowfield, 2006; Davidson *et al.* 2007).

Esses fatores potencializados com outros relativos aos aspectos psicológicos, medos e crenças culturais, podem causar a interrupção temporária ou definitiva do tratamento, inclusive para as pacientes com bom prognóstico. Nesse sentido, os serviços assistenciais devem conhecer a dimensão deste problema para serem estruturados de forma a evitar que isto aconteça.

Assim, gestores, gerentes de serviços de saúde e médicos, conhecedores dos fatores associados à baixa adesão, podem prever quais pacientes são prováveis de pular doses ou parar de tomar a medicação e, conseqüentemente, agir de forma preventiva.

Historicamente, a administração de medicamentos orais tinha um papel relativamente menor no tratamento do câncer em comparação com as terapias citotóxicas (Fallowfield *et al.*, 2006; Lonardi *et al.*, 2007). No entanto, na última década, com o número crescente de agentes antineoplásicos orais aprovados para uso e muitos mais em desenvolvimento (O'Neill & Twelves, 2002), talvez por conta da preferência dos pacientes, a atenção centrou-se na terapia oral sob o ponto de vista da dispensação da

droga e da escolha do paciente (Fallowfield *et al.*, 2006; Lonardi *et al.*, 2007). A quimioterapia oral é atraente por causa de sua conveniência e facilidade de administração (O'Neill & Twelves, 2002).

Com o aumento no uso de medicamentos orais, a investigação sobre o problema potencial de adesão na assistência oncológica recebeu maior reconhecimento (Allen, 2007; Partridge *et al.*, 2007), tanto no campo da saúde quanto no econômico (Peterson *et al.*, 2007). Se os pacientes não tomam os medicamentos, eles não serão capazes de obter seu benefício.

Enquanto nos países desenvolvidos o campo de adesão a medicamentos orais contra o câncer já está sendo investigado, no Brasil há pouca literatura nacional disponível sobre padrão de adesão, reforçando a importância de se aprofundar o conhecimento nesta área. Talvez, isto seja um reflexo da baixa sobrevida dos pacientes brasileiros quando comparado com os dados dos países desenvolvidos. Mais recentemente, diversos países europeus (Inglaterra, Escócia, Holanda, Dinamarca, Suécia, dentre outros), Estados Unidos, Canadá e Austrália têm evidenciado, nos seus Planos Nacionais de Controle do Câncer, propostas e desafios decorrente do longo seguimento dos pacientes com alguns tipos de câncer, devido às altas taxas de sobrevida já alcançadas.

Assim, para aumentar nossas taxas de sobrevida e diminuir a mortalidade precoce por câncer, muitas ações são necessárias, e dentre elas, tem um papel relevante o conhecimento sobre padrões de uso de medicamento oral por longo período e os fatores que favorecem a interrupção ou o seguimento insatisfatório do tratamento.

O tratamento do câncer é complexo, com diversos fatores podendo afetar de diferentes maneiras, em uma ou em várias fases, contribuindo para diferentes resultados (IOM, 1999).

Esta tese foi conduzida na perspectiva de contribuir com informações adicionais acerca da interferência dos fatores demográficos, psicossociais, clínicos e assistenciais que possam orientar os gestores de saúde a aproximarem os seus serviços às necessidades da sua população. O campo de pesquisas avaliativas em oncologia é vasto, mas este estudo recortou o seu interesse sobre os fatores que favorecem ou dificultam o

seguimento adequado do tratamento de hormonioterapia para o câncer de mama, além de implicações nos seus resultados.

A não-adesão e não-persistência ao tratamento endócrino para o câncer de mama está associada a resultados significativamente menos favoráveis entre pacientes, além de acarretar o aumento do consumo de recursos assistenciais, incluindo mais visitas médicas, maiores taxas de internação e maiores tempo de permanência.

Em suma, a importância de estudar a adesão e persistência da hormonioterapia para o câncer de mama é dada pela alta incidência e gravidade da doença, pela eficácia comprovada da medicação, pelo longo tempo de tratamento hormonal e pelos diversos efeitos colaterais relacionados à droga.

OBJETIVOS

O objetivo geral desta tese é identificar as variáveis associadas à adesão e à persistência no tratamento de hormonioterapia para o câncer de mama em mulheres tratadas em hospital especializado e avaliar o seu efeito na sobrevida por câncer de mama.

Entre os objetivos específicos, listam-se:

- Descrição do perfil da população em uso de hormonioterapia;
- Descrever a adesão e a persistência com hormonioterapia;
- Identificar as variáveis relacionadas à adesão e persistência do tratamento hormonal para o câncer de mama de mulheres matriculadas no HC III/INCA;
- Investigar o efeito da adesão à terapia hormonal e outras variáveis relativas à atenção na sobrevida, após ajuste por fatores clínicos e demográficos.

MATERIAL E MÉTODOS

Nesse capítulo serão apresentados os métodos e materiais utilizados para a realização dessa pesquisa, que se centra na influência dos fatores prognósticos da adesão e persistência ao tratamento hormonal do câncer de mama.

4.1. Revisão bibliográfica de forma sistemática

Com a finalidade de auxiliar na estruturação dessa tese e na comparação dos resultados encontrados, foi realizada uma revisão bibliográfica com busca eletrônica de informações nas seguintes bases de dados: Medline/PUBMED, SCOPUS, WEB OF KNOWLEDGE, SCIENCE DIRECT, além da biblioteca virtual SciELO. Buscou-se realizar a pesquisa bibliográfica sobre os dois temas centrais deste trabalho: “adesão e persistência” e “adesão e persistência com a incorporação do tema sobrevida”.

Sobre o tema principal dessa tese “adesão e persistência” foi conduzida, por um revisor, a seguinte estratégia: (1) no PUBMED, com descritores de título, palavras-chave e resumo, em língua inglesa, espanhola e francesa (*Medication Adherence OR Patient Acceptance of Health Care*) AND *Breast Neoplasms* AND (*Antineoplastic Agents, Hormonal OR Chemotherapy, Adjuvant*), obtendo 197 artigos científicos; (2) no

SCOPUS, com os descritores (*TITLE-ABS-KEY(medication adherence OR "Patient Acceptance") AND TITLE-ABS-KEY(breast AND (neoplasm* OR cancer))*)), resultando em 64 artigos; (3) WEB OF KNOWLEDGE [*Topic=(medication adherence OR "Patient Acceptance") AND Topic=(breast) AND Topic=(neoplasm* OR cancer)*], obtendo 127 artigos e (4) SCIENCE DIRECT, com a estratégia [*TITLE-ABS-KEY (medication OR adjuvant) AND (adherence OR Acceptance) AND TITLE-ABS-KEY breast AND (neoplasm OR cancer)*]], resultando em 31 artigos.

Por fim, com a busca no (5) SciELO, com os descritores [(adesão OR aderência) AND (neoplasia mamária)], obteve-se 2 artigos.

Esse conjunto de busca totalizou 421 artigos sobre o tema principal dessa tese. Após a exclusão dos artigos duplicados, restaram 216 artigos. A leitura do título e resumo dos 216 artigos também conduziu a exclusão, permanecendo 67 artigos que integraram a revisão bibliográfica desta tese. Além disso, houve acréscimo dos artigos identificados nas referências bibliográficas dos textos lidos.

Para a busca de artigos sobre o tema “adesão e persistência com a incorporação do tema sobrevida” foi realizada a busca no PUBMED com os seguintes descritores de título, palavras-chave, resumo: *{(breast neoplasms[MeSH Terms]) AND (((Antineoplastic Agents, Hormonal[MeSH Terms]) OR Chemotherapy, Adjuvant[MeSH Terms]) AND ((Medication Adherence[MeSH Terms]) OR Patient Acceptance of Health Care[MeSH Terms])) AND (Surviv*)}*. Essa estratégia resultou em 66 artigos. Após a leitura dos resumos, foi possível avaliar os artigos pertinentes ao tema e incluir nove artigos nesta tese.

4.2. Desenho de estudo e população de interesse

Com o intuito de atender aos objetivos desta tese, foi realizado um estudo longitudinal retrospectivo, com abordagem quantitativa, a partir de dados secundários.

Partiu-se da integração e análise do conjunto de informações de uma coorte de mulheres com câncer de mama dispostas em diferentes bancos de dados: (1) controle de

dispensação de hormonioterapia do Setor de Farmácia do HC III/INCA; (2) Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do HC III/INCA; (3) Sistema Hospitalar Integrado (SHI) e Sistema Absolute do INCA; (4) Sistema de Informações Ambulatoriais de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade em Oncologia (SIA/SUS - APAC-ONCO) e Sistema de Internação Hospitalar (SIH/SUS); e (5) Sistema de Informação sobre Mortalidade do Sistema Único de Saúde (SIM-SUS). A abordagem quantitativa utilizou as informações contidas nos bancos de dados do INCA e do SUS, sendo armazenadas em um banco em meio magnético e analisadas no pacote estatístico SAS®, versão 9.1 (SAS Institute Inc., 2003).

A população pesquisada foi o conjunto de mulheres com diagnóstico de câncer mamário, com prescrição de terapia hormonal, matriculadas e tratadas integralmente ou parcialmente no HC III/INCA. O período de seguimento foi de 01 de janeiro de 2004 a 29 de outubro de 2010 (último dia útil do mês).

O HC III/INCA, órgão do Ministério da Saúde, localizado na capital do Estado do Rio de Janeiro, é um hospital público, com 52 leitos ativos e dispõe de todos os recursos de diagnóstico e terapêutico para o adequado tratamento do câncer de mama. O HC III/INCA, por ser um hospital exclusivo para tratamento oncológico, admite apenas pacientes com forte suspeita de câncer de mama ou com diagnóstico confirmado e sem tratamento prévio do câncer de mama.

Como o objetivo desta tese é estudar a adesão e persistência ao tratamento hormonal do câncer de mama, foram incluídas apenas as mulheres que constam do banco de dados do Setor de Farmácia do HC III/INCA para controle da dispensação de hormonioterapia para o câncer de mama.

Para a realização desta tese, foi imprescindível a integração dos bancos, visto que cada um contribui com diferentes variáveis, todas importantes para este estudo. Tais variáveis, relativas a características sócio-demográficas, clínicas e assistenciais foram consideradas tanto para a identificação de fatores associados à adesão e persistência das pacientes a hormonioterapia, quanto para a identificação do efeito independente da adesão e persistência sobre a sobrevivência das mesmas.

4.3. Fonte de dados

Para a utilização dos diversos bancos de dados utilizados nessa tese, foi necessário corrigir alguns dados, devido aos erros na digitação, entretanto, isso não foi possível para alguns deles, por completa falta de consistência, o que acarretou a exclusão de algumas observações.

4.3.1. Controle de dispensação de hormonioterapia do Setor de Farmácia do HC III/INCA

O banco de dados do Setor de Farmácia foi criado em 01 de outubro de 2003 por ocasião da implantação das Autorizações de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (APAC/SIA-SUS), para viabilizar o faturamento no SUS, visto que o fornecimento da hormonioterapia aos pacientes é gratuito. Presume-se, entretanto, que haja pacientes que já estavam em tratamento com hormonioterapia, que foram inseridas no banco de dados somente no momento da sua criação, implicando na presença de casos incidentes e casos prevalentes no banco.

As informações desse banco de dados, disponibilizadas para essa pesquisa, foram pertinentes a todas as mulheres tratadas com hormonioterapia durante o período de 01 de outubro de 2003 a 29 de outubro de 2010, totalizando 10.694 pacientes em tratamento com hormonioterapia.

No momento de exploração destas informações, verificou-se erro nos campos quantidade (ex: 3, 300, 333, 228, 2, 8, etc.), data (dispensação posterior ao óbito, medicamentos diferentes dispensados na mesma data para a mesma paciente, etc.) e código da droga dispensada.

As correções de quantidade e data pautaram-se na análise do perfil de cada paciente, tomando como base o total de informações disponíveis para cada paciente. Entretanto, algumas informações continuaram inconsistentes e foram excluídas.

Nos casos de diferentes medicamentos dispensados na mesma data para o mesmo paciente (N=66), foram mantidas as informações da nova medicação, caso as informações

subseqüentes sustentassem a hipótese de mudança da medicação para nova droga. Acredita-se que o paciente retirou o medicamento na farmácia antes da consulta médica, e depois, com prescrição mudada, foi novamente retirar a nova droga na farmácia.

O cálculo de adesão e persistência foi baseado nas informações do banco do Setor de Farmácia.

4.3.2. Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do HC III/INCA

Os registros hospitalares de câncer são fontes sistemáticas de informações dos casos de neoplasia malignas diagnosticadas e tratadas no hospital (INCA, 2000). A inclusão dos casos no RHC é orientada por tumor, assim, se um mesmo paciente tiver mais de um tumor maligno primário (não inclui recidiva ou metástase), serão registrados todos os tumores, mesmo que o número de prontuário seja o mesmo.

Os dados coletados continuamente são baseados nos registros de prontuário e de outras fontes, tal como, declarações de óbito.

O tratamento de câncer acontece mais intensamente ao longo do primeiro ano após o diagnóstico, assim, os RHC costumam inserir os casos novos de câncer, depois de decorrido um ano da data da primeira consulta no hospital, para que seja possível obter as informações sobre o tratamento realizado. Desta forma, no início dessa pesquisa, os tumores registrados estavam atualizados até o ano de 2008. Assim, as informações processadas foram do ano de 2002 a 2008 completos. Esse grupo totalizou 10.108 tumores de câncer de mama registrados.

A obtenção das informações relativas aos anos de 2002 e 2003 foi necessária porque o tratamento hormonal é usualmente prescrito após o tratamento (cirurgia, quimioterapia, radioterapia) do câncer de mama; desta forma, as mulheres que iniciaram tratamento hormonal em 2004, foram matriculadas no HCIII/INCA entre 2002 e 2003.

As informações sócio-demográficas e clínicas das pacientes foram oriundas do RHC.

4.3.3. Sistema Hospitalar Integrado (SHI) e Sistema Absolute do INCA

O SHI do INCA, implantado em 1998 e em uso até 2004 no HCIII/INCA, e o sistema Absolute, que o substituiu incluem as informações sobre os atendimentos médicos e de outros profissionais de saúde utilizadas nesta tese. O período considerado foi de 01 de janeiro de 2002 a 29 de outubro de 2010.

As informações do SHI e do Absolute foram incorporadas ao banco integrado constituído neste trabalho, com o intuito de avaliar se o tipo e o quantitativo de tratamento, bem como se algumas características da organização da assistência podem estar associadas com a adesão e persistência à hormonioterapia na população investigada.

Durante a exploração do Absolute, foram encontradas muitas informações desagregadas e repetidas, exigindo um trabalho intenso de agregação das informações.

A título de exemplo, o campo especialidade variava em mais de 200 itens (ex: onco, oncologia, onclogia, onco HCIII, onco residente 23, onco subsequente, onco primeira vez, onco Bruno, etc.), quando muitas informações agregadas à especialidade existiam no próprio sistema (ex: campo para informação do nome do profissional, informação sobre consulta de primeira vez ou subsequente, qual o nome do serviço que o profissional pertence, etc.).

Além disso, o módulo atendimento do Absolute contempla qualquer forma de atendimento profissional gerado ambulatorialmente (mesa redonda de profissionais para discussão dos casos, revisão, curativo, pronto-atendimento, atendimento de grupo, etc) e não apenas consultas. Por esse motivo, mesmo que tenha sido possível agregar os profissionais de saúde por especialidade, os resultados relativos às suas atividades, nesta tese, referem-se a qualquer tipo de atendimento desses profissionais.

Parece que no sistema Absolute há campos “abertos”, sem crítica, onde o profissional pode incluir as informações que julgar adequadas.

Tomou-se como base para as correções e agregações realizadas, o cruzamento de outras variáveis do sistema. A má qualidade de dados desse banco não foi um critério de exclusão *a priori*, apesar de ter condicionado a exclusão de algumas observações e de poder ter incorrido em erro de classificação.

4.3.4. Sistema de Informações Ambulatoriais de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade em Oncologia (SIA/SUS - APAC-ONCO) e Sistema de Internação hospitalar (SIH/SUS)

As informações de cirurgia, radioterapia, quimioterapia (exceto hormonioterapia) e internações, que compreende os procedimentos usados para o tratamento do câncer de mama, foram obtidas no SIA/SUS - APAC-ONCO e Sistema de Internação Hospitalar (SIH/SUS). O conjunto de informações obtidas foi de 01 janeiro de 2002 a 29 de outubro de 2010. Durante o período de estudo, os sistemas ambulatoriais (SIA/SUS) e de internação (SIH/SUS) foram integrados, com consequência na mudança dos códigos dos procedimentos. Por isso, para construção das variáveis estudadas, foram contabilizados os códigos relativos aos mesmos procedimentos em ambas as tabelas.

4.3.5. Sistema de Informação sobre Mortalidade do Sistema Único de Saúde (SIM-SUS)

O SIM-SUS foi usado para identificar os casos de óbitos desse conjunto de mulheres e compor o banco integrado para análise. Foram obtidas informações de óbitos femininos, maiores de 18 anos, do período de 01 de janeiro de 2004 até 31 de outubro de 2010 e foram realizadas busca nominal no SIM-SUS relativo ao Estado do Rio de Janeiro.

Com intuito de assegurar que os óbitos não representassem fonte de distorção dos resultados, por falta de informação no SIM-SUS, também foram utilizadas as informações de óbito contido no RHC, uma vez que esse registro inclui os óbitos encontrados nos prontuários, como também aqueles informados pelos familiares ao hospital.

Para minimizar a perda de óbito, uma vez que há problema de confiabilidade quanto ao campo “nome” no SIM-SUS, também foi realizada busca cruzando as informações “nome” e “data de nascimento”.

Após essa etapa, tratou-se de eliminar casos constantes no SIM-SUS e no RHC, mas com data ou causa de óbito divergente, julgando correta a informação do RHC.

4.4. Critérios de exclusão

Considerando a necessidade de incluir variáveis que se encontravam apenas nos bancos do RHC, no sistema de assistência do INCA (SIH/ABSOLUTE) e no sistema de procedimentos e de óbitos do SUS (SIA/SIH/SIM), procedeu-se à integração desses bancos ao banco do Setor de Farmácia. Esse procedimento de integração conduziu à exclusão de algumas pacientes.

Sob o ponto de vista operacional, foram excluídas todas as mulheres tratadas no HCIII/INCA que não constavam do banco de dados do Setor de Farmácia para controle da dispensação de hormonioterapia para o câncer de mama, seja porque não tinham indicação desse tratamento, seja porque houve recusa do tratamento em questão ou porque optaram por fazê-lo em outro local.

Com o intuito de minimizar a introdução de viés nos resultados, também foram excluídas informações sobre 20 mulheres em uso de exemestano (inibidor de aromatase), que faziam parte de um protocolo de pesquisa com esse tipo de droga.

Além disso, como o objetivo desse estudo pressupôs o acompanhamento das pacientes durante todo tratamento hormonal, foram excluídas as mulheres cadastradas nos primeiros meses após a criação do banco da farmácia, uma vez que continham pacientes já em tratamento com hormonioterapia (prevalentes) e não era possível separá-las das pacientes novas. O procedimento adotado foi excluir todas as observações anteriores a 01 de janeiro de 2004, o que compreende informações de três meses, sendo incluídas as mulheres com tratamento inicial de hormonioterapia a partir dessa data.

Por conta do uso hierárquico do sistema da farmácia, no momento de junção dos bancos, foram excluídos os tumores malignos do RHC que não constavam no banco da farmácia. Esses casos, provavelmente, representam as mulheres sem indicação ou uso de hormonioterapia no HCIII/INCA.

Também foram excluídas todas as mulheres constantes no banco da farmácia, que não constassem do banco do RHC, uma vez que neste banco havia variáveis relevantes

para esse estudo. Provavelmente estas mulheres foram matriculadas no HCIII/INCA a partir de 01 de janeiro de 2009, e ainda serão incluídas nesse banco.

Após a junção desses dois bancos, restaram 6.374 observações no banco integrado.

Posteriormente, foram excluídas duplicações de informações por pacientes no RHC. Essas duplicações de pacientes são decorrentes de diagnóstico de mais de um tumor, quando esse é diferente do tumor primário, uma vez que o registro nesse banco é orientado por tumor e não paciente. Os critérios utilizados para a exclusão de uma das duplicações obedeceram à seguinte ordem: (1) data de diagnóstico anterior a 01/01/2002; (2) data de início de tratamento do câncer no RHC ignorada e, por último, (3) ordenou-se o estadiamento do tumor de forma decrescente e excluiu-se o menor estadiamento quando a data de diagnóstico dos tumores foi a mesma e, o estadiamento maior, quando a data de diagnóstico foi diferente.

Isto resultou em um banco integrado com 6.133 observações.

Com a exclusão dos pacientes do sexo masculino, que representa até 1% do total de câncer de mama na população geral, restaram no banco 6.098 mulheres.

Uma vez que é necessário o mínimo de duas datas para o cálculo da adesão e persistência, foram excluídas 220 mulheres com apenas uma data de dispensação no banco da farmácia, resultando em 5.878 mulheres.

A exploração desse conjunto de mulheres mostrou que elas não constavam como óbito nos bancos utilizados, não sendo também, possível obter informações sobre o motivo da perda (falta de indicação terapêutica, abandono, mudança de local de tratamento, óbito não identificado, erro de digitação, etc).

Durante a junção dos óbitos SIM-SUS e RHC foram encontradas 39 mulheres com data de óbito menor que a data da última dispensação. Após estudo do perfil das pacientes e a comparação das informações entre os bancos com os óbitos, foi possível corrigir 35 dessas observações. Contudo, foram excluídas quatro mulheres por inconsistência total dos dados, permanecendo 5.874 mulheres.

Por fim, na obtenção da diferença entre o início do tratamento hormonal e o diagnóstico de câncer de mama, observou-se que 198 casos correspondiam a valores negativos, provavelmente decorrentes de erro de digitação. Após análise das informações desse grupo de mulheres decidiu-se pela correção dos dados, seguindo os seguintes procedimentos: (1) quando a data inicial do tratamento de hormonioterapia diferia negativamente da data do diagnóstico em até três meses, o tempo entre o diagnóstico e início do tratamento hormonal foi considerado coincidente – diferença igual a zero; (2) no caso de diferença negativa superior a três meses entre o início da hormonioterapia e o diagnóstico e consistência da segunda data de dispensação do medicamento com a data do diagnóstico, desconsiderou-se a primeira data de dispensação, substituindo-a pela segunda data subtraída da quantidade dispensada na data descartada. Com tais procedimentos foi possível manter na análise 185 casos, havendo perda de 13 mulheres, por total falta de consistência nos dados.

Assim, permaneceram para análise as informações de 5.861 mulheres no banco integrado.

Em suma, as exclusões foram motivadas pelas ausências das mulheres no RHC ou porque as variáveis sobre elas estavam inconsistentes. Nesse sentido, os problemas operacionais passaram a ser parte dos critérios de inclusão.

Com esses critérios de exclusão, *a priori*, não se prevê a introdução de vieses no estudo, visto que não se associam de forma sistemática às variáveis de interesse.

Foram incluídas todas as mulheres com câncer de mama, tratadas com hormonioterapia no HCIII/INCA, constantes nos bancos da farmácia e RHC, classificadas como caso incidente no banco do Setor de Farmácia e tiveram medicamento dispensado mais de uma vez.

4.5. Variáveis de interesse

As variáveis introduzidas neste estudo foram selecionadas seguindo os seguintes critérios: (1) constar dos bancos de dados utilizados; (2) constar na literatura como fatores associados à não-adesão e à não-persistência no tratamento de hormonioterapia do câncer

de mama e/ou de doença crônica; (3) ser objeto de estudo pessoal da autora (ex: variáveis relativas aos atendimentos dos profissionais de saúde); (4) ser fator prognóstico na sobrevida do câncer de mama, para compor o modelo de estudo da duração da sobrevida das pacientes.

4.5.1. Variáveis dependentes

As definições de adesão e persistência utilizadas nesta pesquisa foram pautadas no levantamento de protocolos clínicos (EBCTCG; 2004 e 2005) e na literatura especializada (ISPOR, 2005). De forma geral, foi adotada a recomendação de um comprimido diário de hormonioterapia (tamoxifeno ou inibidores de aromatase) por cinco anos.

O método utilizado para medir adesão foi a Razão de Posse de Medicamento (RPM), tomando como base o conjunto de prescrições individuais da seguinte forma:

Total de dias com a medicação (hormônio oral) requerida

*Última data de dispensação de medicamento (UD) - data do início da hormonioterapia +
suprimento entregue na UD*

O resultado dessa equação foi convertido em percentual e, considerado aderente o paciente que obtivesse resultado igual ou maior que 80%, de forma a facilitar a comparação dos dados com outros estudos. Esse valor justifica-se em um contexto onde não há estudos com informações farmacológicas que sustentem outros valores.

Como medida da persistência no tratamento, considerou-se o tempo entre o início da hormonioterapia até o seu abandono ou descontinuidade por 60 dias ou mais, contabilizando o último suprimento de medicamento obtido. A avaliação da sensibilidade da medida ao arbítrio de 30 dias de descontinuidade não indicou resultados muito diferentes, endossando a opção pelos 60 dias.

Foram consideradas persistentes (sem descontinuidade no tratamento) aquelas mulheres que foram a óbito, chegaram ao fim do estudo ou concluíram o tratamento de cinco anos, sem interrupção maior ou igual a 60 dias. As mulheres que interromperam o tratamento por 60 dias ou mais e não dispunham de informação de óbito foram consideradas não-persistentes (com descontinuidade no tratamento).

Analisando-se os dados de adesão e persistência dessa coorte, verificou-se a existência de mulheres com quantitativo de comprimidos dispensados maior do que o número de dias do período em que se encontravam sob observação ou em uso de hormonioterapia por mais de cinco anos. A adesão foi truncada no limite de 100%, verificando-se que valores originalmente superiores a 100% (18,9% do total de mulheres na coorte), estavam geralmente relacionados aos seguintes fatores: (1) ocorrência de óbito com posse de medicamento; (2) troca de medicamento durante o período em que ainda dispunha de comprimidos da droga substituída; (3) antecipação da data de retirada do medicamento, por falta de controle do sistema; e (4) erro de digitação de data ou quantidade, por falta de controle do sistema. Por outro lado, no estudo do tempo de persistência, optou-se por limitar a observação ao máximo de 1825 dias (cinco anos) de tratamento, tempo necessário para a sua conclusão.

Sabe-se que, na atualidade, há, com restrições, algumas diretrizes clínicas favoráveis à utilização da hormonioterapia por mais de cinco anos (uso complementar do IA por um período maior de tempo), mas somente para mulheres na pós-menopausa, com seguimento completo de cinco anos com tamoxifeno e sem contra-indicação ao uso dos inibidores de aromatase. As recomendações do Ministério da Saúde (MS, 2008; MS 2010), entretanto, mantêm o uso da hormonioterapia para o tratamento do câncer de mama por cinco anos.

Assumindo-se uma tolerância de 90 dias adicionais aos 1825 que perfazem cinco anos, a coorte estudada incluiu 712 mulheres que excederam o tempo de tratamento necessário.

Além da adesão e persistência no tratamento, também foi considerada como variável dependente de interesse neste estudo a sobrevida das pacientes, medida em termos do tempo desde o diagnóstico de câncer de mama e desde o início da hormonioterapia até a ocorrência de óbito.

4.5.2. Variáveis independentes

As variáveis exploradas como potencialmente explicativas de variações nas variáveis dependentes de interesse foram agregadas em uma base de dados, sendo oriundas ou derivadas de diferentes fontes, conforme descrito abaixo.

4.5.2.1. Características sócio-demográficas

- **Idade**

Utilizou-se a informação “data de nascimento” e “data de diagnóstico” do RHC para calcular a idade no momento do diagnóstico. Com esse procedimento, houve 54 mulheres com idade ignorada por falta de informação da data de diagnóstico. Nesses casos, utilizou-se a idade no início do tratamento como *proxy* da idade no diagnóstico.

- **Escolaridade**

Foi utilizada a informação “grau de instrução” do RHC, que corresponde à informação sobre o grau de instrução à época da matrícula, com as seguintes categorias: analfabeto; 1º grau incompleto; 1º grau completo; 2º grau completo; nível superior e sem informação.

Para análise multivariada dos dados essa variável foi agregada da seguinte forma: *escolaridade menor* (analfabeta e 1º grau incompleto); *escolaridade intermediária* (1º grau completo); *escolaridade maior* (2º grau completo e nível superior); e *sem informação*.

- **Estado conjugal**

Utilizou-se a informação “estado conjugal atual” do RHC (casado; solteiro; desquitado/separado/divorciado; viúvo; e sem informação), que não corresponde ao estado civil e sim à situação conjugal no momento da matrícula. Essa informação foi agregada nas categorias: *com companheiro* (casado); *sem companheiro* (solteiro, desquitado, separado, divorciado ou viúvo) ou *sem informação*.

4.5.2.2. Características clínicas

- **Estadiamento**

A classificação dos tumores malignos (TNM) foi elaborada pela União Internacional Contra o Câncer (UICC). A base dessa classificação é o tamanho do tumor com a condição dos linfonodos axilares e a avaliação acerca de existência sobre metástase à distância. A combinação de diversas subcategorias do TNM determina os estádios clínicos, que variam de 0 a IV. A variável estadiamento foi obtida no RHC. As quatro categorias do estadiamento foram agrupadas em tumores *curáveis*, que compreendem os estadiamentos 0, I e II; *não-curáveis*, cujo estadiamento pode ser III ou IV; e *sem informação*.

- **Tipo histológico**

A classificação morfológica das neoplasias malignas segundo o tumor é baseada na Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O), que permite padronizar os tumores para indicação de protocolos clínicos e comparações entre estudos. As mulheres com câncer mamário do tipo carcinoma ductal infiltrante (CDI), código M80050/3, foram analisadas separadamente por apresentarem normalmente um maior envolvimento linfático e um pior prognóstico, comparado com os outros tipos de tumores.

- **Lateralidade**

Refere-se ao lado do corpo onde ocorreu o tumor. Nesta tese, foi agregada a informação nas categorias: *unilateral* (esquerdo ou direito) e *bilateral*.

- **Historia familiar de câncer**

Ter história familiar de câncer refere-se diagnóstico de câncer em parentes exclusivamente consangüíneos, ascendentes ou colaterais até segunda geração (pais, avós, tios, tias, irmãos e irmãs). As categorias são: sim; não; e sem informação.

- **Tabagismo**

Nesse caso, levou-se em conta toda a vida do paciente, não apenas a situação atual. É considerado qualquer tipo de tabagismo (cigarro, cigarrilha, charuto, cachimbo e mascar). O fumante eventual foi considerado como não-fumante.

- **Alcoolismo**

Refere-se à história de consumo de bebida alcoólica habitual (mais que três vezes por semana) registrado no prontuário. O consumo de álcool eventual é considerado como resposta negativa. Também foi levada em conta a situação preponderante, e não apenas a atual.

4.5.2.3. Variáveis assistenciais

- **Tipo de hormonioterapia (HT)**

Refere-se ao tipo de hormonioterapia ao qual o paciente foi submetido: *somente tamoxifeno* (TMX); *somente IA* (letrozol ou anastrozol); *ambos* (tamoxifeno + IA). Na categoria “*ambos*” não foi considerado o tempo de uso de cada tipo de droga.

- **Cirurgia (CIR) informada**

Foi considerada a informação do SIH/SUS se a paciente foi ou não submetida à cirurgia de câncer de mama (qualquer tipo de mastectomia e linfadenectomia), exceto biópsia. Foram contemplados os códigos de procedimentos da tabela do SUS vigentes até 2008 e a nova tabela integrada (416020062; 410010057; 416120024; 42705070; 42004071; 416120032).

- **Quimioterapia (QT) informada**

Refere-se à informação do SIA/APAC-ONCO sobre o uso ou não, pela paciente, de quimioterapia, excluída a hormonioterapia (HT), considerando os códigos de

procedimentos da tabela do SUS vigente até 2008, bem como a nova tabela integrada, durante o período estudado.

- **Radioterapia (RT) informada**

Foi usada a informação do SIA/APAC-ONCO sobre se a paciente foi ou não submetida à radioterapia, com qualquer tipo de aparelho, em qualquer fase do tratamento durante o período estudado.

- **Combinação terapêutica**

As intervenções (hormonioterapia, cirurgia, quimioterapia e radioterapia) usadas para tratar o câncer de mama das pacientes, sem considerar a hierarquia, a seqüência ou a finalidade da intervenção (neoadjuvante, adjuvante, paliativa), foram categorizadas segundo as possibilidades encontradas no banco integrado: “*somente HT*”; “*HT e CIR*”; “*HT e QT*”; “*HT e RT*”; “*HT, QT e RT*”; “*HT, QT e CIR*”; “*HT, RT e CIR*”; “*HT, QT, RT e CIR*”.

- **Internações**

Total de autorizações de internação hospitalar (AIH) por paciente, independente do tipo ou quantidade de dias de internação.

- **Apoio terapêutico multiprofissional (ATM)**

Total de atendimentos multiprofissionais por paciente, englobando as especialidades: assistente social, enfermeiro, psicólogo, fisioterapeuta, nutricionista, odontologista, fonoaudiólogo e farmacêutico.

- **Mastologia**

Total de atendimento de mastologista por paciente.

- **Oncologia clínica**

Total de atendimento de oncologista clínico por paciente.

- **Atendimento profissional médico, exceto mastologista e oncologista clínico**

Total de atendimento médico, exceto oncologista clínico e mastologista.

- **Psicoterapia**

Total de atendimento com psicólogo ou psiquiatra por paciente.

- **Serviço de apoio diagnóstico terapêutico**

Total de procedimentos de serviço de apoio diagnóstico terapêutico de qualquer tipo, por paciente.

- **Tempo entre diagnóstico e início do tratamento hormonal**

Diferença, em meses, entre a data do início do tratamento hormonal e a data do diagnóstico. Na falta da data de diagnóstico foi usada a primeira data de tratamento do câncer no HCIII/INCA.

4.6. Análises

4.6.1. Descrição geral da coorte

Inicialmente procedeu-se a descrição da coorte no tocante às suas características sócio-demográficas, clínicas e relativas ao tratamento do câncer de mama, em termos das distribuições de frequências, no caso das variáveis categóricas, e da média, desvio padrão, mediana e intervalo de variação, no caso das variáveis contínuas.

4.6.2. Análise dos fatores associados à adesão à hormonioterapia

Conforme já referido, foram consideradas aderentes ao tratamento as mulheres com razão de posse do medicamento igual ou superior a 80%.

Análises bivariadas foram realizadas no sentido de explorar a associação entre adesão (ser aderente vs. não ser) e as diversas variáveis potencialmente explicativas da

sua ocorrência. No caso das variáveis independentes categóricas ou categorizadas, utilizou-se o teste estatístico do qui-quadrado (χ^2), verificando-se a hipótese nula de não associação. No caso de idade no diagnóstico, variável independente contínua, aplicou-se o teste-t de Student no sentido de testar a hipótese nula de nenhuma diferença entre as médias para os grupos de aderentes e não aderentes ao tratamento.

O efeito independente das variáveis explicativas sobre adesão foi identificado a partir da técnica de regressão logística, que considerou inicialmente, como critério de inclusão das variáveis independentes, um $p \leq 0,15$ na análise bivariada, e terminou excluindo variáveis sem efeito independente significativo, respeitando a perspectiva de parcimônia.

4.6.3. Análise dos fatores associados à persistência na hormonioterapia

Para a análise dos fatores associados à persistência no tratamento foram utilizadas as técnicas estatísticas de análise de sobrevivência, considerando-se o tempo de persistência como medida do tempo entre o início da hormonioterapia até a ocorrência de descontinuidade por pelo menos 60 dias sem medicamento.

Todos os pacientes da coorte iniciaram a hormonioterapia a partir de 01/01/2004, não havendo censura à esquerda nas observações contempladas. Foram considerados casos censurados à direita aqueles onde o tratamento foi concluído (cinco anos), aqueles onde houve óbito, seja por câncer de mama, seja por outra causa, e aqueles em que a paciente ainda se encontrava em tratamento, sem descontinuidade de 60 dias, no final do período do estudo (29/10/2010).

Para as análises bivariadas foi utilizada a técnica de Kaplan-Meier, buscando-se identificar diferenças no comportamento das curvas de ocorrência de descontinuidade, no decorrer do tempo, entre os diversos estratos das variáveis independentes. O teste de Wilcoxon e o teste log-rank foram empregados no sentido de testar a hipótese nula de não diferença entre as curvas, sendo o primeiro teste mais sensível a diferenças observadas em momentos mais distantes no tempo, e o segundo mais sensível a diferenças no momento inicial do seguimento (Allison, 1995; Kleinbaum, 1995).

Para estudar o efeito independente das variáveis explicativas, foi utilizado o modelo multivariado de riscos proporcionais de David Roxbee Cox (Cox, 1972), assumindo-se a parcimônia como critério para a escolha do modelo final. Vale ainda sublinhar a realização do teste do pressuposto de proporcionalidade do *hazard* de descontinuidade com a inclusão no modelo de termos de interação das variáveis independentes e o tempo e manutenção daqueles que se mostraram estatisticamente significativas para correção da violação ao pressuposto.

4.6.4. Análise dos fatores associados à sobrevivência das pacientes a partir do início da hormonioterapia

A técnica de Kaplan-Meier e o modelo de *hazard* proporcional de Cox também foram utilizadas para estudar os fatores explicativos do risco (*hazard*) de óbito por câncer de mama, tendo como referência da contagem do tempo o início da hormonioterapia e dando destaque ao interesse na investigação do papel desempenhado pela adesão e persistência no tratamento.

Para tais análises, as observações não apresentaram censura à esquerda. Os casos de censura à direita, por sua vez, foram aqueles onde houve interrupção do seguimento por abandono do tratamento ou transferência da paciente, ocorrência de óbito por outras causas, excluindo o câncer de mama, finalização do tratamento ou finalização do período.

4.6.5. Análise dos fatores associados à sobrevivência das pacientes a partir do diagnóstico

A análise dos fatores associados à sobrevivência das pacientes, tomando a data do diagnóstico como referência para a contagem do tempo, foi realizada no contexto de existência de censura à esquerda nas observações, uma vez que o banco integrado não contemplava todas as mulheres diagnosticadas e tratadas no HCIII/INCA no mesmo período. Tal cenário impôs a aplicação do método da contagem, associado à estimação da regressão de máxima pseudo verossimilhança da sobrevida (Allison, 1995; Copas & Farewell, 2001), no uso do modelo de Cox.

Vale salientar que apesar das análises das sobrevidas das pacientes a partir do início da hormonioterapia e a partir do diagnóstico terem ambas lançado mão do modelo de Cox, houve diferença no processo de contagem do tempo (Allison, 1995; Copas & Farewell, 2001; Wang *et al.*, 1993). Este último modelo permite considerar a contribuição de pacientes que foram tratadas no HCIII/INCA, mas não constavam no banco de dados do Setor de farmácia.

4.7. Considerações Éticas

Esta tese foi baseada em dados secundários, obtidos a partir das informações contidas nos sistemas de informação do INCA e no SIM-SUS. Foram adotadas todas as medidas para assegurar a não-identificação dos pacientes constantes nos bancos de dados analisados, em todas as etapas dessa tese. O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA, sob o número 84/2010.

RESULTADOS

Este capítulo está organizado sobre cinco eixos: (1) resultados da análise descritivas das variáveis de interesse; (2) fatores preditivos relacionados à adesão à terapia endócrina para o tratamento do câncer de mama no HCIII/INCA; (3) fatores preditivos da ocorrência de descontinuidade da hormonioterapia no decorrer do tempo – tempo de persistência no tratamento; (4) sobrevida de mulheres em uso do tratamento endócrino para o câncer de mama tratadas no HCIII/INCA a partir do início da hormonioterapia; e (5) sobrevida de mulheres em uso do tratamento endócrino para o câncer de mama tratadas no HCIII/INCA a partir do diagnóstico.

5.1. Descrição geral da população estudada

A Tabela 5.1 destaca a distribuição da população estudada segundo características sócio-demográficas. A média de idade no momento do diagnóstico foi de 57,5 ($\pm 13,6$) anos, variando de 21 a 103 anos, com mediana de 56,6. Aproximadamente 50% das mulheres tinham entre 40 e 59 anos e a minoria tinha menos de 40 anos.

Em relação à escolaridade, a metade das mulheres, na coorte, apresentava baixa escolaridade (analfabeta e 1º grau incompleto) e, aproximadamente, 10% tinham nível superior.

Quanto à situação conjugal no momento da primeira consulta no HC III/INCA, a população ficou dividida, com 46,5% das mulheres com companheiro, independente do registro civil, e 52,9% sem companheiro (solteira, desquitada, separada, divorciada e viúva).

Tabela 5.1 – Distribuição das características sócio-demográficas de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (N=5861).

Variável	N	%
Idade		
< 40 anos	519	8,9
40 - 49 anos	1414	24,1
50 - 59 anos	1499	25,6
60 - 69 anos	1203	20,5
≥ 70 anos	1226	20,9
Escolaridade		
Analfabeta	340	5,8
1º grau incompleto	2603	44,4
1º grau completo	1032	17,6
2º grau completo	1259	21,5
Ensino Superior	580	9,9
Sem informação	47	0,8
Estado conjugal no início do tratamento		
Casada	2725	46,5
Solteira	1182	20,2
Desquitada/separada/divorciada	632	10,8
Viúva	1284	21,9
Sem informação	38	0,6

Fonte: RHC

Registram-se, também, os baixos índices de informação sócio-demográfica ignorada no RHC, sendo todos inferiores a 1,0% (Tabela 5.1).

Do total, 55,5% das mulheres tiveram parentes exclusivamente consangüíneos com diagnóstico de câncer, 27,4% eram alcoolistas e 34,7% eram tabagistas (Tabela 5.2).

Em relação ao diagnóstico morfológico, o carcinoma ductal infiltrante (M85003) foi o diagnóstico mais prevalente, seguido do carcinoma lobular SOE (M85203).

A distribuição de tumores de mama no lado direito e no lado esquerdo foi similar, e o câncer de mama bilateral foi minoria.

Nesta coorte, 40,5% das mulheres tiveram o diagnóstico em estádios onde a perspectiva de cura não é mais viável (estadiamento III e IV), e 56,0% tiveram diagnóstico em estádios mais precoces (0, I e II). Sublinha-se a falta de registro para 3,5% das mulheres, de uma informação fundamental para embasar a escolha terapêutica do câncer (Tabela 5.2).

Tabela 5.2 – Distribuição das características clínicas de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (N=5861).

Variável	N	%
História familiar de câncer		
Sim	3251	55,5
Não	2426	41,4
Sem informação	184	3,1
Alcoolismo		
Sim	1605	27,4
Não	4088	69,8
Sem informação	168	2,8
Tabagismo		
Sim	2033	34,7
Não	3734	63,7
Sem informação	94	1,6
Tipo histológico do tumor primário		
M84803 (Adenocarcinoma mucinoso)	151	2,6
M85003 (CDI – Carcinoma ductal infiltrante)	4678	79,8
M85033 (Adenocarcinoma papilar intraductal c/ invasão)	169	2,9
M85203 (Carcinoma lobular, SOE)	529	9,0
Outros	334	5,7
Lateralidade		
Direita	2771	47,3
Esquerda	2847	48,6
Bilateral	236	4,0
Não se aplica	7	0,1
Estadiamento		
0	19	0,3
I	922	15,7
II	2345	40,0
III	1907	32,6
IV	464	7,9
Sem informação	204	3,5

Fonte: RHC

A tabela 5.3 mostra a distribuição dos procedimentos para o tratamento do câncer de mama na população pesquisada e o desfecho (vida ou morte) das pacientes ao final do estudo.

O tratamento apenas com tamoxifeno foi o mais prevalente, seguido do esquema combinado de tamoxifeno e inibidor de aromatase. Do total, 59,4% foram submetidas a algum tipo de cirurgia mamária, 60,2% usaram quimioterapia e 47,3% receberam radioterapia para o tratamento do câncer.

As combinações terapêuticas mais prevalentes foram todas as modalidades (HT, QT, RT e CIR) e HT + QT e CIR. A combinação de modalidade menos prevalente foi de HT, RT e CIR. Ressalta-se que 9,4% foram tratadas apenas com hormonioterapia, uma situação normalmente relacionada a pacientes fora de possibilidade terapêutica.

A letalidade nesta coorte foi de 22,5% (Tabela 5.3).

Tabela 5.3 – Distribuição, por procedimentos realizados e condição ao final da observação, de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (N=5861).

Variável	N		
Tipo de Hormonioterapia			
Tamoxifeno	3776		64,4
Inibidores de Aromatase	339		5,8
Ambos	1746		29,8
Cirurgia			
Sim	3495		59,4
Não	2366		40,6
Quimioterapia (exceto HT)			
Sim	3531		60,2
Não	2330		39,8
Radioterapia			
Sim	2772		47,3
Não	3089		52,7
Combinação Terapêutica, além da HT			
Somente Hormonioterapia (HT)	552		9,4
HT e CIR	899		15,3
HT e RT	503		8,6
HT, RT e CIR	376		6,4
HT e QT	579		9,9
HT, QT e CIR	1059		18,1
HT, QT, RT	732		12,5
Todas (HT,CIR+QT+RT)	1161		19,8
Desfecho ao final do estudo			
Viva	4542		77,5
Morta	1319		22,5
	Média (DP)	Mediana	Intervalo de variação
Quimioterapia (procedimentos)	4,3(5,2)	3,0	0 – 43
Internações (AIH)	1,5 (1,2)	1,0	0 – 14
Mastologia (nº de atendimentos)	8,9 (6,7)	8,0	0 – 62
Oncologia clínica (nº de atendimentos)	7,5(8,4)	4,0	0 – 57
Outros médicos (nº de atendimentos)	26,7 (16,7)	23,0	0 – 199
Apoio terapêutico (nº de atendimentos)	5,0 (7,0)	3,0	0 – 127
Psicoterapia (nº de atendimentos)	1,3 (3,1)	0,0	0 – 51
SADT (nº de exames)	2,8 (8,0)	1,0	0 – 258
Adesão (%)	86,3 (18,6)	94,3	3 – 100
Persistência (meses)	30,7 (20,0)	28,8	0 – 60
Tempo entre diagnóstico e início tratamento HT (meses)	10,6 (13,2)	8,7	0 – 363

Fonte: SIA/SUS, SIH/SUS, SHI/INCA, ABSOLUTE/INCA, RHC e SIM/SUS

Assumindo-se uma margem adicional de três meses na consideração do período de cinco anos, observam-se 712 mulheres, na coorte, excedendo o tempo recomendado de tratamento. Deste total, 57,6% fizeram uso de tamoxifeno e inibidor de aromatase, mas 42,4% fizeram uso exclusivo de tamoxifeno ou inibidor de aromatase (Tabela 5.4).

Tabela 5.4 - Distribuição de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 por mais de cinco anos, segundo tipo de hormonioterapia (N = 712).

Variável	Uso HT > 5 anos	
	N	%
Só Tamoxifeno (TMX)	282	39,6
Só inibidores de aromatase (IA)	20	2,8
Ambos (TMX + IA)	410	57,6

Fonte: Setor de Farmácia/INCA

5.2. Fatores preditivos da adesão ao tratamento hormonal do câncer de mama

Considerando como medida de adesão ao tratamento hormonal a razão de posse do medicamento expressa em percentual e assumindo como aderente ao tratamento a paciente com pelo menos 80% de adesão ao tratamento, a coorte apresentou uma adesão média de 86,3% e mediana de 94,3%, e uma proporção de aderentes de 76,3% (4470 mulheres).

O resultado do teste t de *Student* ($t=-4,69$; $p<0,0001$) indicou diferença estatisticamente significativa entre as médias de idade dos grupos de mulheres aderentes (58,0) e não-aderentes (56,0).

Também destacam-se os resultados relativos ao cruzamento da variável dicotômica indicadora de pelo menos 80% de adesão com uma variável que classifica como persistente no tratamento as mulheres cujo tempo de persistência correspondeu a pelo menos 80% do tempo de sua observação na coorte (Tabela 5.5). Tais resultados evidenciam a associação entre adesão e persistência, mostrando que entre as mulheres persistentes no tratamento, 94,3% foram aderentes ao tratamento e 5,7% não foram aderentes. Por outro lado, entre as não-persistentes, 40,2% foram aderentes e 59,9% não foram aderentes.

Tabela 5.5 – Distribuição de adesão e persistência ao tratamento hormonal, de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (N = 5861).

Variável	Adesão		Não adesão		χ^2 (p)
	N	%	N	%	
Persistente					<0,0001
Sim	3685	94,3	221	5,7	
Não	785	40,2	1170	59,9	

Fonte: Setor de Farmácia/INCA

As Tabelas 5.6, 5.7, e 5.8 mostram os resultados das análises bivariadas entre adesão e características sócio-demográficas, clínicas e do tratamento do câncer de mama. Exceto pelas variáveis clínicas *tipo histológico do tumor primário* ($p=0,6049$) e *lateralidade* ($p=0,2690$), o teste do qui-quadrado aponta para a rejeição da hipótese ($\alpha \leq 0,05$) de não associação entre adesão e as variáveis contempladas.

Em relação à variável *idade*, sublinha-se a menor probabilidade de adesão entre as mulheres mais jovens (< 40 anos) e, considerando *escolaridade e estado conjugal no início do tratamento*, encontrou-se maior probabilidade de adesão entre as mulheres com 2º grau completo ou nível superior e com companheiro (Tabela 5.6).

Tabela 5.6 – Distribuição das características sócio-demográficas de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010, segundo adesão ao tratamento hormonal (N = 5861).

Variável	Adesão		Não adesão		χ^2 (p)
	N	%	N	%	
Idade					<0,0001
< 40 anos	342	65,9	177	34,1	
40 - 49 anos	1052	74,4	362	25,6	
50 - 59 anos	1165	77,7	334	22,3	
60 - 69 anos	950	79,0	253	21,0	
≥ 70 anos	961	78,4	265	21,6	
Escolaridade					0,0530
Analfabeta + 1º grau incompleto	2219	75,4	724	24,6	
1º grau completo	772	74,8	260	25,2	
2º grau + Ensino superior	1444	78,5	395	21,5	
Sem informação	35	74,5	12	25,5	
Estado conjugal no início do tratamento					0,0022
Com companheiro	2135	78,3	590	21,6	
Sem companheiro	2307	74,5	791	25,5	
Sem informação	28	73,7	10	26,3	

Fonte: Setor de Farmácia/INCA e RHC

Acerca das variáveis clínicas, os resultados indicam uma maior probabilidade de adesão entre as mulheres com história familiar de câncer e menor probabilidade entre mulheres, alcoolistas, tabagistas e, com destaque, aquelas com diagnóstico de câncer em estágio não curável (III e IV) (Tabela 5.7).

Tabela 5.7 - Distribuição das características clínicas de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010, segundo adesão ao tratamento hormonal (N=5861).

Variável	Adesão		Não adesão		χ^2 (p)
	N	%	N	%	
História familiar de câncer					0,0454
Sim	2519	77,5	732	22,5	
Não	1816	74,9	610	25,1	
Sem informação	135	73,4	49	26,6	
Alcoolismo					0,0082
Sim	1181	73,6	424	26,4	
Não	3164	77,4	924	22,6	
Sem informação	125	74,4	43	25,4	
Tabagismo					0,0014
Sim	1503	73,9	530	26,1	
Não	2902	77,7	832	22,3	
Sem informação	65	69,1	29	30,8	
Tipo histológico do tumor primário					0,6049
Carcinoma ductal infiltrante (CDI)	3561	76,1	1117	23,9	
Outros tumores	909	76,8	274	23,2	
Lateralidade					0,2690
Unilateral	4293	76,4	1325	23,6	
Bilateral	173	73,3	63	26,7	
Sem informação	4	57,1	3	42,8	
Estadiamento					< 0,0001
Curável	2742	83,4	544	16,6	
Não curável	1549	65,3	822	34,7	
Sem informação	179	87,7	25	12,2	

Fonte: Setor de Farmácia/INCA e RHC

Em relação às variáveis relativas à assistência recebida pelas pacientes, observou-se uma probabilidade de maior adesão no grupo de mulheres tratadas apenas com tamoxifeno e entre aquelas que realizaram cirurgia, conforme exposto na Tabela 5.8.

Com probabilidade menor de adesão, sublinham-se o conjunto de mulheres tratadas com os dois hormônios (TMX e IA), aquelas que fizeram quimioterapia, aquelas que realizaram radioterapia, aquelas que realizaram ≥ 13 consultas de oncologia clínica, pacientes com mais internações e mais exames (Tabela 5.8).

Em relação às consultas, os resultados do estudo revelaram uma probabilidade menor de adesão entre as mulheres que não tiveram consulta com mastologista, com profissionais de apoio terapêutico ou de psicoterapia (Tabela 5.8).

Tabela 5.8 - Distribuição de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010, por procedimento realizado para o tratamento do câncer de mama, segundo adesão ao tratamento hormonal (N=5861).

Variável	Adesão		Não adesão		χ^2 (p)
	N	%	N	%	
Tipo de Hormonioterapia					<0,0001
Só Tamoxifeno	3014	79,8	762	20,2	
Só IA	256	75,5	83	24,5	
Ambos (TMX + IA)	1200	68,7	546	31,3	
Cirurgia					0,0007
Sim	2720	77,8	775	22,2	
Não	1750	74,0	616	26,0	
Quimioterapia (exceto HT)					< 0,0001
Sim	2553	72,3	978	27,7	
Não	1917	82,3	413	17,7	
Radioterapia					< 0,0001
Sim	2036	73,4	736	26,5	
Não	2434	78,8	655	21,2	
Combinação Terapêutica					< 0,0001
Só HT	447	80,9	105	19,0	
HT e Cirurgia	762	84,8	137	15,2	
HT e QT	395	68,2	184	31,8	
HT e RT	405	80,5	98	19,5	
HT, QT e Cirurgia	830	78,4	229	21,6	
HT, RT e Cirurgia	303	80,6	73	19,4	
HT, QT e RT	503	68,7	229	31,3	
HT, QT, RT e Cirurgia	825	71,1	336	28,9	
Frequência QT (exceto HT)					< 0,0001
Nenhum procedimento	1917	82,3	413	17,7	
1 a 3 procedimento	560	81,2	130	18,8	
4 a 6 procedimento	1463	82,3	314	17,7	
≥ 7 procedimento	530	49,8	534	50,2	
Frequência Internação					< 0,0001
Nenhuma	752	78,2	209	21,7	
Uma	2250	80,5	544	19,5	
Duas	909	76,9	273	23,1	
≥ 3	559	60,5	365	39,5	
Mastologia (consultas)					< 0,0001
Nenhuma	343	55,6	274	44,4	
1 a 4 consultas	693	69,2	308	30,8	
5 a 13 consultas	2473	83,2	498	16,8	
≥ 14 consultas	961	75,5	311	24,5	

Tabela 5.8 - Distribuição de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010, por procedimento realizado para o tratamento do câncer de mama, segundo adesão ao tratamento hormonal (N=5861) – continuação.

Variável	Adesão		Não adesão		χ^2 (p)
	N	%	N	%	
Oncologia Clínica (consultas)					< 0,0001
Nenhuma	1006	80,3	251	20,0	
1 a 4 consultas	1325	79,1	349	20,8	
5 a 12 consultas	1126	74,6	384	25,4	
≥ 13 consultas	1013	71,3	407	28,7	
Outros médicos (consultas)					< 0,0001
≤ 9 consultas	410	67,9	194	32,1	
10 a 22 consultas	1683	78,0	475	22,0	
23 a 34 consultas	1316	80,5	319	19,5	
≥ 35 consultas	1061	72,5	403	27,5	
Psicoterapia (consultas)					< 0,0001
Nenhuma	2422	72,7	909	27,3	
1 a 3 consultas	1577	80,0	394	20,0	
≥ 4 consultas	471	84,3	88	15,7	
Apoio Terapêutico (consultas)					< 0,0001
Nenhuma	994	70,8	410	29,2	
1 a 3 consultas	1553	77,3	457	22,7	
4 a 7 consultas	872	77,2	258	22,8	
≥ 4 consultas	1051	79,8	266	20,2	
SADT (exames)					< 0,0001
Nenhuma	870	78,2	242	21,8	
1 exame	1587	79,1	420	20,9	
2 a 3 exames	1377	75,8	439	24,2	
≥ 4 exames	636	68,7	290	31,3	

Fonte: Setor de Farmácia/INCA, SHI/INCA e Absolute/INCA

O modelo de regressão logística multivariado explicativo da adesão, apresentado na Tabela 5.9, indicou que ao aumento de um ano na idade da mulher, corresponde um aumento (OR=1,012) nas chances de adesão ao tratamento hormonal (vs. não adesão), mantendo as demais variáveis constantes. As chances de adesão à hormonioterapia mostraram-se também maiores entre mulheres com nível médio (OR=1,248) e com nível superior de escolaridade (OR=1,362), com companheiro (OR=1,264), que realizaram cirurgia (OR=1,281), que realizaram consultas com mastologista (1-4 consultas,

OR=1,524; ≥ 5 consultas, OR=3,598), ou com oncologista clínica (1-4 consultas, OR=1,277; ≥ 5 consultas, OR=1,378) e que realizaram menos exames (≤ 1 exame, OR=1,291; ≥ 4 exames, OR=0,720). As chances de adesão à terapia hormonal também foram maiores entre mulheres que realizaram psicoterapia, estimando-se o seu aumento em 5,5% a cada consulta adicional desse tipo de cuidado.

Na direção oposta, as chances de adesão (vs não adesão) à hormonioterapia mostraram-se 51,9% menores entre os pacientes com estadiamento não curável, em comparação com as curáveis, 20,3% menores entre as alcoolistas, 23,6% menores entre as mulheres que fizeram quimioterapia, 41,3% menores entre as que tiveram três ou mais internações e 27,0% menores entre as mulheres com uso de hormonioterapia combinado (TMX e IA).

Tabela 5.9 – Modelo de regressão logística para análise da adesão do tratamento hormonal de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (N=5861).

Variável	Coefficiente	Erro padrão	Pr>X ₂	Odds Ratio	Intervalo de confiança (95%)
Intercepto	-0,3642	0,2591	0,1598		
Idade	0,0117	0,00293	<0,0001	1,012	1,006 – 1,018
2º grau completo	0,2216	0,0858	0,0098	1,248	1,055 – 1,477
Nível superior	0,3087	0,1197	0,0099	1,362	1,077 - 1,722
Com companheiro	0,2341	0,0681	0,0006	1,264	1,106 – 1,444
Estadiamento não-curável	-0,7329	0,0711	<0,0001	0,481	0,418 – 0,552
Alcoolismo	-0,2266	0,0735	0,0020	0,797	0,690 – 0,921
Cirurgia	0,2478	0,0686	0,0003	1,281	1,120 – 1,466
Quimioterapia	-0,2686	0,0816	0,0010	0,764	0,651 – 0,897
Internação ≥ 3 ocorrências	-0,5322	0,0842	<0,0001	0,587	0,498 – 0,693
Mastologia 1 a 4 consultas	0,4215	0,1135	0,0002	1,524	1,220 – 1,904
Mastologia ≥ 5 consultas	1,2805	0,1081	<0,0001	3,598	2,911 – 4,447
Oncologia 1 a 4 consultas	0,2446	0,0989	0,0134	1,277	1,052 – 1,550
Oncologia ≥ 5 consultas	0,3203	0,0958	0,0008	1,378	1,142 – 1,662
SADT até 1 exames	0,2557	0,0788	0,0012	1,291	1,107 – 1,507
SADT ≥ 4 exames	-0,3284	0,0968	0,0007	0,720	0,596 – 0,871
Psicoterapia (consulta)	0,0534	0,0147	0,0003	1,055	1,025 – 1,086
Ambos (TMX + IA)	-0,3148	0,0751	<0,0001	0,730	0,630 – 0,846

Fonte: Setor de Farmácia/INCA, SHI/INCA, Absolute/INCA e RHC

5.3. Fatores preditivos da persistência ao tratamento hormonal do câncer de mama

Esta seção apresenta os resultados acerca dos fatores associados à persistência ao tratamento hormonal, computada em termos do tempo desde a primeira dispensação de hormonioterapia até a ocorrência da interrupção do tratamento por pelo menos 60 dias. Foram empregadas as técnicas estatísticas de análise de sobrevivência, valendo destacar, apontando para outro ângulo, que o tempo de persistência no tratamento corresponde ao tempo até a descontinuidade do mesmo.

O gráfico 5.1 fornece uma representação visual da curva de probabilidade de persistência geral.

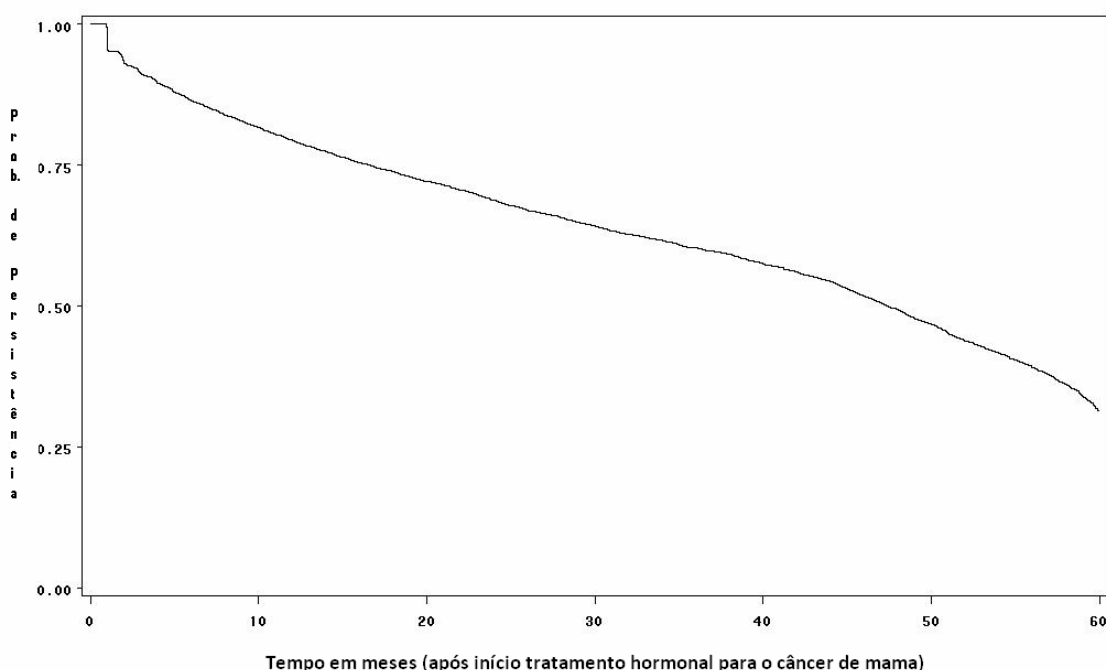


Gráfico 5.1 – Persistência acumulada ao tratamento hormonal para o câncer de mama de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (em meses).

A persistência geral das mulheres tratadas com hormonioterapia para o câncer de mama no HCIII/INCA foi de 79% ao final do primeiro ano, 69% em 2 anos, 60% em 3 anos, 49% em 4 anos e 31% em 5 anos de tratamento (Gráfico 5.1).

Utilizando-se a técnica de Kaplan-Meier e assumindo-se o nível de significância $\alpha = 0,05$, registram-se diferenças significativas entre curvas de persistência no decorrer do tempo para as categorias relativas à *idade no momento do diagnóstico, escolaridade, estado conjugal, alcoolismo, tabagismo, estadiamento, tipo de hormonioterapia, cirurgia, quimioterapia (exceto HT), radioterapia, combinação terapêutica, frequência de quimioterapia, frequência de internação, consulta com mastologista, consulta com oncologista clínico, consulta com outros médicos, psicoterapia, consulta de apoio terapêutico, serviço de apoio diagnóstico terapêutico e serviço de apoio diagnóstico terapêutico (SADT)* (Tabelas 5.10, 5.11 e 5.12).

Tabela 5.10 – Análise de Kaplan-Meier comparando a persistência à hormonioterapia para câncer de mama, segundo características sócio-demográficas de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (N = 5861).

Características sócio-demográficas	N	Probabilidade de persistente ao final da observação	Log-rank (p)	Wilcoxon (p)
Idade			<0,0001	<0,0001
< 40 anos	519	38,0		
40 - 49 anos	1414	49,7		
50 - 59 anos	1499	49,5		
60 - 69 anos	1203	49,8		
≥ 70 anos	1226	49,5		
Escolaridade			0,0012	0,0088
Analfabeta +1º grau incompleto	2943	47,3		
1º grau completo	1032	46,7		
2º grau completo + Ens. Superior	1839	51,5		
Sem informação	47	59,6		
Estado conjugal			<0,0001	0,0060
Com companheiro	2725	51,2		
Sem companheiro	3098	46,2		
Sem informação	38	55,3		

Fonte: Setor de Farmácia/INCA e RHC

Tabela 5.11 – Análise de Kaplan-Meier comparando a persistência à hormonioterapia para câncer de mama segundo características clínicas de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (N = 5861).

Características clínicas	N	Probabilidade de persistente ao final da observação	Log-rank (p)	Wilcoxon (p)
História familiar de câncer			0,1070	0,0589
Sim	3251	50,0		
Não	2426	46,9		
Sem informação	184	47,8		
Alcoolismo			0,0018	0,0004
Sim	1605	47,5		
Não	4088	49,0		
Sem informação	168	49,4		
Tabagismo			0,0488	0,0031
Sim	2033	47,3		
Não	3734	49,3		
Sem informação	94	47,9		
Tipo histológico do tumor			0,1761	0,2595
CDI	4678	48,4		
Outros tumores	1183	49,2		
Lateralidade			0,0596	0,1681
Unilateral	5618	48,7		
Bilateral	236	47,3		
Sem informação	7	14,3		
Estadiamento			<0,0001	<0,0001
Curável	3286	56,2		
Não curável	2371	38,3		
Sem informação	204	44,6		

Fonte: Setor de Farmácia/INCA e RHC

Tabela 5.12 – Análise de Kaplan-Meier comparando a persistência à hormonioterapia para câncer de mama, segundo características relativas à assistência, de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (N = 5861).

Características relativas à assistência	N	Probabilidade de persistente ao final da observação	Log-rank (p)	Wilcoxon (p)
Tipo de Hormonioterapia			<0,0001	<0,0001
Só Tamoxifeno (TMX)	3776	52,4		
Só IA	339	47,2		
Ambos	1746	40,7		
Cirurgia			<0,0001	<0,0001
Sim	3495	51,9		
Não	2366	43,7		
Quimioterapia (exceto HT)			<0,0001	<0,0001
Sim	3531	44,3		
Não	2330	55,0		
Radioterapia			0,0003	0,0103
Sim	2772	44,2		
Não	3089	52,5		
Combinação Terapêutica			<0,0001	<0,0001
Só HT	552	57,2		
HT e Cirurgia	899	58,2		
HT e QT	579	40,6		
HT e RT	503	42,4		
HT, QT e Cirurgia	1059	51,8		
HT, RT e Cirurgia	376	61,2		
HT, QT e RT	732	36,8		
HT, QT, RT e Cirurgia	1161	44,3		
Frequência QT (exceto HT)			<0,0001	<0,0001
Nenhum procedimento	2330	55,0		
1 a 3 procedimento	690	46,4		
4 a 6 procedimento	1777	56,0		
≥ 7 procedimento	1064	23,6		
Frequência Internação			<0,0001	<0,0001
Nenhuma	961	59,8		
Uma	2794	52,0		
Duas	1182	47,5		
≥ 3	924	28,0		
Mastologia (consulta)			<0,0001	<0,0001
Nenhuma	617	23,2		
1 a 4 consultas	1001	23,4		
5 a 13 consultas	2971	60,2		
≥ 14 consultas	1272	53,1		

Tabela 5.12 – Análise de Kaplan-Meier comparando a persistência à hormonioterapia para câncer de mama, segundo características relativas à assistência, de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (N = 5861) - continuação.

Características relativas à assistência	N	Probabilidade de persistente ao final da observação	Log-rank (p)	Wilcoxon (p)
Oncologia Clínica (consulta)			<0,0001	<0,0001
Nenhuma	1257	63,1		
1 a 4 consultas	1674	54,2		
5 a 12 consultas	1510	36,4		
≥ 13 consultas	1420	42,1		
Outros médicos (consulta)			<0,0001	<0,0001
≤ 9 consultas	604	26,7		
10 a 22 consultas	2158	50,4		
23 a 34 consultas	1635	56,3		
≥ 35 consultas	1464	46,5		
Psicoterapia (consulta)			<0,0001	<0,0001
Nenhuma	3331	40,4		
1 a 3 consultas	1971	58,9		
≥ 4 consultas	559	61,0		
Apoio Terapêutico (consulta)			<0,0001	<0,0001
Nenhuma	1404	39,8		
1 a 3 consultas	2010	44,9		
4 a 7 consultas	1130	53,7		
≥ 8 consultas	1317	59,2		
SADT (exames)			<0,0001	<0,0001
Nenhuma	1112	40,7		
1 exame	2007	52,4		
2 a 3 exames	1816	52,2		
≥ 4 exames	926	42,8		

Fonte: Setor de Farmácia/INCA, SHI/INCA e Absolute/INCA

Os resultados do Kaplan-Meier mostram comportamentos menos favoráveis das curvas de persistência ao tratamento hormonal do câncer de mama para mulheres com idade inferior a 40 anos; com menor grau de escolaridade; sem companheiro; sem história familiar de câncer; alcoolista; tabagista; de estadiamento não curável; com uso combinado de hormonioterapia (TMX e IA); não submetida à cirurgia; tratada com quimioterapia (sem ser hormonioterapia); submetida à radioterapia; e com mais internações. Destacam-se ainda como fatores que se associam com a descontinuidade do

tratamento, a realização de nenhuma ou poucas consultas com mastologista e de apoio terapêutico, e não realizar psicoterapia (Tabelas 5.10, 5.11, 5.12).

A Tabela 5.13 apresenta os resultados da análise multivariada obtidos com o modelo Cox. As estimativas indicam que o risco instantâneo (*hazard*) de descontinuidade do tratamento é 32,8% maior entre mulheres com idade inferior a 35 anos e 229,3% maior entre mulheres com estadiamento IV comparadas com estadiamento 0, I, II e ignorado.

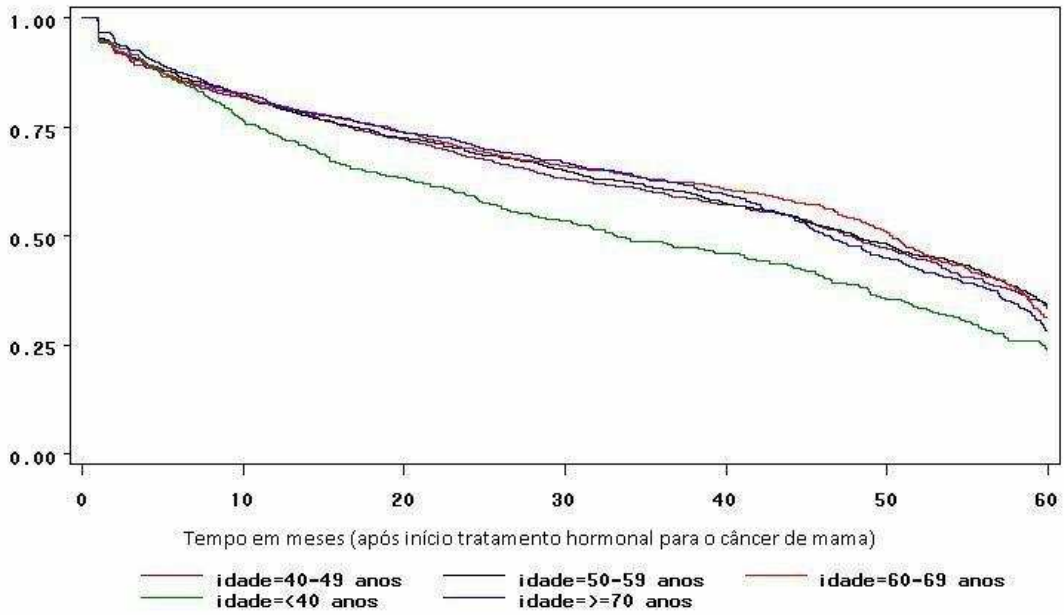
Com diminuição do efeito ao longo tempo, indicado pelo termo de interação, as estimativas também mostram que o risco instantâneo de descontinuidade foi 134,6% maior entre mulheres com estadiamento III, em referência às mulheres com estadiamento 0, I, II e ignorado, 38,7% maior entre alcoolista e 25,9% maior entre as mulheres que realizaram quimioterapia.

Além disso, a cada mês a mais entre a data de diagnóstico e início do tratamento hormonal aumenta o risco instantâneo de descontinuidade em 0,4%, a cada internação a mais da paciente, aumenta o risco instantâneo de descontinuidade em 12,1% e para cada exame a mais realizado, há um incremento de 0,9% no *hazard* de descontinuidade.

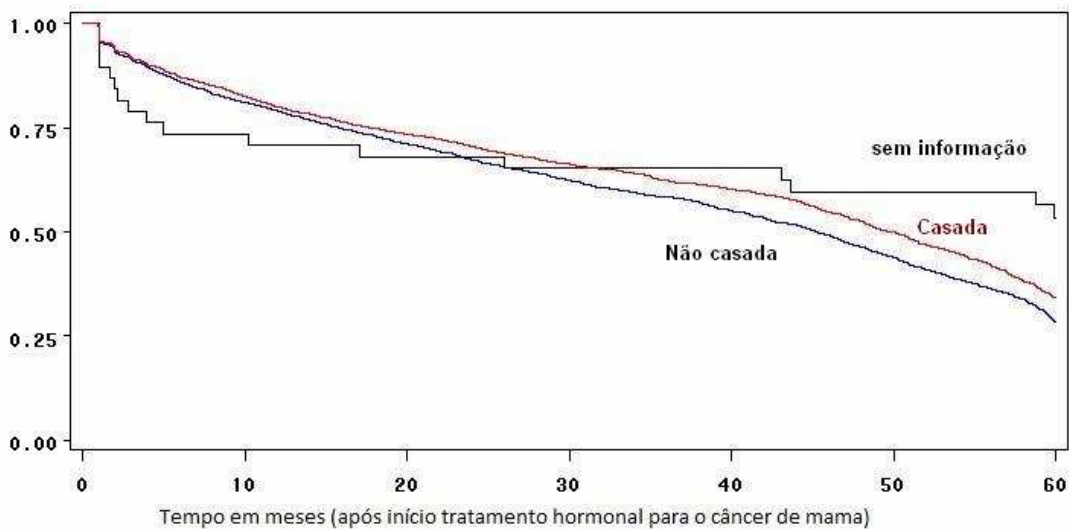
Na direção oposta, o *hazard* de persistência mostrou-se 8,7% menor entre mulheres com segundo grau completo e 12,2% menor entre mulheres com nível superior, 9,8% menor entre mulheres com companheiro, 3,7% menor entre as mulheres com história familiar de câncer, comparada àquelas sem história, e 17,3% menor entre pacientes submetidas à cirurgia, quando comparadas aquelas não submetidas ao procedimento cirúrgico (Tabela 5.13).

Os gráficos 5.2 a.5.21 fornecem uma representação visual das curvas de probabilidades de persistência segundo as categorias consideradas.

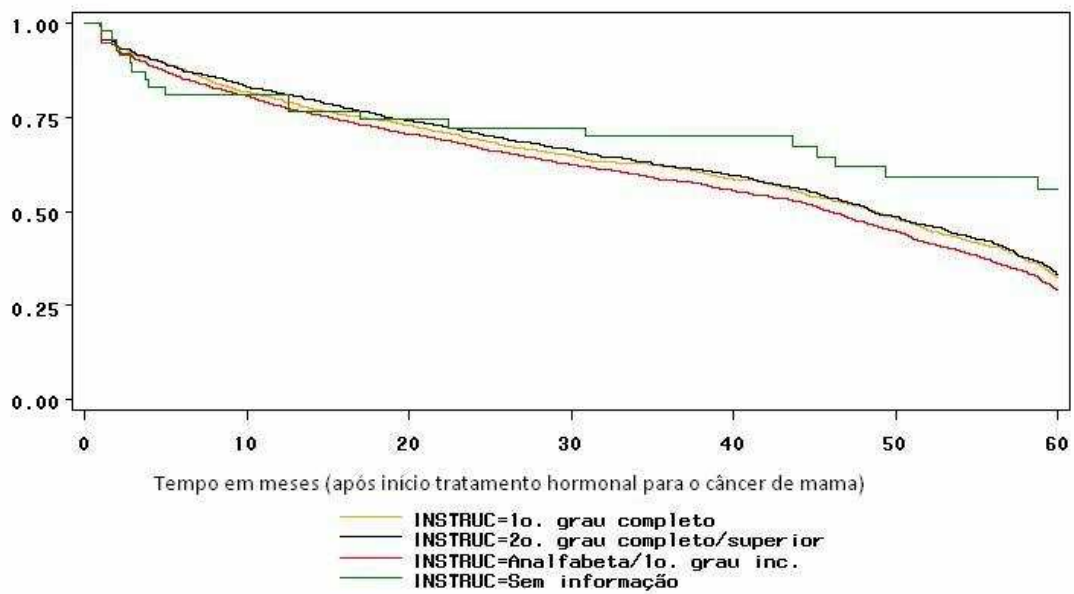
Graf. 5.2 – Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo faixa etária, 01/01/2004 e 29/10/2010.



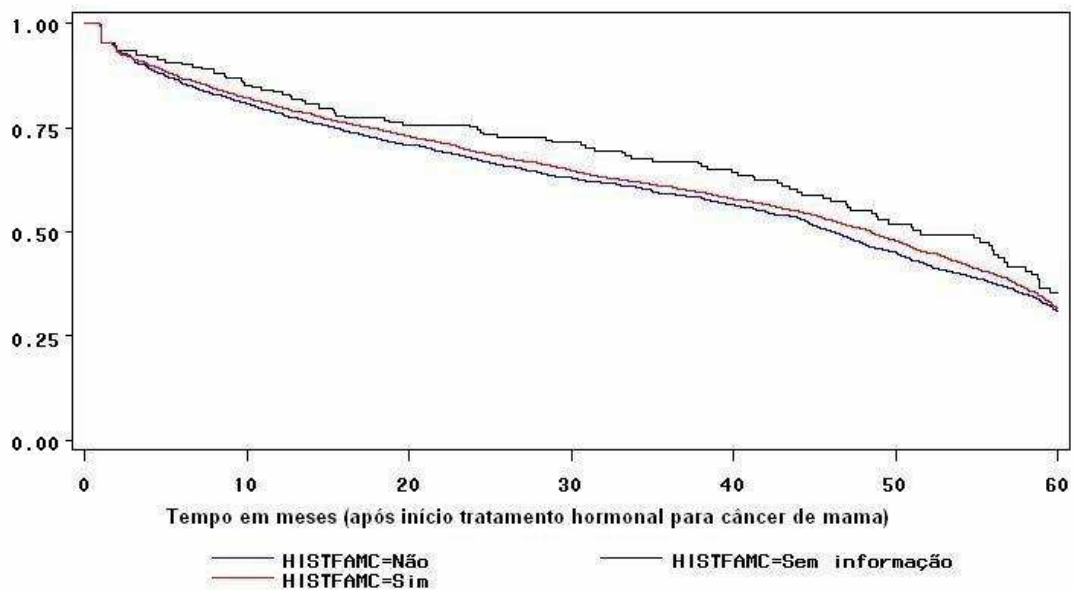
Graf. 5.3 – Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo estado conjugal, 01/01/2004 e 29/10/2010.



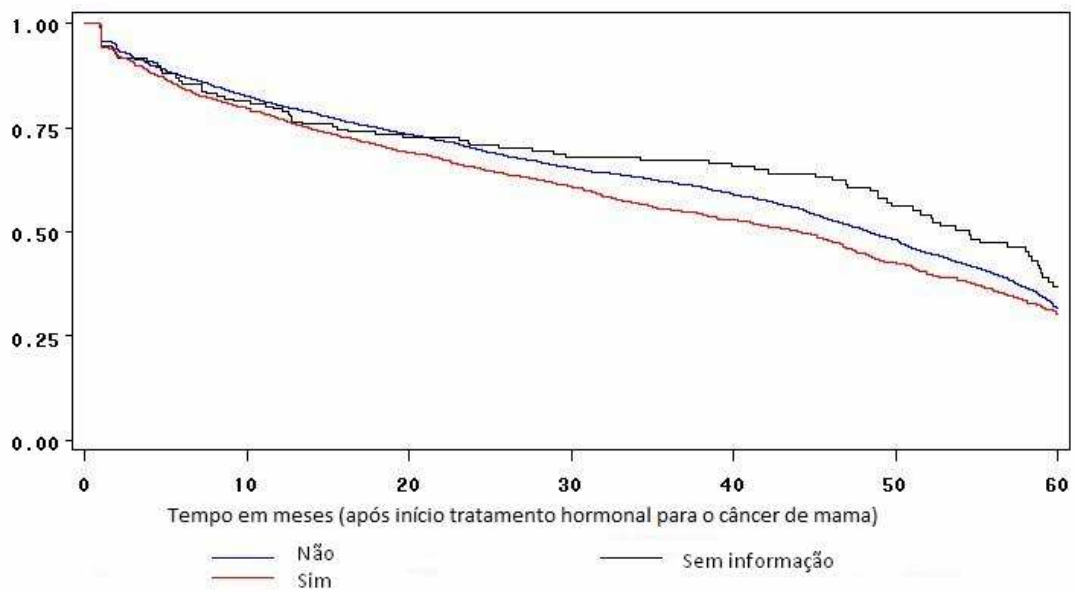
Graf. 5.4 – Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo escolaridade, 01/01/2004 e 29/10/2010.



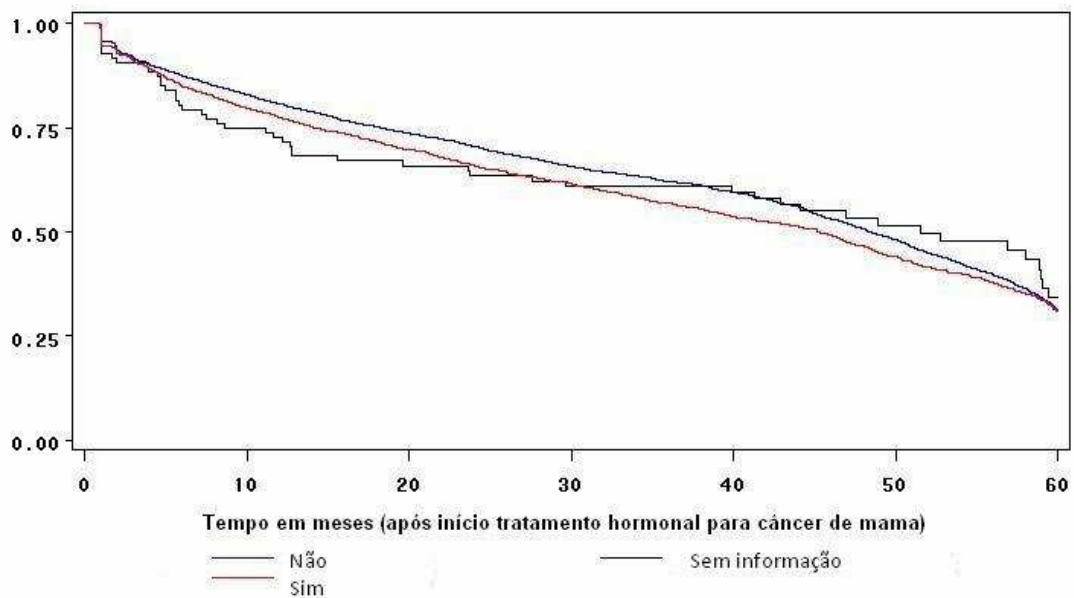
Graf. 5.5 – Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo história familiar de câncer, 01/01/2004 e 29/10/2010.



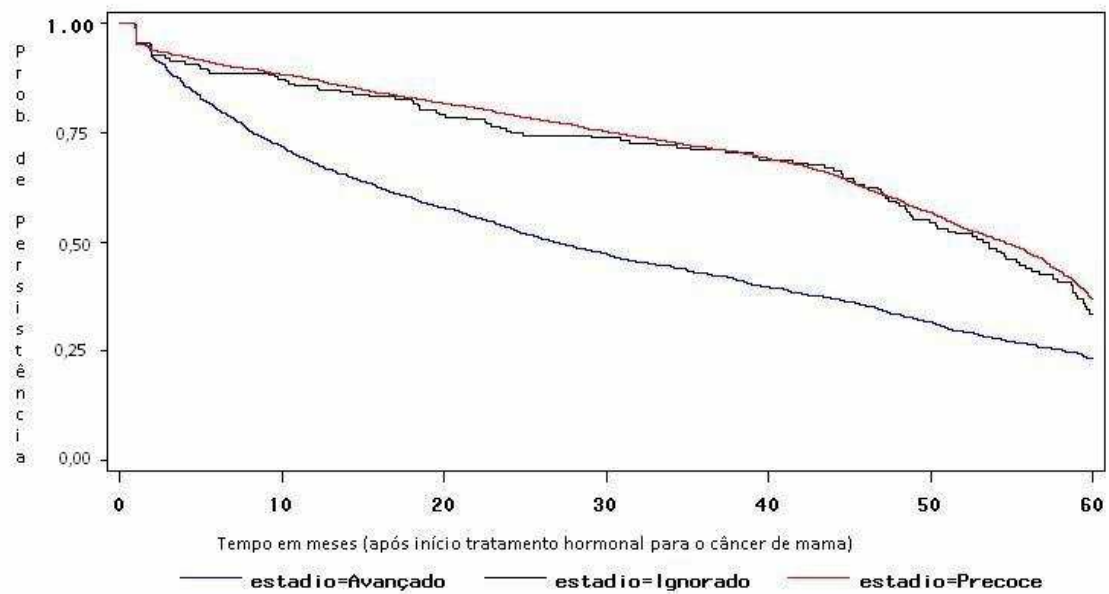
Graf. 5.6 – Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo alcoolismo, 01/01/2004 e 29/10/2010.



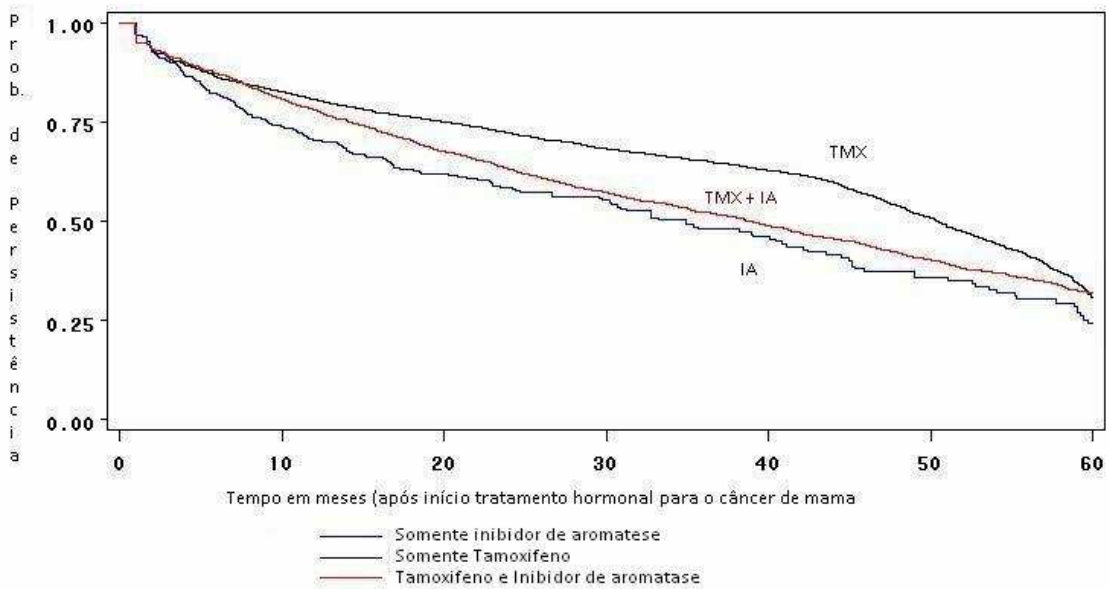
Graf. 5.7 – Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo tabagismo, 01/01/2004 e 29/10/2010.



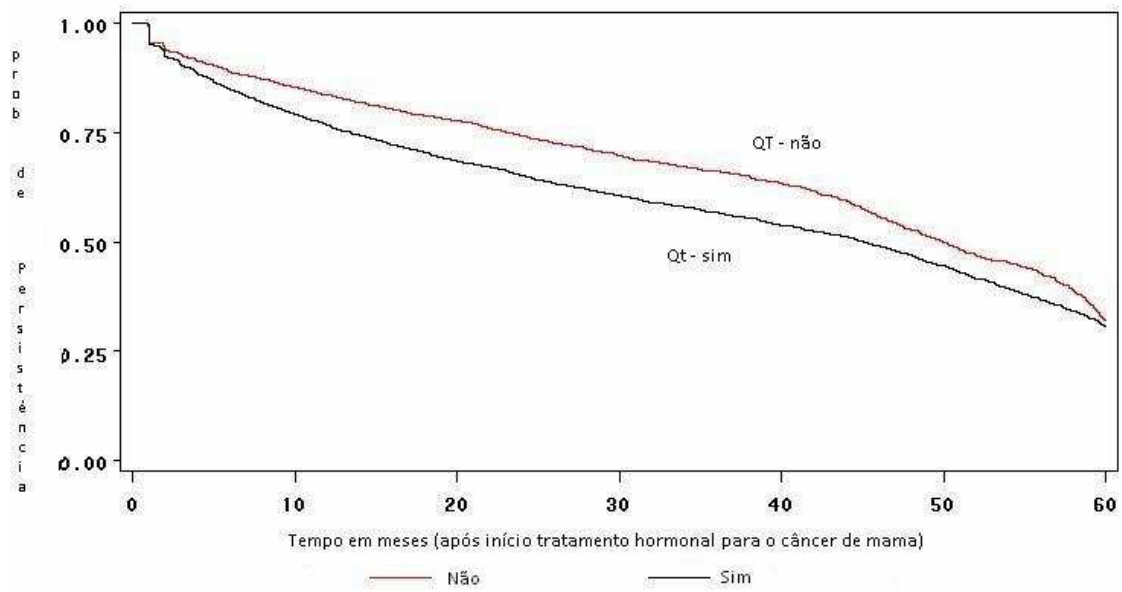
Graf. 5.8 – Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo estadiamento, 01/01/2004 e 29/10/2010.



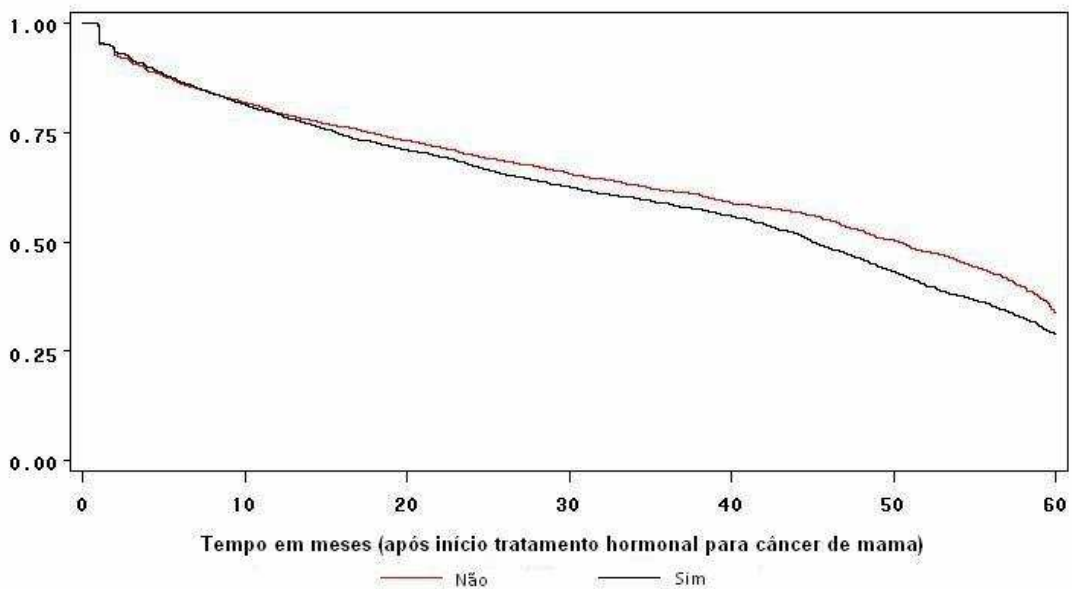
Graf. 5.9 – Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo tipo de hormônio, 01/01/2004 e 29/10/2010.



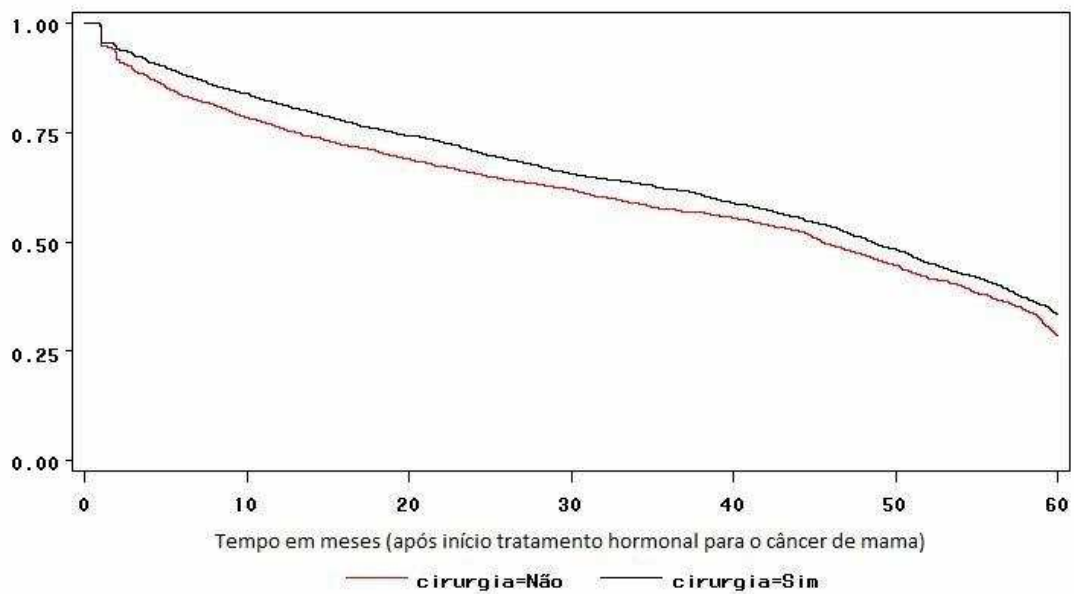
Graf. 5.10 – Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo ter sido tratada com quimioterapia, 01/01/2004 e 29/10/2010.



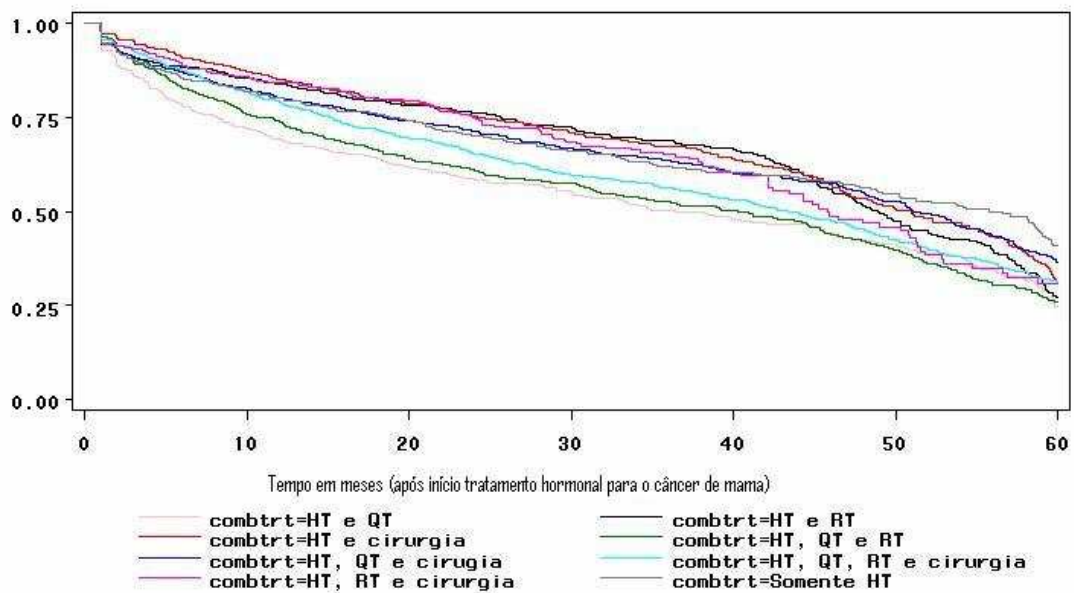
Graf. 5.11 – Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo ter sido tratada com radioterapia, 01/01/2004 e 29/10/2010.



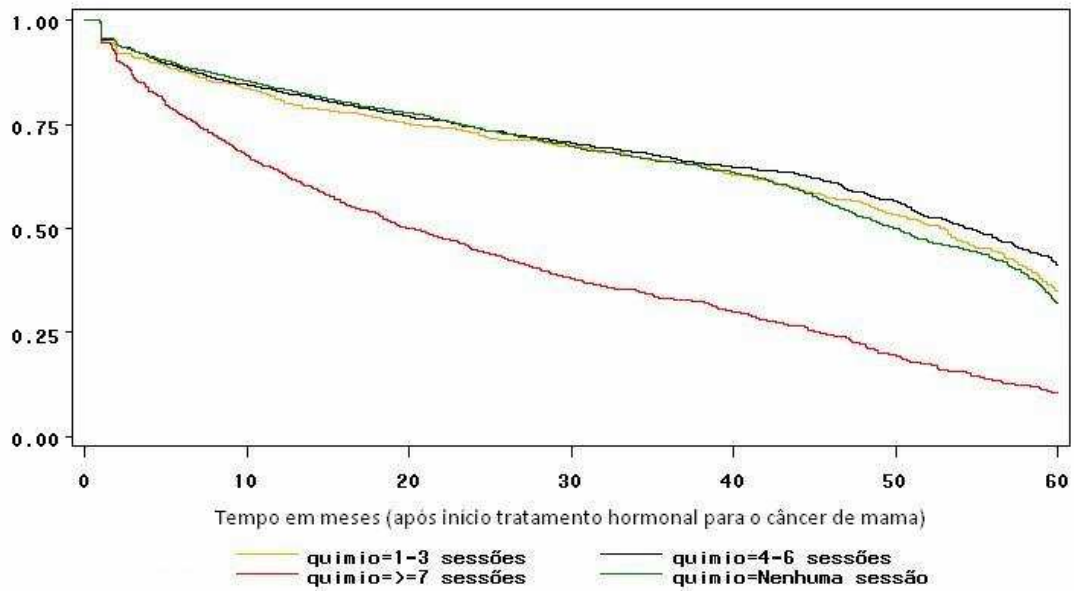
Graf. 5.12 – Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo ter sido tratada com cirurgia, 01/01/2004 e 29/10/2010.



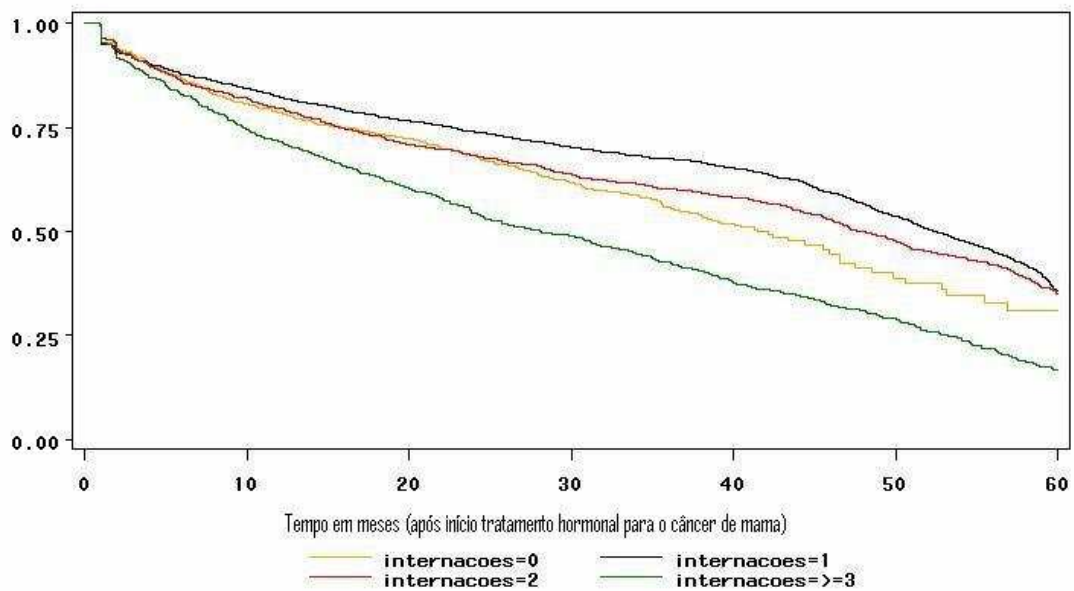
Graf. 5.13 – Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo combinação terapêutica, 01/01/2004 e 29/10/2010.



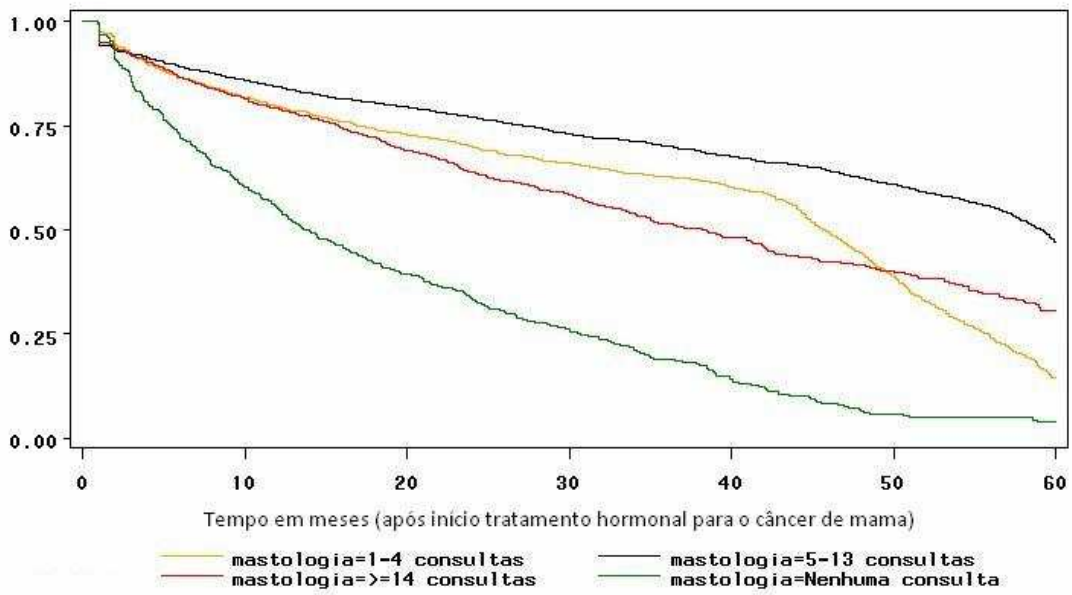
Graf. 5.14 – Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo frequência de procedimentos de quimioterapia, 01/01/2004 e 29/10/2010.



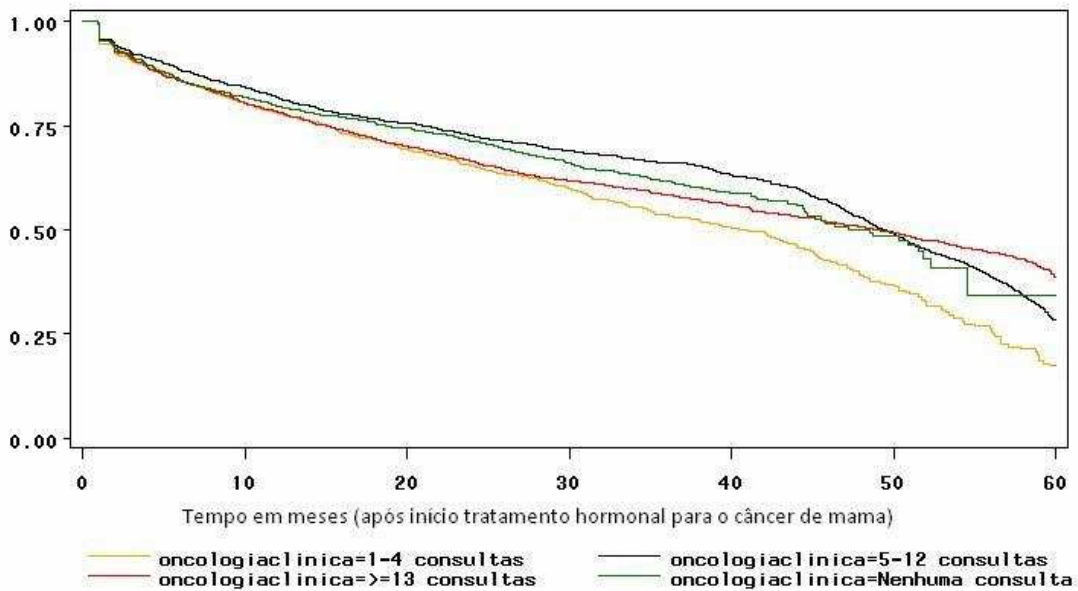
Graf. 5.15 – Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo internação, 01/01/2004 e 29/10/2010.



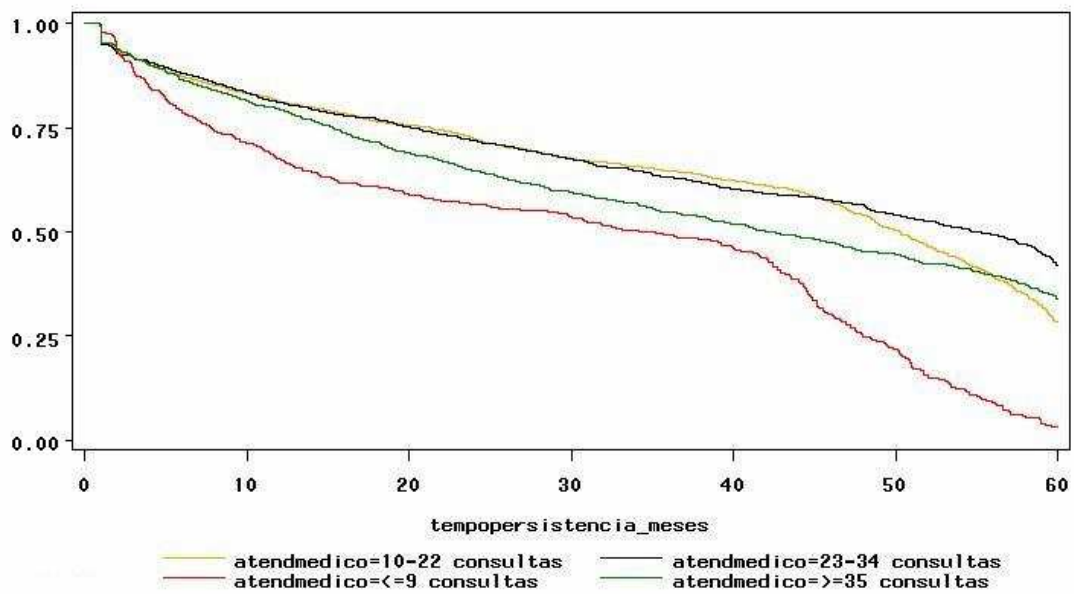
Graf. 5.16 – Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo consulta de mastologia, 01/01/2004 e 29/10/2010.



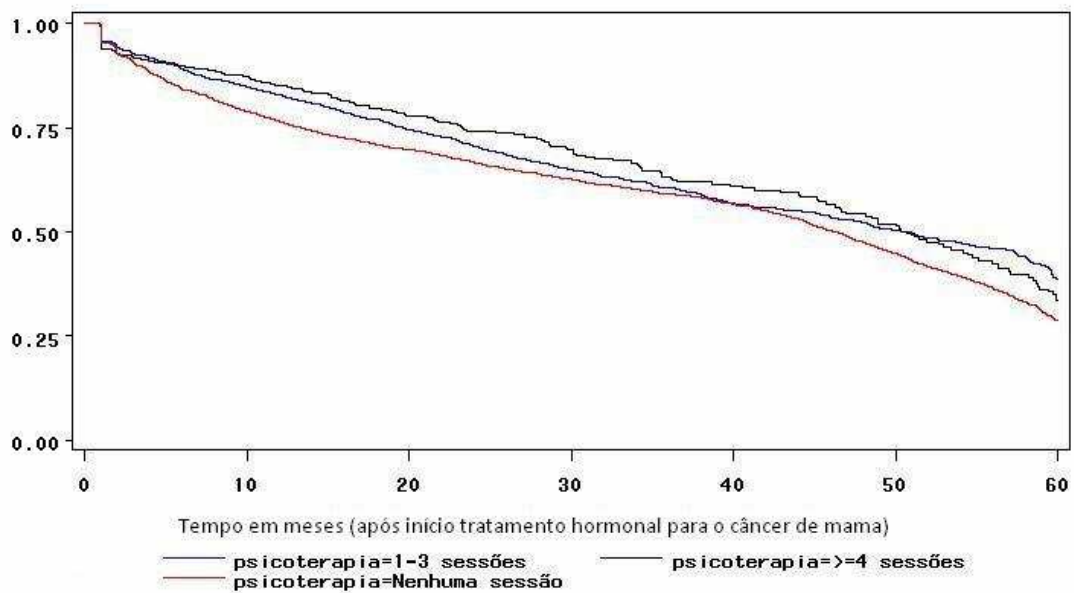
Graf. 5.17 – Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo consulta de oncologia clínica, 01/01/2004 e 29/10/2010.



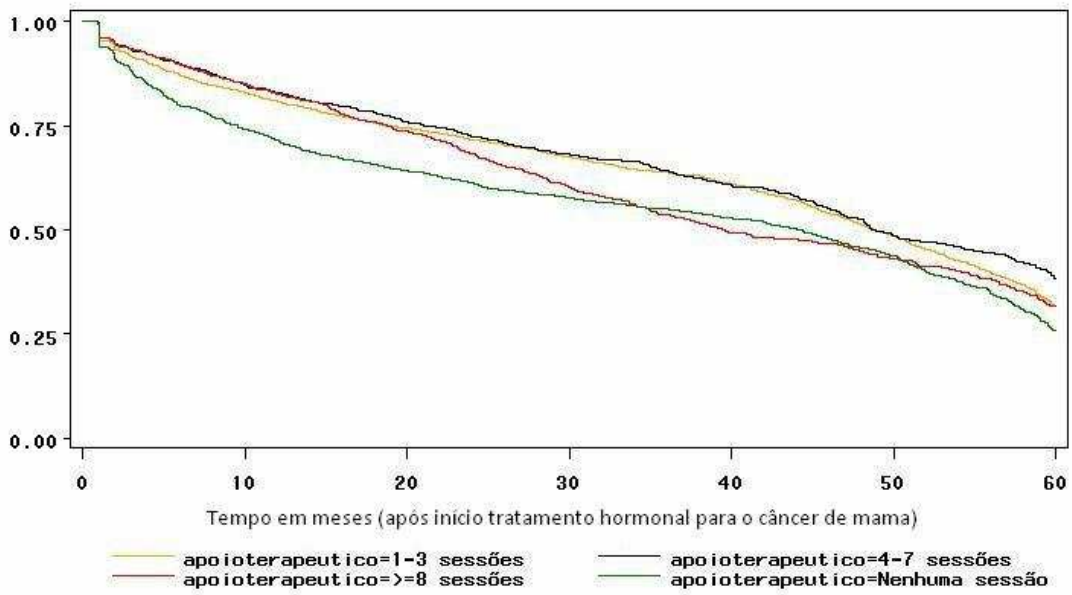
Graf. 5.18 – Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo consulta com outros médicos, 01/01/2004 e 29/10/2010.



Graf. 5.19 – Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo consulta de psicoterapia, 01/01/2004 e 29/10/2010.



Graf. 5.20 – Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo consulta de apoio terapêutico multiprofissional, 01/01/2004 e 29/10/2010.



Graf. 5.21 – Persistência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo exames de SADT, 01/01/2004 e 29/10/2010.

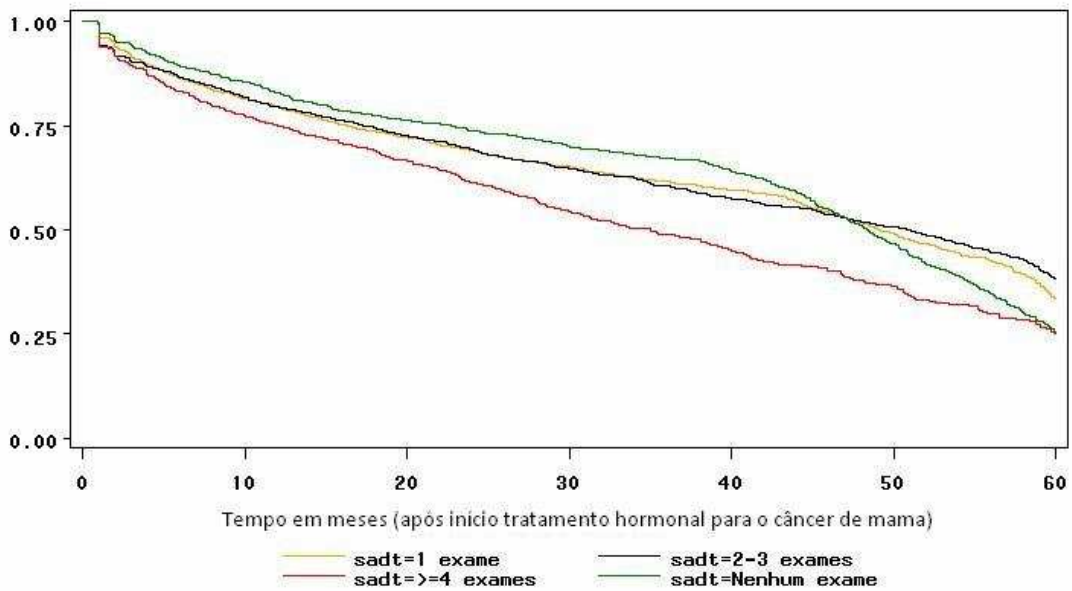


Tabela 5.13 – Modelo de regressão de Cox para análise da persistência ao tratamento hormonal de câncer de mama de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (N = 5861).

Variável	Coefficiente	Erro padrão	Pr>X ₂	Hazard Ratio	Intervalo de confiança (95%)
Tempo entre diagnóstico e início da HT (em meses)	0,00391	0,00106	0,0002	1,004	1,002 – 1,006
Idade menor 35 anos	0,28346	0,09294	0,0023	1,328	1,107 – 1,593
2º grau completo	-0,09114	0,04649	0,0500	0,913	0,833 – 1,000
Nível superior	-0,12992	0,06514	0,0461	0,878	0,773 – 0,998
Com companheiro	-0,10293	0,03712	0,0056	0,902	0,839 – 0,970
Estadiamento III	0,852882	0,06523	<0,0001	2,346	2,065 – 2,666
Estadiamento IV	1,19177	0,06488	<0,0001	3,293	2,900 – 3,739
Alcoolismo	0,26764	0,06295	<0,0001	1,387	1,155 – 1,478
Cirurgia	-0,19023	0,04101	<0,0001	0,827	0,763 – 0,896
Quimioterapia	0,23065	0,06537	0,0004	1,259	1,108 – 1,432
Internação	0,11402	0,01454	<0,0001	1,121	1,089 – 1,153
História Familiar de Câncer	-0,03778	0,01281	0,0032	0,963	0,939 – 0,987
Mastologia	-0,78579	0,07581	<0,0001	0,456	0,393 – 0,529
Oncologia Clínica	-0,029294	0,05389	<0,0001	0,746	0,671 – 0,829
SADT	0,00850	0,00176	<0,0001	1,009	1,005 – 1,012
Interação estadiamento III	-0,01421	0,00219	<0,0001	0,986	0,982 – 0,990
Interação alcoolismo	-0,00510	0,00223	0,0219	0,995	0,991 – 0,999
Interação Quimioterapia	-0,00488	0,00208	0,0191	0,995	0,991 – 0,999
Interação Mastologia	-0,01823	0,00334	<0,0001	0,982	0,976 – 0,988

Fonte: Setor de Farmácia/INCA, SHI/INCA, Absolute/INCA e RHC

A Tabela 5.13 também mostra que ter consulta com oncologista clínico diminui o *hazard* em 25,4% e ter consulta com mastologista diminui em 54,4% o *hazard* de

descontinuar, mas para esta última variável o efeito obtido pelo *hazard* vai se reduzindo ao longo do tempo.

5.4. Fatores associados à sobrevida das mulheres em uso do tratamento endócrino para o câncer de mama, a partir do início da hormonioterapia

Utilizando a técnica de Kaplan-Meier e tomando-se o início da hormonioterapia como momento de referência, a sobrevida geral das mulheres tratadas com hormonioterapia para o câncer de mama no HCIII/INCA, foi de 94% aos 12 meses, 87% em 2 anos, 81% em 3 anos, 76% em 4 anos e 71% em 5 anos de tratamento (Gráfico 5.22).

O gráfico 5.22 apresenta uma representação visual da curva de probabilidade de sobrevida geral, a partir da data de início do tratamento.

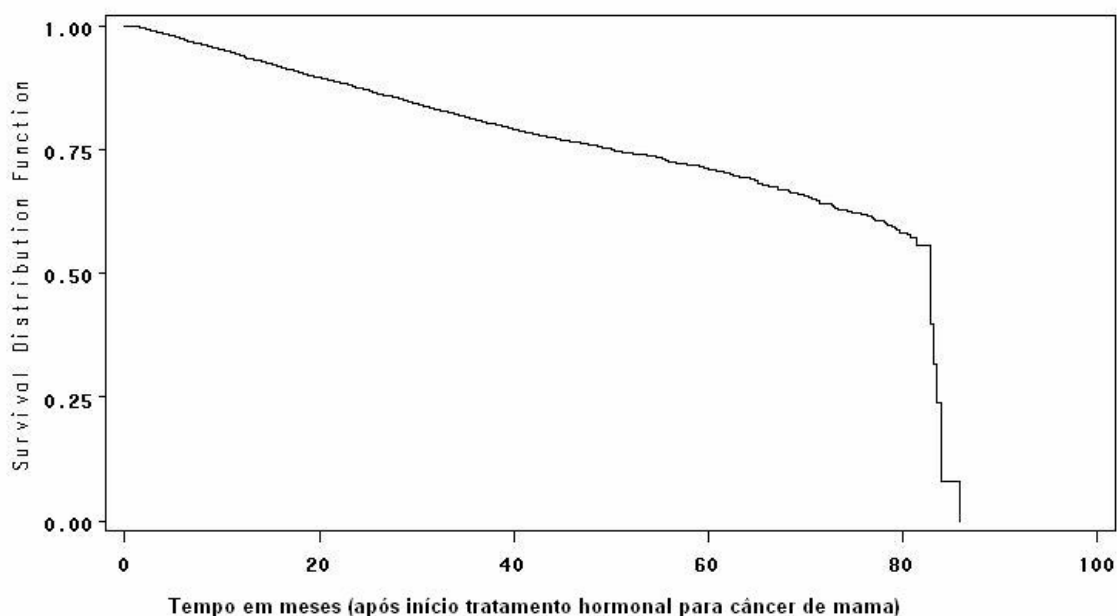


Gráfico 5.22 – Sobrevida acumulada ao tratamento hormonal, de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010 (em meses).

As Tabelas 5.14, 5.15 e 5.16 apresentam as relações entre a probabilidade de sobrevida e as variáveis sócio-demográficas, clínicas e assistenciais obtidas pelo modelo de Kaplan-Meier.

As diferenças nas probabilidades de sobrevida foram significativas em $\alpha = 0,05$ ao se comparar estratos das variáveis *idade, escolaridade, estado conjugal, tipo histológico do tumor primário, estadiamento* (dicotomizado em curável e não curável), *tipo de hormonioterapia, cirurgia, quimioterapia, radioterapia, internação, combinação terapêutica, frequência de quimioterapia, frequência de internações, consulta de mastologia, consulta de oncologia clínica, consulta com outros médicos, psicoterapia, consultas com profissionais de apoio terapêutico, e realização de exames de SADT.*

Tabela 5.14 – Análise de Kaplan-Meier comparando a sobrevivência de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010, segundo categorias de variáveis sócio-demográficas das pacientes (N = 5861).

Variável	N	Probabilidade de sobrevivência ao final da observação (%)	Log-rank (p)	Wilcoxon (p)
Idade			<0,0001	<0,0001
< 35 anos	185	67,6		
35 a 74 anos	4972	78,5		
≥ 75 anos	704	73,0		
Escolaridade			<0,0001	<0,0001
Analfabeta +1º grau incompleto	2943	75,0		
1º grau completo	1032	77,4		
2º grau completo + Ens. superior	1839	81,4		
Sem informação	47	85,1		
Estado conjugal			<0,0001	<0,0001
Com companheiro	2725	79,9		
Sem companheiro	3098	75,4		
Sem informação	38	76,3		

Fonte: Setor de Farmácia/INCA, SIM-SUS e RHC

Os resultados indicam menores probabilidades de sobrevida nos grupos extremos de idade, entre mulheres com menor escolaridade, sem companheiro (Tabela 5.15), com diagnóstico de CDI e estadiamento não curável (Tabela 5.16). Também foram menores as probabilidades de sobrevida entre aquelas que utilizaram inibidores de aromatase, não realizaram cirurgia, fizeram tratamento com quimioterapia, foram submetidas à radioterapia e tiveram mais internações.

Além disso, as probabilidades de sobrevida foram menores para mulheres sem ou com poucas consultas com mastologista, para o grupo com mais consultas com oncologista clínico (≥ 13 consultas), para as mulheres com menos consulta com outros médicos (≤ 9 consultas), que não realizaram consulta de psicoterapia ou de apoio terapêutico, e realizaram mais exames.

Tabela 5.15 – Tabela 5.16 – Análise de Kaplan-Meier comparando a sobrevivência de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010, segundo categorias de variáveis clínicas das pacientes (N = 5861).

Variável	N	Probabilidade de sobrevivência ao final da observação (%)	Log-rank (p)	Wilcoxon (p)
História familiar de câncer			0,0176	0,0100
Sim	3251	78,9		
Não	2426	78,3		
Sem informação	184	77,7		
Alcoolismo			0,7949	0,5883
Sim	1605	78,6		
Não	4088	77,2		
Sem informação	168	75,6		
Tabagismo			0,0959	0,061
Sim	2033	76,7		
Não	3734	78,2		
Sem informação	94	66,0		
Tipo histológico do tumor			0,0002	0,0003
CDI	4678	76,5		
Outros tumores	1183	81,6		
Lateralidade			0,0546	0,0832
Unilateral	5618	77,7		
Bilateral	236	72,5		
Sem informação	7	100,0		
Estadiamento			<0,0001	<0,0001
Curável	3286	91,8		
Não curável	2371	56,5		
Sem informação	204	98,2		

Fonte: Setor de Farmácia/INCA, SIM-SUS e RHC

Tabela 5.16 – Análise de Kaplan-Meier comparando a sobrevivência de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010, segundo categorias de variáveis relativas à assistência (N = 5861).

Variável	N	Probabilidade de sobrevivência ao final da observação (%)	Log-rank (p)	Wilcoxon (p)
Tipo de Hormonioterapia			<0,0001	<0,0001
Só Tamoxifeno	3776	86,0		
Só IA	339	61,1		
Ambos	1746	62,4		
Cirurgia			<0,0001	<0,0001
Sim	3495	81,3		
Não	2366	71,9		
Quimioterapia (exceto HT)			<0,0001	<0,0001
Sim	3531	72,4		
Não	2330	85,2		
Radioterapia			0,0004	0,0215
Sim	2772	74,0		
Não	3089	80,6		
Combinação Terapêutica			<0,0001	<0,0001
Só HT	552	78,6		
HT e Cirurgia	899	88,3		
HT e QT	579	65,3		
HT e RT	503	86,3		
HT, QT e Cirurgia	1059	83,6		
HT, RT e Cirurgia	376	85,6		
HT, QT e RT	732	62,2		
HT, QT, RT e Cirurgia	1161	72,4		
Frequência QT (exceto HT)			<0,0001	<0,0001
Nenhum procedimento	2330	85,2		
1 a 3 procedimento	690	83,6		
4 a 6 procedimento	1777	84,7		
≥ 7 procedimento	1064	45,8		
Frequência Internação			<0,0001	<0,0001
Nenhuma	961	84,4		
Uma	2794	87,8		
Duas	1182	73,3		
≥ 3	924	44,7		

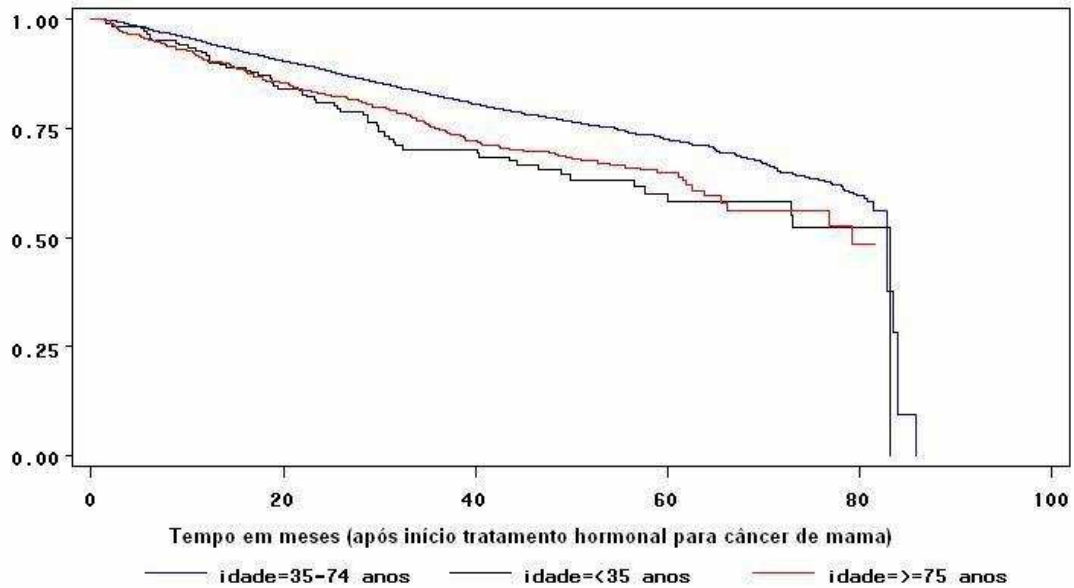
Tabela 5.16 – Análise de Kaplan-Meier comparando a sobrevivência de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010, segundo categorias de variáveis relativas à assistência (N = 5861) - continuação.

Variável	N	Probabilidade de sobrevivência ao final da observação (%)	Log-rank (p)	Wilcoxon (p)
Mastologia (consulta)			<0,0001	<0,0001
Nenhuma	617	37,6		
1 a 4 consultas	1001	71,1		
5 a 13 consultas	2971	86,5		
≥ 14 consultas	1272	80,9		
Oncologia Clínica (consulta)			<0,0001	<0,0001
Nenhuma	1257	85,4		
1 a 4 consultas	1674	81,4		
5 a 12 consultas	1510	76,6		
≥ 13 consultas	1420	66,8		
Outros Médicos (consulta)			<0,0001	<0,0001
≤ 9 consultas	604	69,5		
10 a 22 consultas	2158	80,4		
23 a 34 consultas	1635	80,0		
≥ 35 consultas	1464	73,6		
Psicoterapia (consulta)			<0,0001	<0,0001
Nenhuma	3331	71,6		
1 a 3 consultas	1971	84,6		
≥ 4 consultas	559	87,3		
Apoio Terapêutico (consulta)			<0,0001	<0,0001
Nenhuma	1404	69,9		
1 a 3 consultas	2010	78,6		
4 a 7 consultas	1130	78,1		
≥ 8 consultas	1317	83,4		
SADT (exames)			<0,0001	<0,0001
Nenhuma	1112	84,1		
1 exame	2007	79,9		
2 a 3 exames	1816	76,2		
≥ 4 exames	926	65,8		

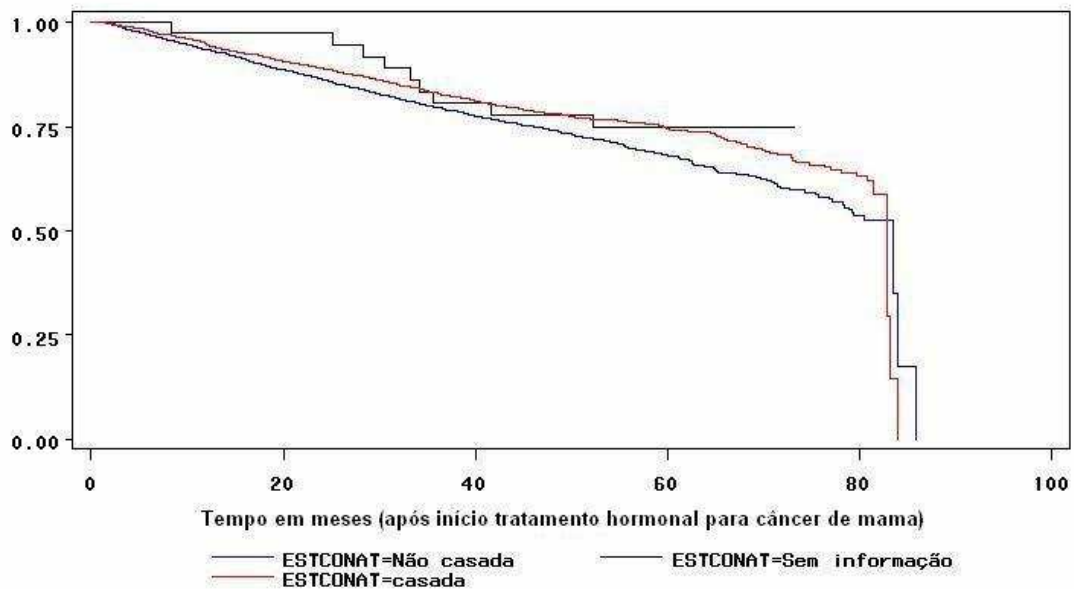
Fonte: Setor de Farmácia/INCA, SHI/INCA, Absolute/INCA, SIM-SUS e RHC

Os gráficos 5.22 a.5.41 fornecem uma representação visual das curvas de probabilidades de sobrevivência segundo as categorias consideradas.

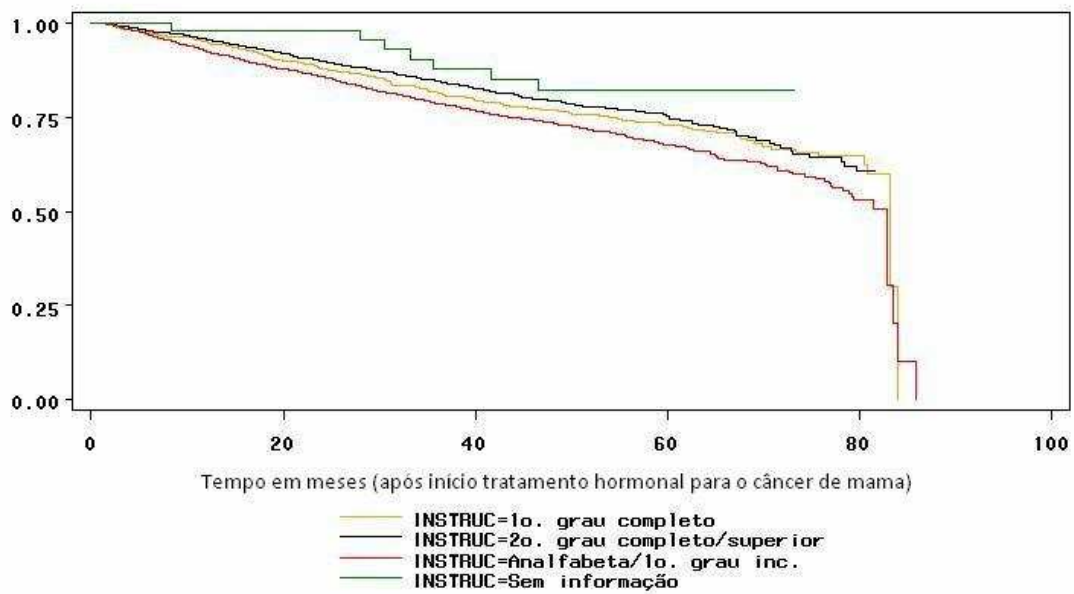
Graf. 5.23 – Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo faixa etária, 01/01/2004 e 29/10/2010.



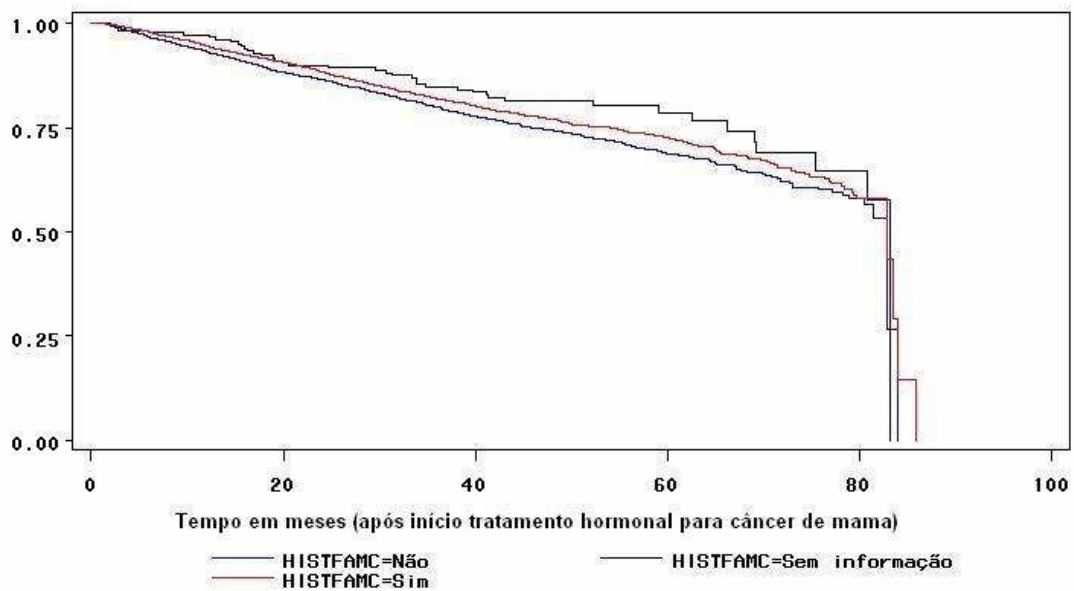
Graf. 5.24 – Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo estado conjugal, 01/01/2004 e 29/10/2010.



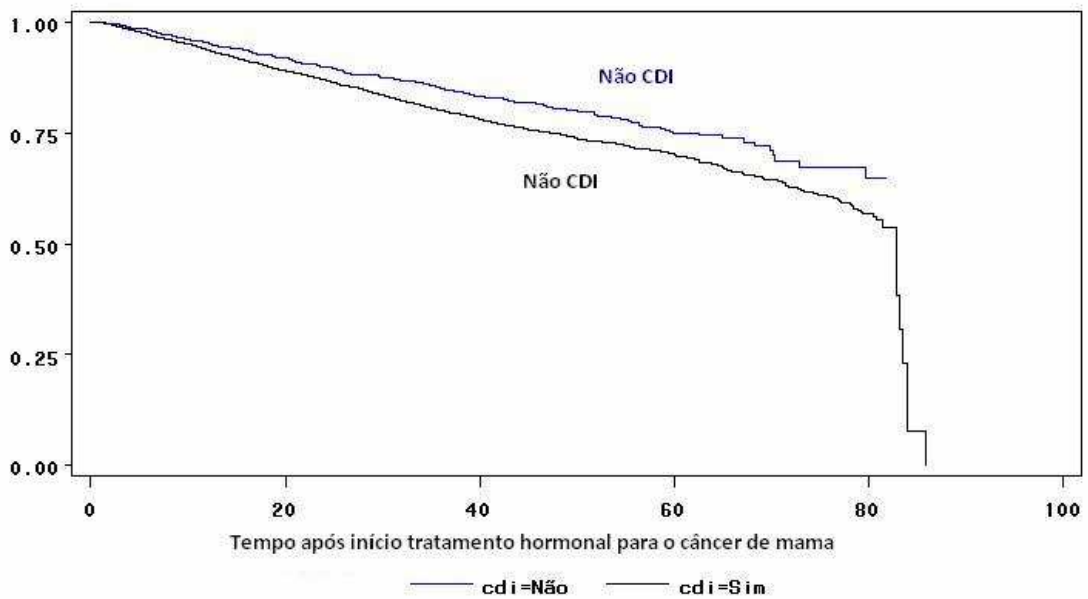
Graf. 5.25 – Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo escolaridade, 01/01/2004 e 29/10/2010.



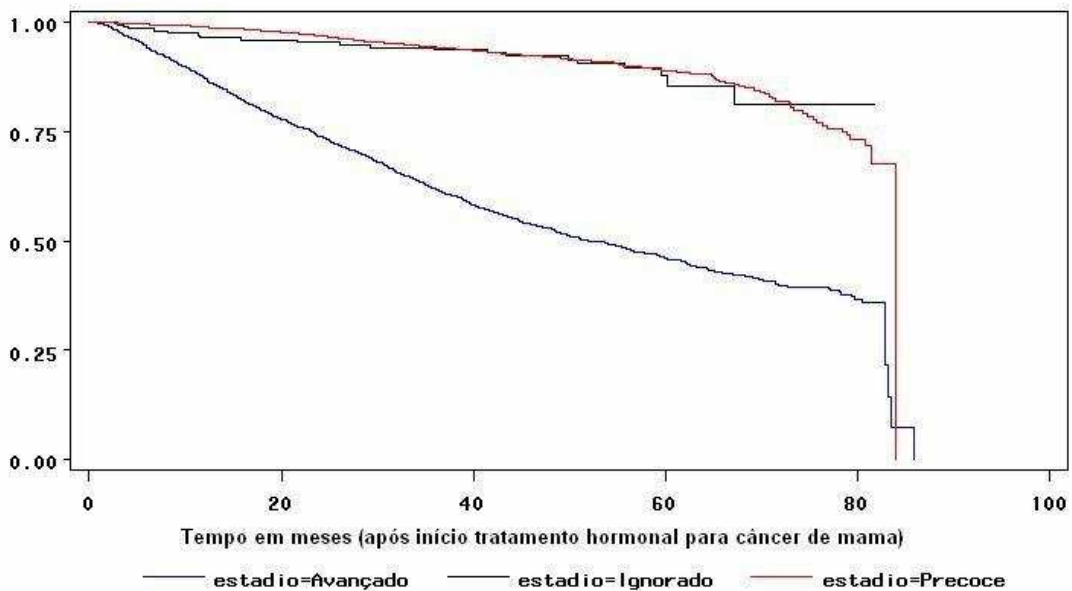
Graf. 5.26 – Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo história familiar de câncer, 01/01/2004 e 29/10/2010.



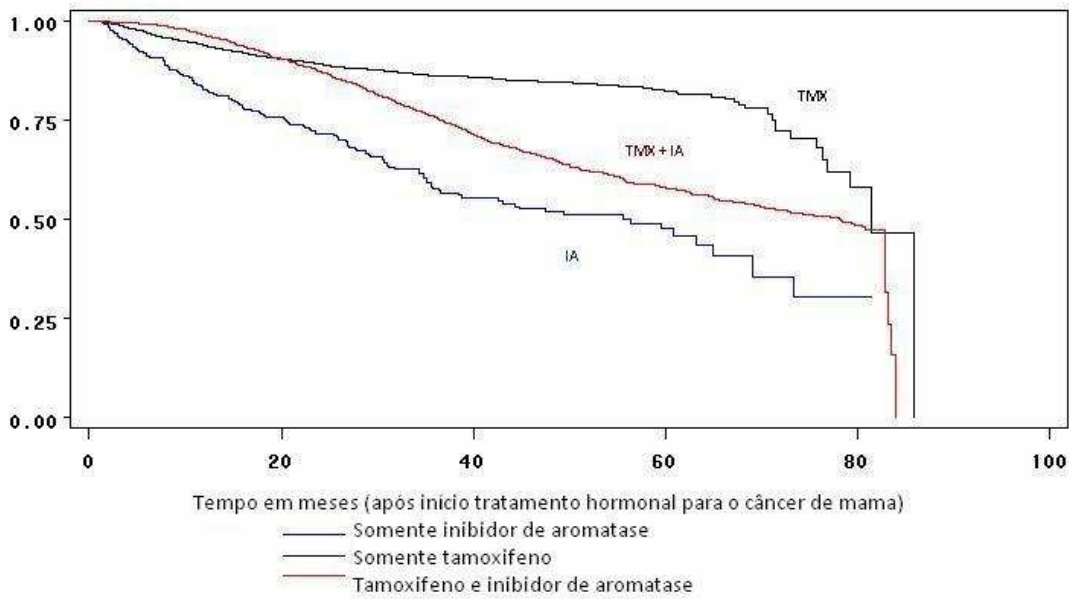
Graf. 5.27 – Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo tipo histológico do tumor primário, 01/01/2004 e 29/10/2010.



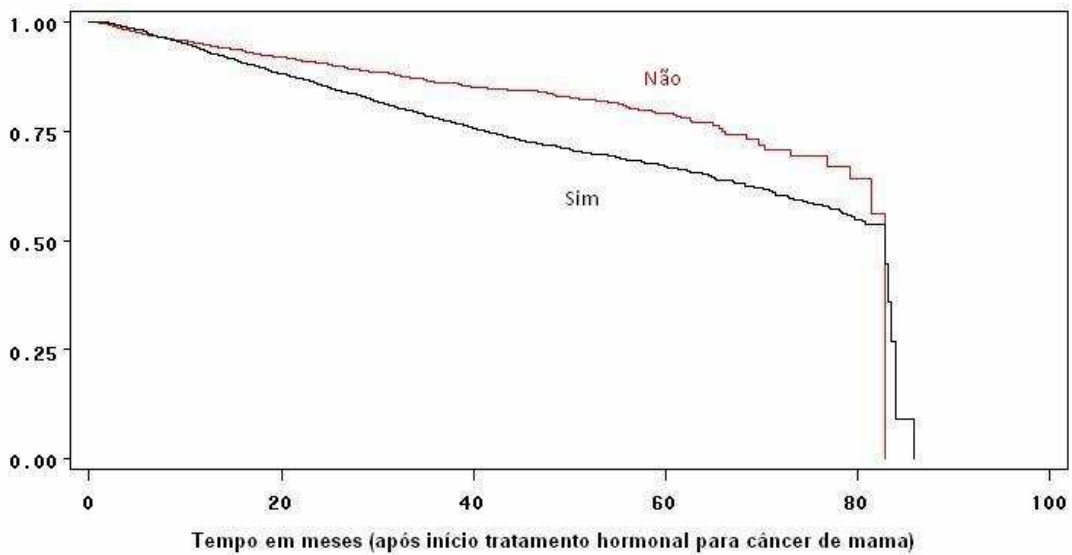
Graf. 5.28 – Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo estadiamento, 01/01/2004 e 29/10/2010.



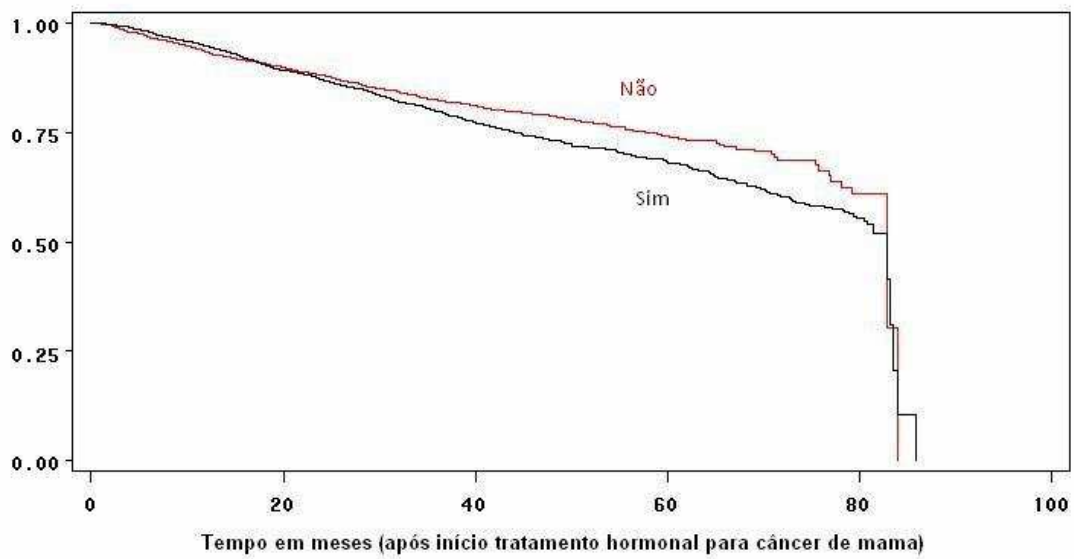
Graf. 5.29 – Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo tipo de hormônio, 01/01/2004 e 29/10/2010.



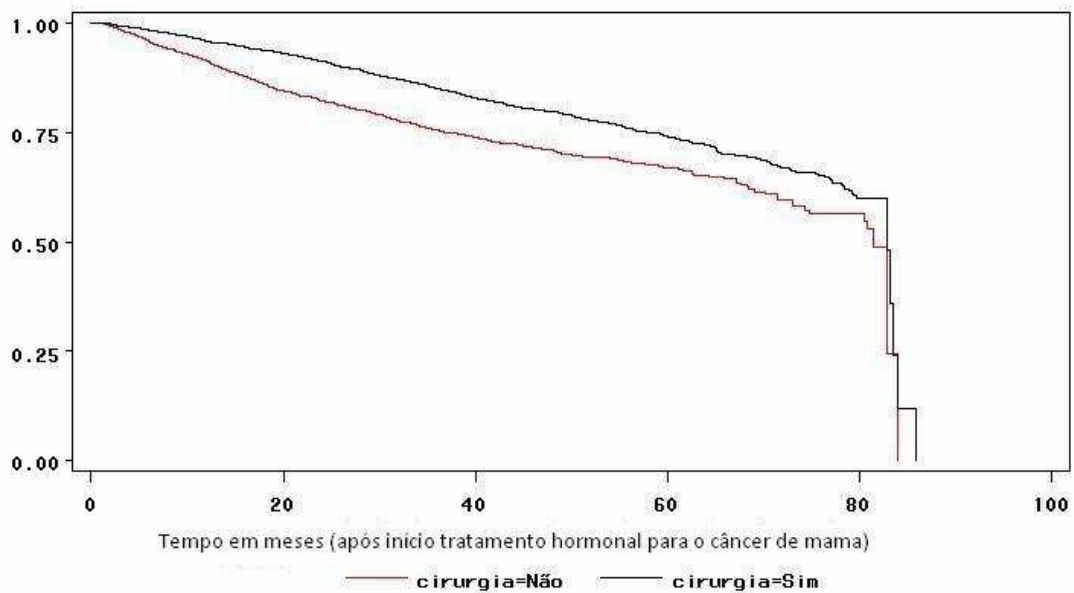
Graf. 5.30 – Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo ter sido tratada com quimioterapia, 01/01/2004 e 29/10/2010.



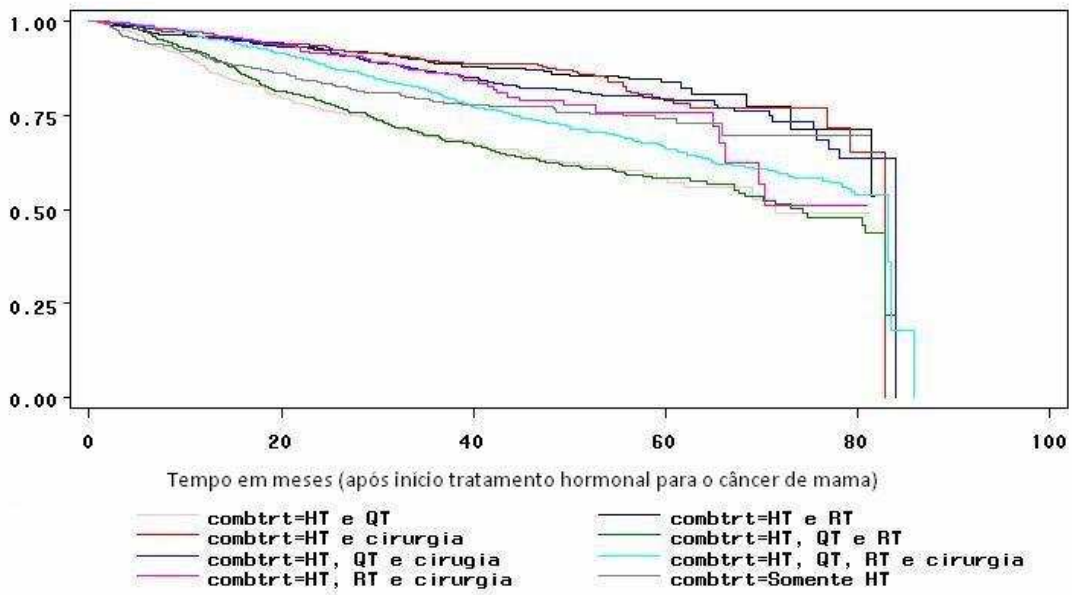
Graf. 5.31 – Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo ter sido tratada com radioterapia, 01/01/2004 e 29/10/2010.



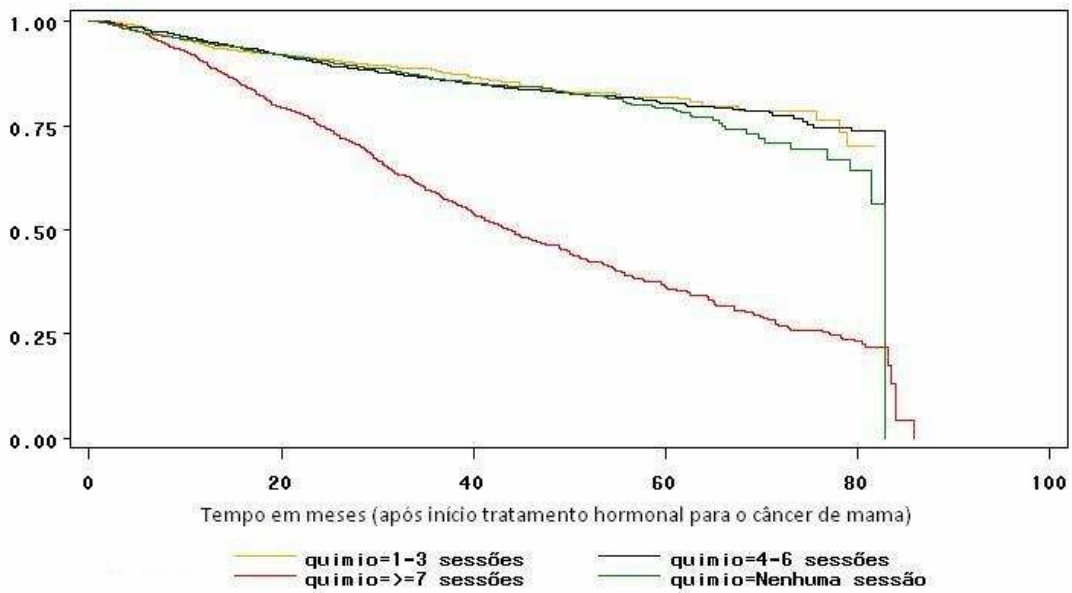
Graf. 5.32 – Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo ter sido tratada com cirurgia, 01/01/2004 e 29/10/2010.



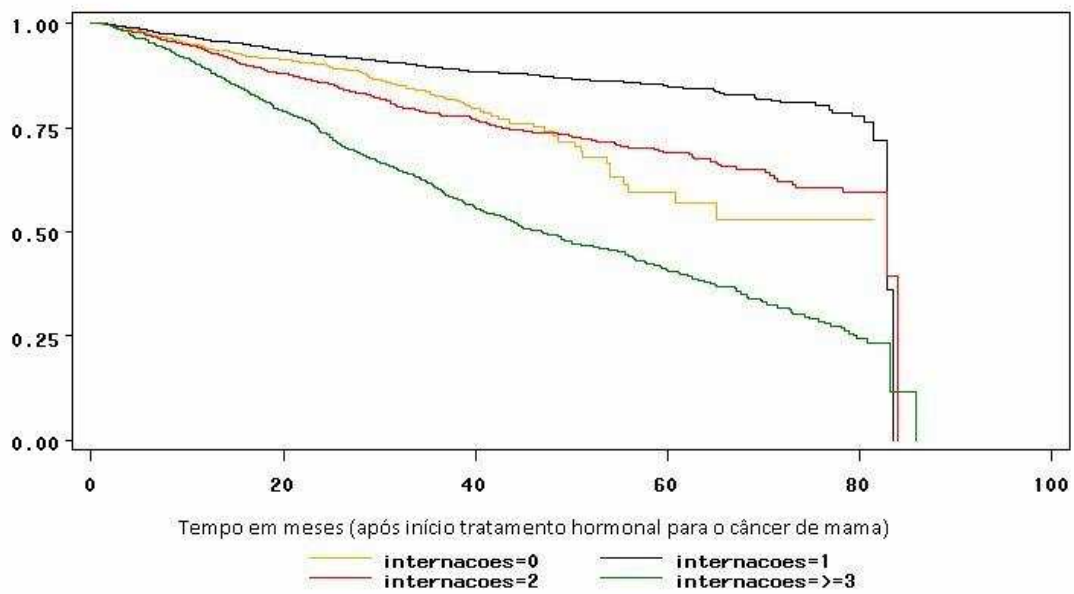
Graf. 5.33 – Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo combinação terapêutica, 01/01/2004 e 29/10/2010.



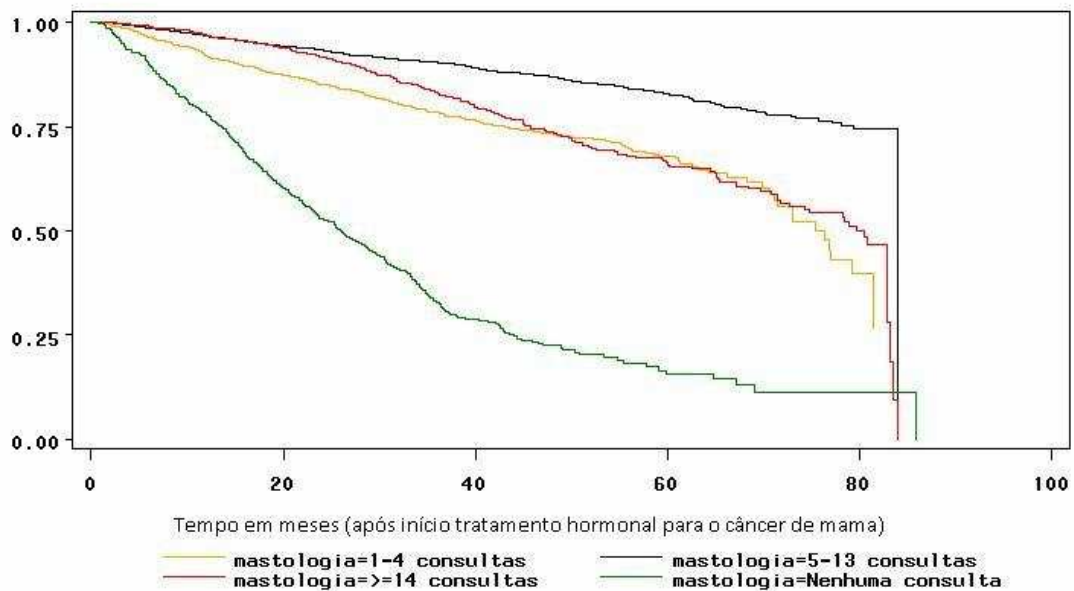
Graf. 5.34 – Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo frequência de procedimentos de quimioterapia, 01/01/2004 e 29/10/2010.



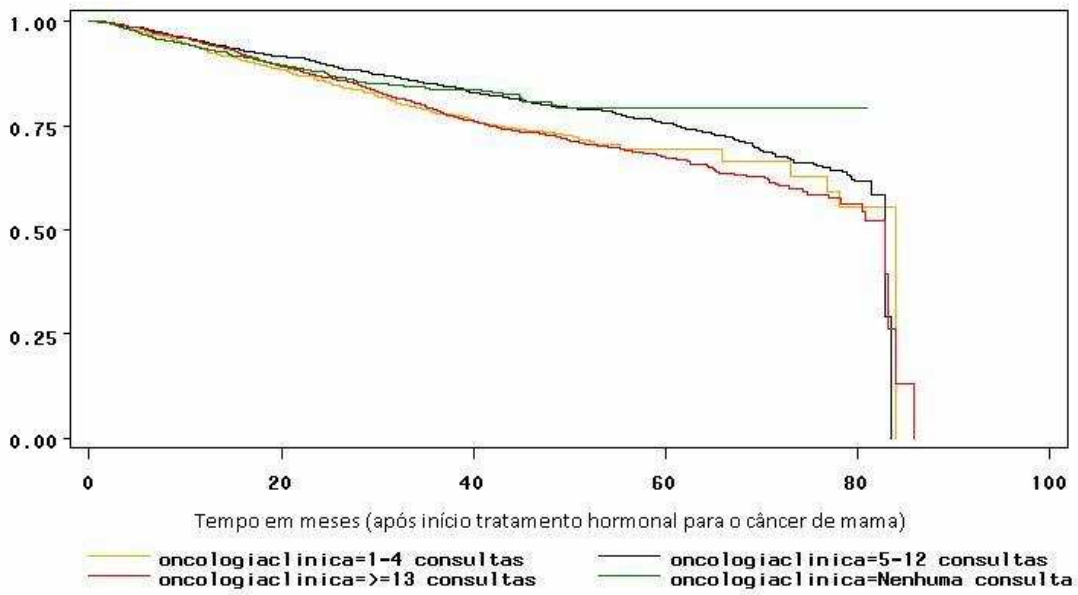
Graf. 5.35 – Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo internação, 01/01/2004 e 29/10/2010.



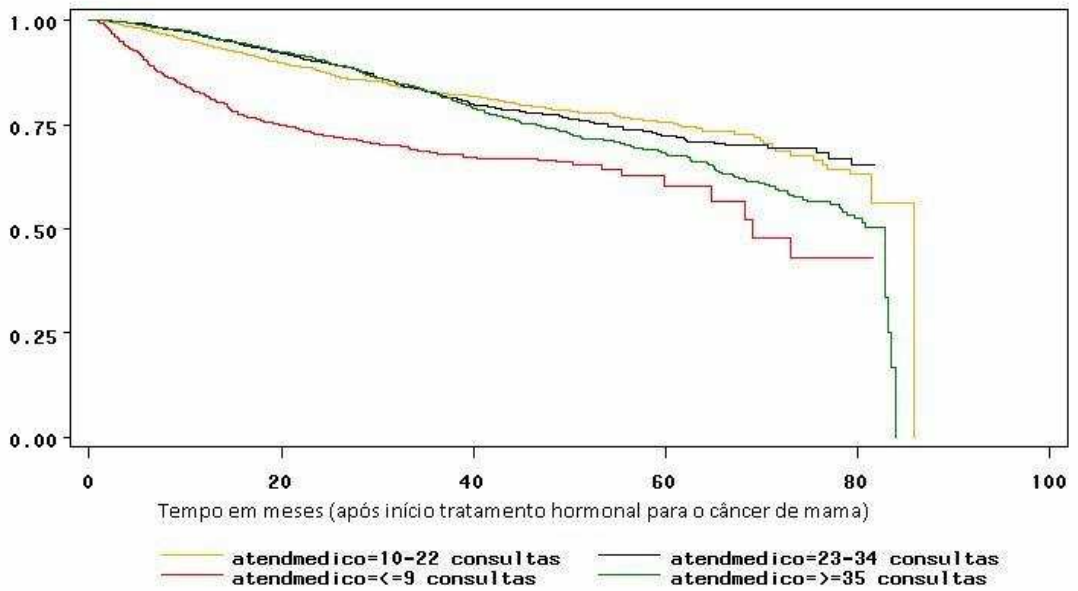
Graf. 5.36 – Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo consulta de mastologia, 01/01/2004 e 29/10/2010.



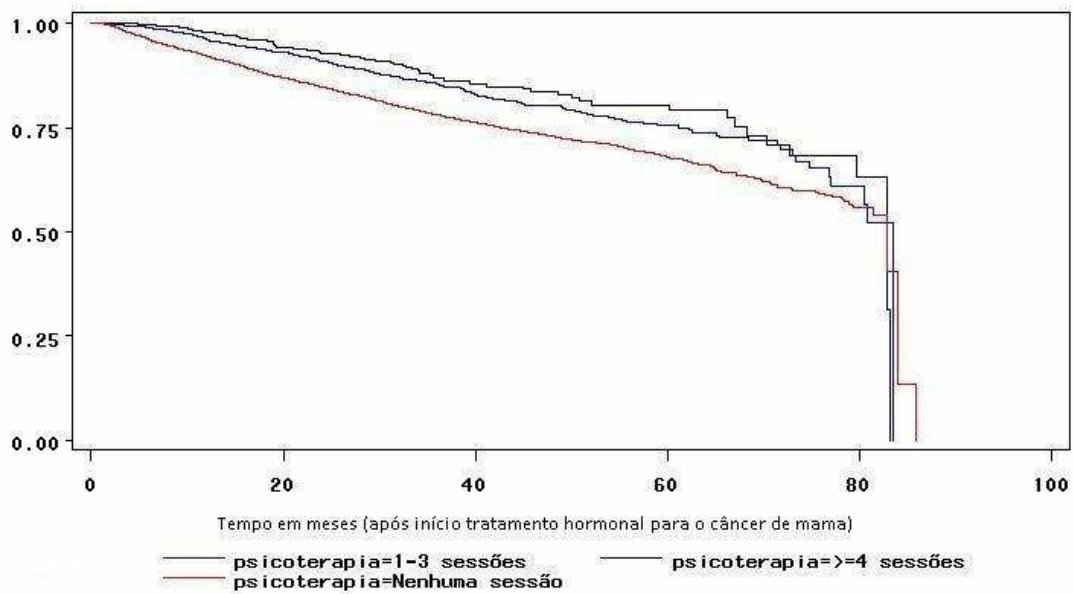
Graf. 5.37 – Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo consulta de oncologia clinica, 01/01/2004 e 29/10/2010.



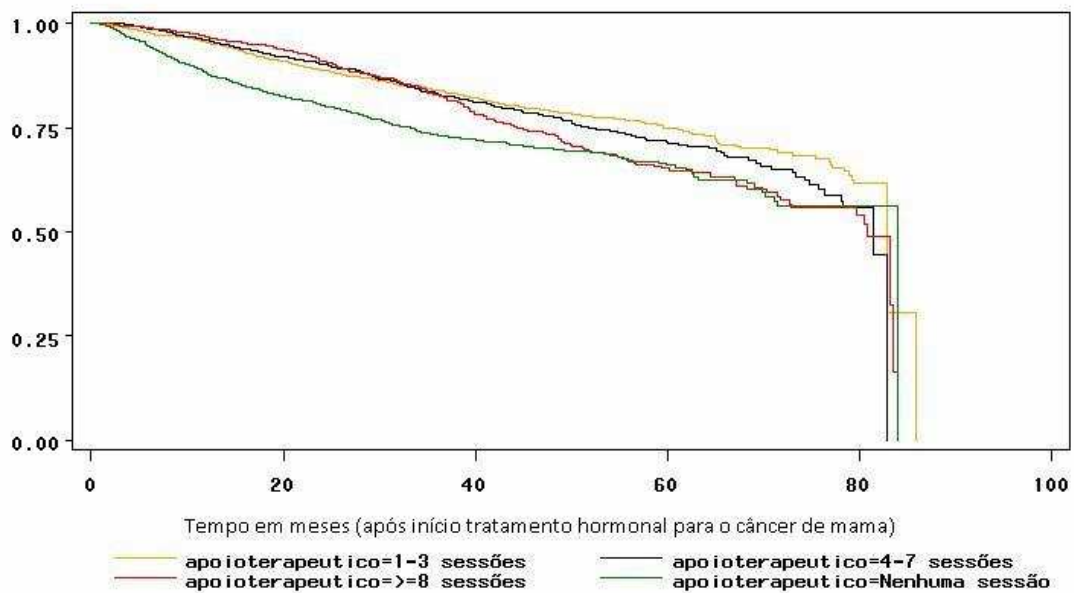
Graf. 5.38 – Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo consulta com outros médicos, 01/01/2004 e 29/10/2010.



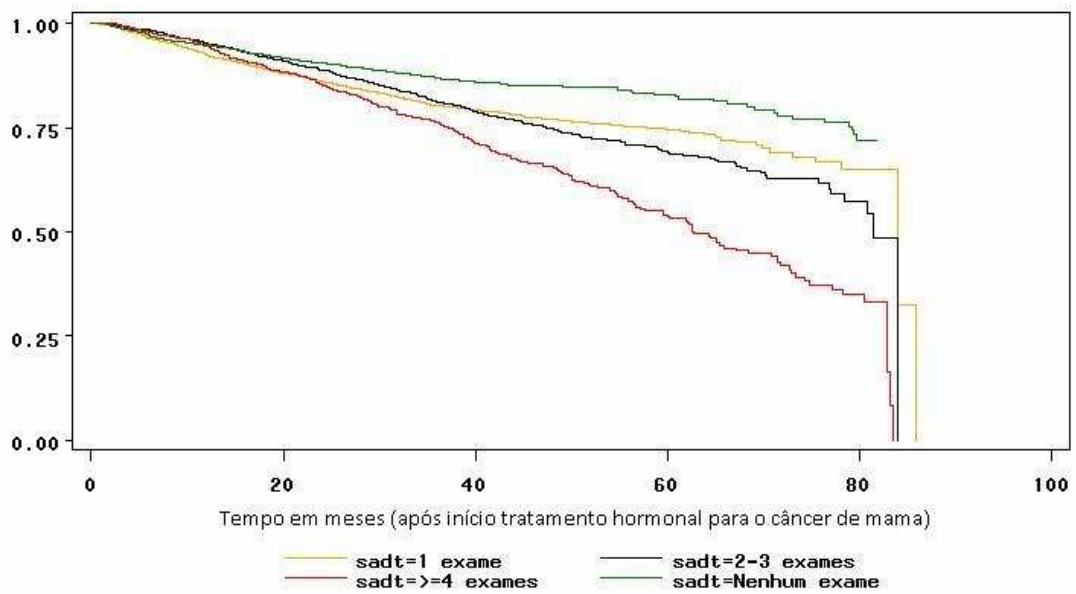
Graf. 5.39 – Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo consulta de psicoterapia, 01/01/2004 e 29/10/2010.



Graf. 5.40 – Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo consulta de apoio terapêutico multiprofissional, 01/01/2004 e 29/10/2010.



Graf. 5.41 – Sobrevivência acumulada a hormonioterapia para o câncer de mama, segundo exames de SADT, 01/01/2004 e 29/10/2010.



A Tabela 5.17 apresenta os resultados obtidos com o modelo de Cox para estimação da sobrevida por câncer de mama desde o início do tratamento endócrino para o câncer de mama.

As estimativas indicaram que o *hazard* de morte foi 0,6% maior a cada mês a mais entre a data de diagnóstico e o início do tratamento endócrino; 26,6% maior entre mulheres com mais de 70 anos; 12,9% maior entre mulheres tabagistas, 26,1% maior a cada internação a mais; 0,9% a cada exame de SADT a mais realizado e 45,3% maior entre quem utilizou o esquema hormonal somente com inibidores de aromatase, em referencia as que utilizaram o tamoxifeno.

Pode-se também observar um efeito gradual entre o *hazard* de morte e o estadiamento, com aumento do risco instantâneo de óbito 145,5% maior entre mulheres com estadiamento II, 1.839,6% maior entre as mulheres com estadiamento III, 2.379,0% maior entre as mulheres com estadiamento IV, comparadas com o estadiamento 0 e I. Ressalta-se, entretanto, que houve interação do tempo com as categorias de estadiamento II e III, mostrando que o efeito se dilui ao longo do tempo.

Na direção inversa, mostrando efeito protetor, encontrou-se *hazard* de morte 9,9% menor entre as mulheres com companheiro; 25,1% menor entre as mulheres com nível superior de escolaridade; 7,0% menor entre as mulheres com história familiar de câncer; 72,0% menor entre aquelas que realizaram consultas com mastologista, 2,9% menor a cada consulta a mais de psicoterapia e 40% menor entre as mulheres aderentes ao tratamento hormonal.

Tabela 5.17 – Modelo de regressão de Cox para análise da sobrevivência de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010, a partir da data de início do tratamento (N = 5861).

Variável	Coefficiente	Erro padrão	Pr>X ₂	Hazard Ratio	Intervalo de confiança (95%)
Tempo entre diagnóstico e início da HT (em meses)	0,00607	0,00140	<0,0001	1,006	1,003 – 1,009
Idade ≥ 70 anos	0,23584	0,07223	0,0011	1,266	1,099 – 1,458
Com companheiro	-0,10408	0,05776	0,0716	0,901	0,805 – 1,009
Ensino Superior	-0,28836	0,11342	0,0110	0,749	0,600 – 0,936
Estadiamento II	0,89817	0,15721	<0,0001	2,455	1,804 – 3,341
Estadiamento III	2,96505	0,19212	<0,0001	19,396	13,310 – 28,264
Estadiamento IV	3,21046	0,20402	<0,0001	24,790	16,620 – 36,978
Tabagismo	0,12135	0,05845	0,0379	1,129	1,007 – 1,266
Cirurgia	-0,85491	0,11587	<0,0001	0,425	0,339 – 0,534
Internações	0,23186	0,01662	<0,0001	1,261	1,221 – 1,303
SADT	0,00876	0,00237	0,0002	1,009	1,004 – 1,013
Hist. Familiar cancer	-0,07230	0,01975	0,003	0,930	0,895 – 0,967
Mastologia	-1,27219	0,07193	<0,0001	0,280	0,243 – 0,323
Oncologia Clínica	-1,29190	0,14932	<0,0001	0,275	0,205 – 0,368
Psicoterapia	-0,02970	0,01224	0,0152	0,971	0,948 – 0,994
Somente IA	0,37338	0,09708	0,0001	1,453	1,201 – 1,757
Adesão	-0,51014	0,06062	<0,0001	0,600	0,533 – 0,676
Interação estadiam. III	-0,02343	0,00401	<0,0001	0,977	0,969 – 0,985
Interação estadiam. IV	-0,01237	0,00482	0,0103	0,988	0,978 – 0,997
Interação cirurgia	0,01105	0,00366	0,0026	1,011	1,004 – 1,018
Interação oncol. clínica	0,03684	0,00724	<0,0001	1,038	1,023 – 1,052

Fonte: Setor de Farmácia/INCA, SHI/INCA, Absolute/INCA, SIM-SUS e RHC

Além disso, o *hazard* de morte mostrou-se 57,5% menor entre mulheres que realizaram cirurgia e 72,5% menor entre mulheres que realizaram consultas com oncologista clínico, sublinhando a diluição desse efeito ao longo do tempo, segundo termos de interação.

5.5 Fatores associados à sobrevida das mulheres em uso do tratamento endócrino para o câncer de mama, a partir da data de diagnóstico

Essa seção apresenta os resultados da análise multivariada para sobrevivência por câncer de mama desde o diagnóstico, considerando a observação das pacientes a partir da hormonioterapia (censura à esquerda).

O modelo de Cox de sobrevivência a partir do diagnóstico está disposto na Tabela 5.18.

As estimativas indicaram que o *hazard* de morte foi 31,4% maior entre as mulheres com 70 ou mais anos; 13,9% maior entre as mulheres tabagistas, 25,3% maior a cada internação a mais, 0,8% maior a cada exame de SADT a mais e 32,4% entre as mulheres que tomaram somente inibidores de aromatase, comparado com as que usaram tamoxifeno.

Em relação ao estadiamento, houve uma graduação progressiva do *hazard* de morte. A probabilidade foi 152,2% maior entre as mulheres com estadiamento II, 2.429,9% maior entre as mulheres com estadiamento III e 3.576,3% entre as mulheres com estadiamento IV, quando comparadas com estadiamento 0 e I. O efeito no *hazard* de morte encontrado nas categorias de estadiamento III e IV diminui ao longo do tempo.

Na direção oposta, o *hazard* de morte mostrou-se 10,5% menor entre as mulheres com companheiro; 13,9% menor entre as mulheres com 2º grau e 28,9% menor entre as mulheres com nível superior; 7,8% menor entre as que tinham história familiar de câncer; 71,5% menor entre aquelas que realizaram consultas com mastologista; 2,8% menor a

cada consulta a mais de psicoterapia e 41,3% menor entre as mulheres que aderiram ao tratamento hormonal para o câncer de mama.

Além disso, a probabilidade do *hazard* de morte foi 62,5% menor entre as mulheres que fizeram cirurgia e 82,7% para aquelas que realizaram consultas com oncologista clínico, sendo o efeito dessas variáveis diluído ao longo do tempo.

Tabela 5.18 – Modelo de regressão de Cox para análise da sobrevivência de uma coorte de mulheres com câncer de mama que realizaram hormonioterapia no HCIII/INCA entre 01/01/2004 e 29/10/2010, a partir do diagnóstico (N = 5861).

Variável	Coefficiente	Erro padrão	Pr>X ₂	Hazard Ratio	Intervalo de confiança (95%)
Idade ≥ 70 anos	0,27283	0,07270	0,0002	1,314	1,139 – 1,515
Com companheiro	-0,11149	0,05790	0,0542	0,895	0,799 – 1,002
2º grau completo	-0,14928	0,07239	0,0392	0,861	0,747 – 0,993
Ensino Superior	-0,34178	0,11531	0,0030	0,711	0,567 – 0,891
Tabagismo	0,13002	0,05861	0,0265	1,139	1,015 – 1,277
Estadiamento II	0,92506	0,16038	<0,0001	2,522	1,842 – 3,454
Estadiamento III	3,23076	0,21172	<0,0001	25,299	16,707 – 38,310
Estadiamento IV	3,60449	0,22034	<0,0001	36,763	23,870 – 56619
Cirurgia	-0,98057	0,13776	<0,0001	0,375	0,286 – 0,491
Internações	0,22525	0,01693	<0,0001	1,253	1,212 – 1,095
Hist. Familiar câncer	-0,08109	0,02024	<0,0001	0,922	0,886 – 0,959
Mastologia	-1,25676	0,07072	<0,0001	0,285	0,248 – 0,327
Oncologia Clínica	-1,75595	0,19100	<0,0001	0,173	0,119 – 0,251
Psicoterapia	-0,02839	0,01191	0,0172	0,972	0,250 – 0,995
SADT	0,00844	0,00234	0,0003	1,008	1,004 – 1,013
Somente IA	0,28069	0,09788	0,0041	1,324	1,093 – 1,604
Adesão	-0,53327	0,06060	<0,0001	0,587	0,521 – 0,661
Interação estadiam. III	-0,02264	0,00342	<0,0001	0,978	0,971 – 0,984
Interação estadiam. IV	-0,01745	0,00373	<0,0001	0,983	0,976 – 0,990
Interação oncolo clínica	0,04061	0,00689	<0,0001	1,041	1,027 – 1,056
Interação cirurgia	0,01069	0,00324	0,0010	1,011	1,004 – 1,017

Fonte: Setor de Farmácia/INCA, SHI/INCA, Absolute/INCA, SIM-SUS e RHC

DISCUSSÃO

A proposta desse capítulo é apresentar algumas limitações e possíveis vieses no estudo, bem como apresentar os resultados mediante uma comparação com outros achados.

6.1. Perfil da população estudada

O perfil de idade das pacientes com neoplasia maligna da mama tratadas com hormonioterapia no HCIII/INCA concentrou-se na faixa etária de maior incidência desse tipo de câncer, de acordo com o relatado na literatura (INCA, 2009; *American Cancer Society*, 2010; Brito *et al.*, 2009; Kemp *et al.*, 2002; IOM, 1999), com uma tendência à maior proporção de casos após os cinquenta anos e baixa proporção em mulheres com idade inferior a 35 anos.

A idade média no momento do diagnóstico de câncer de mama encontrada foi superior à de outro estudo realizado na cidade de Goiânia (Abreu, 2002), inferior ao encontrado por Kimmick *et al.* (2009) e Demissie *et al.* (2001) nos EUA e por McCowan *et al.* (2008) na Irlanda, mas semelhante ao encontrado em estudo de câncer de mama

feminina com população do INCA (Eisenberg, 1998) e por Brito (2004) no estado do Rio de Janeiro.

O valor máximo de idade no momento do diagnóstico (maior do que 100 anos) encontrado nessa tese foi apenas um caso e possivelmente representa um erro de digitação.

Na população pesquisada, mais da metade tinha baixa escolaridade e, quase a metade das mulheres se declarou com companheiro, um pouco diferente ao encontrado por Leite *et al* (2011) cujo pacientes com câncer de mama em uso de tamoxifeno de um hospital de Vitória/ES tinham maior proporção de baixa escolaridade (43,7%) e de casadas (63,7%). Em estudos internacionais, o estado conjugal de mulheres com câncer de mama e uso de tamoxifeno desta tese foi semelhante ao encontrado por Demissie *et al.* (2001), mas distinto dos 11% encontrados por Kimmick *et al.* (2009) (11%) e dos 76% de casadas verificado por Thewes *et al.* (2005a).

O risco de câncer de mama é maior entre mulheres com estreita relação sanguínea que tiveram a doença. História familiar de câncer em um familiar (mãe, irmã ou avó) dobra o risco de câncer de mama. Dois parentes com diagnóstico de câncer aumentam três vezes o risco de câncer de mama (*American Cancer Society*, 2010), embora, o câncer de mama de caráter familiar corresponda a aproximadamente 15% do total de casos de cânceres de mama (*American Cancer Society*, 2010). Nesta coorte, mais da metade das mulheres tiveram história familiar de câncer, superior ao valor estimado pela *American Cancer Society*.

O uso do álcool está claramente associado com o aumento do risco de desenvolver câncer de mama. E este risco aumenta com a quantidade de álcool consumida (*American Cancer Society*, 2010).

Nesta tese, foi encontrada 27% de mulheres alcoolistas. Kwan *et al* (2010) verificaram índice bem superior de alcoolismo após o diagnóstico de câncer (51%).

A proporção de mulheres tabagista nessa coorte foi de 34,7%, bem superior a estimativa de tabagista na população feminina, acima de 15 anos, residente na Região Sudeste, que é de 13,3% (IBGE, 2009). Esse fato pode ser explicado, em decorrência do

tabagismo (ativo e passivo) ser fator de risco para diversos tipos de câncer, inclusive o câncer de mama (Wactawski-Wende *et al.*, 2011).

Sabe-se que existe mutação genética no tecido mamário de fumantes comparado com não-fumantes e também que a nicotina tem ação antiestrogênica, portanto, seria esperada diminuição do risco de câncer de mama em fumantes, mas estudos recentes, verificaram que outras substâncias oncogênicas do tabaco, suplantam esse benefício, associando o tabaco ao aumento de incidência em mulheres fumantes (Rosemberg, 2004).

A seqüência de prevalência de tipo de tumor da mama segue o encontrado na população em geral, que tem o carcinoma ductal infiltrante como o mais comum dos tumores de mama, representando, em média 50% a 80% e, o segundo mais freqüente é o carcinoma lobular (IOM, 1999; *American Cancer Society*, 2010; Abreu, 2002). Esses achados também estão respaldados por estudos nacionais: Abreu (2002) em Goiânia, por Eisenberg (1998) no INCA e por Brito (2004) no estado do Rio de Janeiro.

O carcinoma ductal infiltrante é considerado com maior potencial agressivo, porque apresenta normalmente um maior envolvimento linfático e um pior prognóstico quando comparado com os tumores menos freqüentes de carcinoma invasivo de mama (Abreu, 2002; Adair, 1974). Portanto, tratamentos mais agressivos (maior percentual de mastectomia radical, radiação pós-cirúrgica e uso de hormonioterapia) podem ocorrer para diminuir o risco de recorrência da doença. Nesse sentido, nesta coorte com alta prevalência de CDI, aumenta-se a relevância de estudos de adesão e persistência às terapias recomendadas.

O diagnóstico precoce do câncer de mama influencia diretamente no tratamento e na cura.

Em relação ao estadiamento das mulheres no momento do diagnóstico encontrado desta pesquisa, a maior proporção do estadiamento com a perspectiva de cura foi a mesma encontrada por Leite *et al* (2011), com estudo de mulheres em uso de tamoxifeno em um hospital na cidade de Vitória, mas superior ao encontrado em outros estudos brasileiros (Brito *et al.*, 2009; Abreu 2002). Contudo, foi bastante inferior ao encontrado nos países desenvolvidos (Demissie *et al.*, 2001; Owusu *et al.*, 2008; Kimmick *et al.*, 2009; McCowan *et al.*, 2008; *American Cancer Society*, 2010; WHO, 2003).

A proporção de óbito encontrada nesta tese foi menor do que o verificado por McCowan *et al.* (2008) e por Brito *et al.* (2009) em uma coorte hospitalar, com mulheres com câncer de mama, representativo do estado do Rio de Janeiro (27,7%). Essa diferença pode ser explicada pelos dados atuais serem exclusivos do centro de referência no estado em câncer de mama, onde se esperam melhores resultados alcançados.

A maior prevalência do uso do tamoxifeno como terapia hormonal para o câncer de mama já era esperada, pelo tempo que esta droga está disponível, inclusive no SUS, por ser recomendada tanto para as mulheres na pré e na pós-menopausa, e, sobretudo, por ser ainda o tratamento padrão para o câncer de mama de acordo com os consensos e diretrizes clínicas publicadas (Goldhirsch *et al.*, 2001; Goldhirsch *et al.*, 2007; AMB & ANS, 2009).

Considerando a prevalência do estadiamento precoce e do tipo histológico Carcinoma ductal infiltrante (CDI) era esperada a maior frequência de tratamento cirúrgico, uma vez que o CDI é mais agressivo e o estadiamento precoce indica a cirurgia como tratamento padrão para a cura do câncer de mama. Brito *et al.* (2005) verificaram índice mais alto (84,5%) de cirurgia de câncer de mama no estado do Rio de Janeiro e Partridge *et al.* (2003) encontraram 60% de mastectomia em estudo longitudinal com mulheres em uso de tamoxifeno.

A radioterapia é um componente crítico do tratamento para a maioria das mulheres com câncer de mama, particularmente aquelas que foram submetidas à mastectomia conservadora (WHO, 2002; MS, 2008, Kaufmann *et al.*, 2010). Neste estudo, mais de 10% das mulheres que fizeram tratamento cirúrgico não receberam radioterapia. Esse achado também pode indicar tratamento de pacientes com doença avançada, onde a radioterapia tem um papel limitado. Em estudo com mulheres com câncer de mama no estado do Rio de Janeiro, Brito *et al.* (2005), encontraram 66% de mulheres com tratamento radioterápico.

Nesta coorte, a maioria das mulheres foi submetida à cirurgia de tumor de mama, à radioterapia e à quimioterapia. Tomando como base os protocolos nacionais e internacionais e o perfil de estadiamento da população estudada, a prevalência destes procedimentos era esperada. Entretanto, aproximadamente 10% desta população só receberam tratamento hormonal para o tratamento do câncer de mama, o que pressupõe

mulheres que iniciaram o tratamento do câncer de mama já sem possibilidade terapêutica. Leite *et al.*, (2011), em estudo hospitalar de mulheres com câncer de mama e uso de tamoxifeno, verificaram a ocorrência bem superior (63%) do uso combinado (cirurgia, quimioterapia, radioterapia) para o tratamento do câncer de mama.

A abordagem multidisciplinar no tratamento do câncer de mama já está respaldada na literatura (IOM, 1999; WHO, 2002) e inclusive exigida na portaria ministerial que regulamenta o credenciamento dos estabelecimentos para o tratamento do câncer no SUS (MS, 2005). Em se tratando de um centro de excelência para tratamento do câncer de mama e gerido pelo Ministério da Saúde foi positiva a alta proporção de tratamento multidisciplinar deste grupo de mulheres.

Além disso, alguns estudos já evidenciaram a ocorrência de depressão motivada pelo diagnóstico e tratamento do câncer de mama (Kimmick *et al.*, 2009; Partridge *et al.*, 2007; Ruddy *et al.* 2009; Kissane, 2009) e o próprio *Institute of Medicine* (1999) recomenda o apoio psicoterapêutico ao paciente oncológico. Assim, o uso de consultas de psicoterapia em um grupo de mulheres está respaldado como indicação de apoio ao tratamento do câncer de mama.

A alta quantidade de exames de SADT, de consulta com outros médicos e com oncologista clínico, para um grupo de mulher, sugere casos mais graves ou pacientes com outras co-morbidades, reforçado, inclusive, pela prevalência de pacientes com mais de 50 anos, que pressupõe o aparecimento de outras doenças crônicas.

O quantitativo de mulheres com uso hormonal por mais de cinco anos, contrariando as diretrizes clínicas (EBCTCG, 2004; AMB & ANS, 2009) e também as regulamentações do MS (2008, 2010) deve ser sublinhado, inclusive para pacientes com uso exclusivo de tamoxifeno ou inibidores de aromatase (Goldrirsch *et al.*, 2007). Isso implica em aumento dos custos e do risco para este grupo de mulheres.

6.2. Análise de adesão e persistência

Devido a grande correlação entre as variáveis adesão e persistência à hormonioterapia (Kimmick *et al.*, 2009) e pelas mesmas associações verificadas, nesta tese, entre as variáveis estudadas e A&P e, também percebidas em outros estudos, optou-se por discutir os resultados da A&P conjuntamente, evidenciando as diferenças quando encontradas.

O alto percentual de mulheres aderentes (76,3%) ao tratamento hormonal encontrados nesta tese é corroborado por outros estudos. Kimmick *et al.* (2009) estimaram 75% de adesão, Partridge *et al.* (2003) encontraram 87% de adesão (um ano de seguimento), McCowan *et al.* (2008) estimaram uma média de 93% de adesão e, Ma *et al.* (2008) obtiveram 63% de adesão ao tamoxifeno, mas associado a mulheres jovens.

A estimativa de descontinuidade encontrada ao primeiro ano desta tese foi corroborada por Ziller *et al.* (2009) e Barron *et al.* (2007); mas superior ao encontrado por Demissie *et al.* (2001) que estimaram a descontinuidade em 15% em 33 meses (2 anos e 7 meses) e por Fink *et al.* (2004) que encontraram 17% de não-persistentes em 2 anos. Ressalta-se que ambos os estudos são baseados em entrevistas, onde se espera a superestimação dos resultados de adesão e persistência.

A estimativa de persistência (49%) ao final de quatro anos encontrada foi igual ao encontrada por Osuwu *et al.* (2008), Ziller *et al.* (2009) e por Partridge *et al.* (2003) com mesmo tempo de seguimento.

A descontinuidade de 35% encontrada por Barron *et al.* (2007) em 3 anos e 5 meses de seguimento foi mais acentuada do que a estimativa desta tese, que obteve valor similar (31%) em seguimento maior (5 anos de tratamento).

Segundo a estimativa do ATAC (2008), cerca de 30% das mulheres que se trataram com tamoxifeno por cinco anos interromperam o uso da droga no segundo ano, 39% no terceiro ano e 50% no quarto ano. Resultados semelhantes são observados com o anastrozol.

Os benefícios do tamoxifeno são maiores com cinco anos de terapia do que com um, dois, três ou quatro anos, entretanto, duração maior do que cinco anos não mostra

vantagem adicional (EBCTCG, 1998; Goldhirsch *et al.*, 2001; Goldhirsch *et al.*, 2007; AMB & ANS, 2009).

Ainda em relação às estimativas de persistência obtidas nesta tese, faz-se necessário a relativização dos resultados uma vez que o conceito adotado corresponde à interrupção no tratamento maior ou igual a 60 dias. Nesse sentido, as mulheres consideradas não-persistentes podem ter retornado para completar o tratamento pelo período recomendado após o episódio de descontinuidade. Além disso, em uma coorte com alto percentual de pacientes com estadiamento avançado pode ter havido óbitos não registrados nos bancos de dados utilizados, contribuindo para menores índices de persistências, uma vez que as mulheres que foram a óbito não puderam completar o tratamento hormonal.

A média do nível de adesão ao tamoxifeno, de forma geral, é alta, em comparação com outras doenças crônicas. A boa adesão à hormonioterapia pode ser explicada pela percepção das pacientes com câncer mamário da gravidade da doença e pelo conhecimento do seu efeito em reduzir a mortalidade e ocorrência de metástase. Entretanto, nesta tese, ¼ dos pacientes que não aderem e 69% dos que não completam o tratamento hormonal podem estar em risco de inadequada resposta clínica.

A relação entre as características demográficas e a adesão é controversa, tendo alguns estudos encontrados essa associação, inclusive em direção oposta, e outros estudos não indicaram associação (Castro, 2004). Segundo Castro (2004), o baixo nível sócio econômico, o analfabetismo e o alto custo do tratamento também são apontados como responsáveis pela não-adesão.

As associações encontradas entre A&P e as variáveis sócio-demográficas estudadas, também foram encontradas em outros estudos. Mulheres mais jovens também foram menos aderentes e menos persistentes em estudos conduzido por Barron *et al.* (2007), por Kimmick *et al.* (2009), por Partridge *et al.* (2003) e por Hershman *et al.* (2010). A não-adesão em pacientes jovens pode estar confundida pelos efeitos adversos do medicamento na sexualidade da mulher (Berglung *et al.*, 2001). Mulheres mais velhas também foram mais aderentes de acordo com Kimmick *et al.* (2009), mas menos aderente segundo Partridge *et al.* (2003); Barron *et al.* (2007) e Hershman *et al.* (2010).

Estado conjugal também tem mostrado associação com A&P, mas com resultados contraditórios. Ter um companheiro mostrou-se associada com maior adesão também no modelo obtido por Hershman *et al.* (2010), mas o oposto segundo Kimmick *et al.* (2009).

A associação encontrada entre ter companheiro e maior adesão e maior persistência pode ser interpretada pelo apoio oferecido pelo parceiro, pois, segundo Klein & Gonçalves (2005) e Ruddy *et al.* (2009) o apoio social parece ser um fator com alto potencial preditivo da adesão. As pessoas com maior rede de apoio social tendem a apresentar maior probabilidade de seguir as recomendações médicas.

Nesta coorte, houve maior adesão associada com mulheres com 2º grau completo e maior persistência entre mulheres com 1º grau completo, entretanto, Demissie *et al.* (2001) e Fink *et al.* (2004) em estudo baseado em entrevistas durante o seguimento, encontraram pior adesão e persistência ao tamoxifeno entre pacientes com maior escolaridade. Kimmick *et al.* (2009) não encontraram significância estatística.

Vale ressaltar, a difícil tarefa de correlacionar a variável escolaridade com os resultados internacionais, visto a não correspondência dos estratos de escolaridade entre países. Além disso, não foram encontrados estudos nacionais sobre o assunto. Apesar disso, acredita-se na plausibilidade de maior A&P entre pacientes com maior escolaridade, respaldado por Castro (2004), entretanto, parece que o efeito da escolaridade na A&P do tamoxifeno precisa ser aprofundado.

Ter história familiar, não ser alcoolista e não ser tabagista associado com maior A&P ao tratamento hormonal parece um resultado plausível. A experiência de convívio com um familiar com câncer e o resultado desse tratamento pode mudar a forma do paciente se relacionar com o tratamento de duas formas: (1) diminuição do preconceito da doença e o vislumbre da cura da doença e (2) o receio de passar pela mesma situação quando o resultado do tratamento do familiar foi desfavorável.

Rosemberg (2004) aponta a necessidade de aprofundar questões relacionadas à adesão do tratamento de câncer e o tabagismo.

Acerca da variável estadiamento, os artigos revisados não mostraram muita harmonia com os resultados encontrados. Na direção oposta dos resultados encontrados, Demissie *et al.* (2001) obtiveram menor A&P entre as pacientes com estadiamento II

(curável), enquanto nesta coorte a associação foi entre paciente não-curável. Já Kimmick *et al* (2009) não encontraram associação.

A não-adesão de aproximadamente ¼ dessa população e 69% de não-persistência aos cinco anos aumentam a preocupação em decorrência da prevalência de pacientes com tumores de mama tipo CDI, uma vez que esse é um tumor mais agressivo e com maior risco de recorrência e metástase.

As associações encontradas entre não-adesão e não-persistência e tratamento quimioterápico, tratamento radioterápico, mais procedimentos de quimioterapia, mais internações, mais exames e mais consultas com oncologista clínico (relacionada com adesão) e entre 5 a 12 consultas com oncologista clínico (relacionadas com persistência), indica pacientes com co-morbidade ou casos mais graves de câncer. O fato das mulheres com estadiamento mais avançados também terem tido piores índices de A&P nesta tese, reforçam essas considerações.

A associação entre pior A&P e co-morbidade foi encontrada por Hershman *et al.* (2010), por Owosu *et al* (2008), por Barron *et al* (2007), por Kimmick *et al* (2009) e por Partridge *et al* (2003).

Entre os usuários de medicamentos, os pacientes com doenças crônicas são potenciais candidatos ao seguimento inadequado do regime terapêutico, inclusive pela dificuldade de administrar um número maior de medicamentos, aliado ao fator de interação dos medicamentos. Como consequência, pode-se ter complicações médicas, redução da qualidade de vida, piores resultados e maiores gastos dos sistemas de saúde (WHO, 2003; Vermeire *et al.*, 2001) e também pior A&P ao tratamento prescrito.

Para a OMS (2003) a adesão deve ser compreendida através de cinco dimensões: (1) características do regime de tratamento, (2) características da doença, (3) fatores relacionados às questões sociais e econômicas, (4) fatores relacionados aos profissionais e aos serviços de saúde e (5) fatores relacionados aos pacientes.

Os aspectos do tratamento que podem afetar a A&P correspondem à duração, à complexidade do tratamento, aos gastos com os medicamentos, aos efeitos colaterais, às mudanças frequentes no esquema terapêutico e à ausência imediata na melhoria clínica. A

gravidade da doença, a ausência dos sintomas, a progressão da doença e a deficiência ou incapacidade associadas pela doença também podem afetar a adesão (WHO, 2003).

Os resultados encontrados nesta tese sugerem que maiores intervenções, seja ela sob a forma de consultas, de exames, de procedimentos ou de internações desfavorecem a A&P. Entretanto, verificou-se efeito oposto com a cirurgia e com consulta de mastologia, uma vez que mulheres não submetidas à cirurgia e sem consulta com mastologista mostrou-se associadas a piores A&P. Sabe-se que o procedimento cirúrgico, e, portanto a consulta com mastologista está indicada para pacientes com estadiamento mais precoce, que também se mostrou associada com comportamento mais aderente e mais persistente.

Em que pese o fato dessas variáveis estarem fortemente relacionadas, e talvez por isso tenham tido resultado na mesma direção, elas também se mostraram facilitadoras da A&P no modelo multivariado, que tem o pressuposto de fazer esse controle.

Guth *et al.* (2008) verificaram que pacientes com câncer de mama em seguimento com médico clínico foram menos aderentes do àqueles com oncologista. Segundo Partridge *et al.* (2003), pacientes que foram acompanhados por oncologista clínico antes do início do tratamento hormonal, tiveram maiores chances de adesão e, pacientes mastectomizadas tiveram menores índices de adesão ao tamoxifeno. Os resultados desta tese não sustentam esses achados, já que a cirurgia e o atendimento com o mastologista foram preditoras de A&P, inclusive no modelo multivariado.

Além disso, Hershman *et al.*, (2010) também verificaram associação entre pior persistência e ser submetido à quimioterapia ou à radioterapia, contudo, corroborando os achados desta tese, Demissie *et al* (2001) encontraram melhor persistência ao tamoxifeno em pacientes com mais consulta com mastologista e Fink *et al* (2004) também encontraram tratamento com quimioterapia e pior persistência.

Observou-se, nesta tese, pior adesão entre mulheres sem consulta de apoio terapêutico multiprofissional e sem consulta de psicoterapia, mesmo que em alguma medida as duas variáveis estejam imbricadas.

De alguma forma, acredita-se que esses resultados podem ser comparados a relação entre depressão e menor persistência, indicado por Demissie *et al* (2001), por Kissane (2009) e por Ruddy *et al.* (2009).

Além disso, a qualidade do atendimento prestado ao paciente e aos seus familiares e o uso de linguagem adequada no ato da consulta, transmitindo confiança, atendimento acolhedor e maior tempo de duração da consulta são fatores que podem melhorar a adesão (Leite & Vasconcellos, 2003).

Para Kim & Toge (2004) a abordagem multidisciplinar no tratamento do câncer de mama derruba barreiras de acesso, harmoniza o relacionamento entre médicos para buscar melhores propostas terapêuticas, contribui para melhoria da qualidade do cuidado e para maiores satisfação do paciente, além de propiciar diferentes caminhos para busca de novos tratamentos e para a cura do câncer. E tudo isso tem impacto na A&P.

Em relação ao tipo de hormonioterapia, cujo resultado obtido foi uma pior A&P entre os pacientes com uso combinado de tamoxifeno e inibidores de aromatase, não foi encontrada associação por tipo de tratamento hormonal e A&P por Ziller *et al* (2009), por Kimmick *et al* (2009) e por Chlebowski & Geller (2006).

Osterberg & Blaschke (2005) sistematizaram algumas intervenções para melhoria da adesão medicamentosa pelos pacientes. Destacam-se as seguintes ações: (1) melhoria do acesso ao serviço de saúde; (2) consultas de seguimento mais convenientes; (3) acesso ao farmacêutico, psicoterapeuta e assistente social; (4) melhoria do planejamento das doses e simplificação dos horários; (5) caixas organizadoras das doses; (6) lembretes para tomar a medicação (alarmes ou suporte de amigos ou família); (7) intervenção educacional para aumento da compreensão pelos pacientes sobre as características da doença, risco e benefício do tratamento e uso apropriado do medicamento; (8) aumento da participação do paciente na tomada de decisão; (9) maior escuta dos pacientes pelo médico.

Além disso, o bom relacionamento entre pacientes e profissional/serviço de saúde e a adequada administração (preventiva ou logo no início do aparecimento dos sintomas) dos efeitos adversos da terapia hormonal são intervenções que favorecem a alta adesão pelo pacientes (Davidson *et al.*, 2007).

Outro fator valorizado por Leite & Vasconcellos (2003) é o aspecto sócio cultural do paciente e a sua linguagem. E ressalta que o profissional de saúde influenciará na adesão à medida que ele atingir o universo cultural do paciente e estabelecer com ele uma comunicação e relacionamento efetivos.

Diversos países desenvolvidos (Canadá, Austrália, Inglaterra, Suécia, Escócia, Dinamarca, Holanda) têm apostado na abordagem dos itinerários terapêuticos com o envolvimento do paciente para diminuir a mortalidade precoce e aumentar a sobrevida por câncer. Essa estratégia também visa a aumentar o seguimento e a satisfação do paciente, a qualidade do cuidado e, conseqüentemente, a qualidade de vida. Alguns desses países, como a Suécia, explicam parcialmente a sua elevada sobrevida de câncer, pela incorporação das co-morbidades no itinerário terapêutico de câncer.

Outras medidas usadas por esses países para reduzir as diferenças nos resultados entre pacientes têm sido a introdução da coordenação do cuidado e a disponibilidade de sistema de monitoramento dos tempos do tratamento.

Miaskowski *et al.* (2008) propõem a incorporação da enfermagem na prática clínica como papel central na promoção da adesão dos pacientes, auxiliando na compreensão da necessidade do tratamento pelos pacientes e no seu monitoramento.

Além disso, em situações como o tratamento hormonal para o câncer de mama, a integração do farmacêutico clínico na equipe de apoio terapêutico pode aumentar a qualidade, a adesão e os resultados. O câncer de mama tem maior incidência a partir dos 50 anos, quando também são mais freqüentes a existência de co-morbidades e o aumento da sensibilidade aos efeitos tóxicos dos medicamentos. Nesse sentido, a avaliação farmacêutica da prescrição e da forma como o paciente utiliza os medicamentos, pode tratar do problema da interação medicamentosa, gerar alterações no processo de uso e, conseqüentemente, melhorar a adesão e os resultados esperados.

Mesmo com bons índices de adesão e de persistência à hormonioterapia nesta coorte, reforça-se a recomendação para que organização da assistência favoreça a “aliança terapêutica” entre o paciente e seu médico, na qual são reconhecidas as responsabilidades de todos os envolvidos no processo, direta (paciente/profissional da saúde) ou indiretamente (família/amigos).

6.3. Análise de sobrevida

A análise de sobrevida é a técnica mais usada quando se quer avaliar o tratamento do câncer. Por meio dela pode-se avaliar a eficiência das políticas adotadas para o controle do câncer, a disponibilidade de acesso e a efetividade do tratamento adotado (WHO, 2002).

Considerando os resultados obtidos nesta tese, as características sócio-demográficas, as características clínicas e os aspectos da assistência condicionaram mudanças nas estimativas de sobrevida por câncer de mama. Entretanto, o campo de maior interesse desta pesquisa recai sobre a contribuição da organização do serviço de saúde, sobretudo, de fatores associados à adesão e à persistência na terapia endócrina para o câncer de mama na melhoria da sobrevida das pacientes com câncer de mama.

Com o conjunto dos dados de 5.861 mulheres com câncer de mama em uso de hormonioterapia no HCIII/INCA utilizou-se o modelo de Cox para estimar a taxa de sobrevivência sobre duas perspectivas: a partir do início do tratamento hormonal e a partir da data de diagnóstico, com método de contagem específico. Como não houve discrepância entre os resultados nos dois modelos, optou-se por discuti-los conjuntamente.

Segundo a OMS (2002), o prognóstico do câncer de mama é relativamente bom e, o diagnóstico precoce aliado ao tratamento adequado pode resultar em uma sobrevida em cerca de 75% em cinco anos.

O estudo EUROCORE 4 encontrou a média de 79% de probabilidade de sobrevivência em cinco anos, mas, sendo 73,9% a probabilidade de sobrevivência no leste europeu (Verdechia *et al*, 2007) e, Sant *et al*. (2004) estimam que a sobrevida em cinco anos é 90% para mulheres brancas e 77% para mulheres negras, perfazendo uma média de 79%.

A sobrevida geral desta coorte em cinco anos foi ligeiramente menor do que o esperado pela OMS, e bem inferior aos resultados encontrados nos EUA e na Europa, mas se assemelhando aos resultados do leste europeu. Contudo, foi superior ao aferido por Brito (2004) para o estado do Rio de Janeiro, que encontrou 66% aos 3 anos de

seguimento, considerando o início do seguimento a data do primeiro tratamento para o câncer de mama.

A comparação da sobrevida geral divulgada nesta tese com as encontradas nos países desenvolvidos deve considerar que este estudo adotou o início do tratamento hormonal como data inicial do seguimento, enquanto os estudos internacionais adotaram a data do diagnóstico, portanto, nesta tese era esperado sobrevidas menores.

No modelo Cox a partir da data de início do tratamento, o menor tempo entre o diagnóstico e o início da terapia hormonal ter sido indicativo de melhor sobrevida está fortemente respaldado na literatura (IOM, 1999; WHO, 2002) que aponta que a melhoria da taxa de sobrevida está condicionada ao diagnóstico precoce e ao tratamento adequado em tempo hábil. Existe também o conhecimento em relação à maior efetividade do tratamento em fases mais iniciais da doença (IOM, 1999; WHO, 2002) e o consenso de especialistas (Goldhirsch *et al.*, 2007), que indica o uso da hormonioterapia logo após a cirurgia para evitar micro metástases.

Acerca do principal fator prognóstico para o câncer de mama, os resultados encontrados nesta tese encontram-se altamente respaldados na literatura revisada (Goldhirsch *et al.*, 2007; Brito *et al.*, 2009; Giordano *et al.*, 2004; Tamaki *et al.*, 2002), com maior probabilidade condicional de sobrevida associada, significativamente, aos estadiamentos mais precoces, mostrado, inclusive, a magnitude desse efeito nos dois modelos multivariados.

Esses resultados reafirmam a conhecida relação inversa entre taxa de sobrevida e o estágio do câncer no momento do diagnóstico. O estágio da doença no momento do diagnóstico é geralmente o fator mais importante para determinar a sobrevida dos pacientes de câncer, isto, porque certos tratamentos só estão acessíveis para tumores detectados precocemente e são mais prováveis ao sucesso do tratamento se iniciado antes da ocorrência da metástase (Balck *et al.*, 1998). Assim, nesta pesquisa, quanto maior o estágio da doença, menor foi a probabilidade de sobrevida.

A idade no diagnóstico também tem mostrado-se como importante fator prognóstico para a sobrevida do câncer de mama.

Nesta tese foi encontrada menor sobrevida para as mulheres com idade igual ou superior a 70 anos quando do diagnóstico e quando do início do tratamento, respaldado pela literatura (NNCN, 2008; *American Cancer Society*, 2010; Chia *et al.*, 2004), apesar de Brito *et al* (2009) terem encontrado melhor sobrevida para mulheres mais idosas.

Esse fato pode ser explicado pela tendência já conhecida de subestimar os tratamentos na população mais idosa, mesmo que não haja evidencia que endosse isso.

Bultitude & Fentiman (2002) apontaram que mulheres mais velhas têm probabilidade menor de ter tumores agressivos, mas elas também têm maiores probabilidades de ter tratamento inadequado, levando a uma alta taxa de mortalidade. E Bickell *et al.* (2009) concluíram que mulheres com 70 anos ou mais foram menos prováveis de não serem tratadas com tratamento adjuvante e, portanto terem menores probabilidade de sobrevida.

Segundo Kissane (2009), a diminuição da sobrevida e da adesão à hormonioterapia foram associadas à disparidade social e não ser tratada da depressão, corroborando os achados sobre maior escolaridade e “ter consulta de psicoterapia” estar associados às melhores sobrevidas.

Em relação à associação encontrada entre historia familiar de câncer e maior mortalidade não foi encontrado estudo que levasse em conta essa variável, apesar de ser esperadas mudanças na forma de encarar o diagnóstico e o tratamento de câncer nas mulheres com convívio prévio de familiar com câncer. Reforça-se essa afirmativa o resultado desta própria tese sobre a melhor A&P da hormonioterapia em mulheres com história familiar de câncer de mama.

A *American Cancer Society*, no estudo de prevenção II, encontrou associação entre fumantes por 40 anos ou mais e aumento do risco de morrer por câncer de mama, controlando por variáveis como o alcoolismo e outras variáveis importantes para a doença (Calle *et al*, 1994). Além disso, mulheres tabagistas submetidas à mastectomia têm maiores complicações no pós-operatório (Rosemberg, 2004). Esses achados respaldam a diminuição da sobrevida em mulheres tabagistas encontrada nesta tese.

A relação entre aumento do nível de escolaridade e melhores sobrevida por câncer de mama já foi divulgada por diversos estudos. Mendonça *et al* (2004) também

encontraram tendência à diminuição do risco de mortalidade por câncer de mama com o aumento do nível de escolaridade, respaldando os achados nesta tese.

Em relação ao estado marital associada à sobrevida por câncer de mama, sabe-se que o diagnóstico de câncer afeta as relações afetivas, condicionando em muitos casos o término dos relacionamentos conjugais. Nesse sentido, o estado conjugal pode provocar distintas conseqüências no diagnóstico, no tratamento, na A&P e nos resultados do câncer de mama.

Para a OMS (2002) e o IOM (1999) as mulheres com baixos níveis de integração social antes do diagnóstico de câncer de mama têm um aumento de 66% no risco de mortalidade por qualquer causa, e também por câncer de mama. Acredita-se que a mulher isolada, sob o impacto do diagnóstico de câncer, tenha mais dificuldade de acesso ao cuidado e de compreensão do tratamento necessário e das complicações advindas dele, além do aumento do *stress*. Ademais, o suporte emocional pode ser um instrumento crítico na melhoria da sobrevida por câncer de mama (WHO, 2002).

Kroenke *et al* (2006) verificaram que, especificamente, os parentes próximos diminuem o risco de mortalidade por câncer de mama. Nesse sentido, é provável que quando o companheiro não abandona a mulher durante o tratamento do câncer de mama, o suporte e apoio prestado por ele, influenciam benéficamente os resultados do câncer de mama.

As diretrizes apontadas pela OMS (2002) para o tratamento do câncer envolvem a cirurgia, quimioterapia (incluindo a hormonioterapia), a radioterapia e o suporte psicológico. Entidades médicas brasileiras (AMB e CFM) endossam a importância da equipe multidisciplinar no tratamento do câncer de mama, visando ao tratamento integral do paciente (Barros *et al.*, 2001).

A cirurgia tem um importante papel no diagnóstico, no estadiamento e no tratamento de tumores locais, mesmo em tumores que tenham alta resposta à quimioterapia e à radioterapia. A quimioterapia e a hormonioterapia têm demonstrado prolongar a vida das pacientes com câncer de mama (WHO, 2002).

As melhores sobrevidas para as pacientes submetidas à cirurgia e que tiveram um maior número de consulta com mastologista eram esperadas, e encontram-se respaldadas

em protocolos clínicos (Barros *et al.*, 2001; WHO, 2002; IOM, 1999) e também foi verificado por Brito *et al* (2009).

As menores probabilidades de sobrevida para o grupo de pacientes com mais internações e mais exames de SADT podem ser explicados pela plausibilidade de serem pacientes com co-morbidade ou pacientes mais graves e, portanto, com menores probabilidades de sobrevida.

Muitos ensaios clínicos randomizados têm sido realizados para averiguar o benefício do IA sobre o tamoxifeno, tais como o ATAC (2008), que comparou o anastrozol com o tamoxifeno e o BIG (1998) que comparou o letrozol com tamoxifeno. Ambos os estudos mostraram melhores sobrevida livre da doença, mas sem vantagem na sobrevida geral. O ensaio clínico IES (Coombes *et al.*, 2007), que avalia o seguimento com tamoxifeno combinado com a mudança para o exemestano, também encontrou melhor sobrevida livre da doença, mas sem melhoria na sobrevida geral.

Como nenhuma abordagem parece ser superior à outra, em se tratando de sobrevida, as conclusões dos estudos recaem sobre a importância da A&P para melhoria dos resultados no câncer de mama (ATAC, 2008; BIG, 1998; Coombes *et al.*, 2007).

Goldhirsch *et al.* (2009) apontam que o benefício dos inibidores de aromatase pode ser específico para as mulheres com maior risco de recaída. Para as mulheres em situação de risco muito baixo de recidiva, parece haver pouco benefício do uso de inibidores de aromatase, em comparação com o tamoxifeno, durante os primeiros cinco anos. Além disso, o uso do IA isolado não está respaldado pelos consensos revisados (Goldhirsch *et al.*, 2007; Goldhirsch *et al.*, 2009). Estas considerações podem explicar a pior sobrevida para o uso isolado do IA encontrada nesta tese.

Como já foi dito anteriormente, diversos estudos (EBCTCG, 1998; Goldhirsch *et al.*, 2007) apontam a melhor sobrevida por câncer de mama associada à terapia endócrina para o câncer de mama, reforçando, assim, a necessidade de verificar as estimativas de A&P no tratamento específico.

Estudos que avaliaram o impacto da A&P à hormonioterapia na mortalidade por câncer de mama concluíram que a maior duração do uso do tamoxifeno e a maior proporção de pacientes com adesão maior do que 80% foram associadas a melhor

sobrevida (McCowan *et al*, 2008, Thompson *et al*, 2007). Kim *et al*. (2008) também verificaram menor sobrevida associado à hormonioterapia incompleta. E Ma *et al*. (2008) também observaram adesão ao tamoxifeno associado à diminuição da sobrevida livre da doença e do risco de recorrência local e a distância em mulheres jovens. Os resultados obtidos nesta tese seguem a mesma direção.

Quanto aos dois estudos de sobrevivência estimados pelo modelo multivariado de Cox observa-se que as categorias associadas ao maior risco de morte e ao efeito protetor das variáveis foram na mesma direção e encontram-se respaldadas na literatura estudada. Resultado semelhante era esperado, uma vez que o modelo de Cox com contagem do tempo a partir do início do tratamento hormonal estava sendo controlado pela variável tempo entre diagnóstico e início de tratamento hormonal.

Os modelos bivariados e multivariados realizados para averiguar os fatores prognósticos da adesão, da persistência e da sobrevida resultaram em comportamento similar das variáveis analisadas, onde as categorias facilitadoras da adesão, também se comportaram da mesma forma com a persistência e também favoreceram a sobrevida das mulheres nesta coorte.

6.4. Apresentação dos limites e possíveis vieses do estudo

Em termos de vieses potenciais, o método de medida de adesão e persistência proposto nesse estudo, tomando como base dados secundários, não necessariamente garante que a medicação foi tomada conforme prescrito pelo médico. Nesse contexto, essa pesquisa toma a retirada da medicação no Setor de Farmácia como uma variável *proxy* do uso do medicamento, podendo levar a uma superestimação dos níveis de adesão e persistência.

Diversos métodos são usados para detectar marcadores, fármacos e/ou seus metabólitos em fluidos biológicos, com o intuito de aumentar a acurácia dos resultados dos estudos de adesão, mas, todos os métodos apresentam limites e desvantagens, do ponto de vista de não poderem ser utilizados para todos os medicamentos, de serem

suscetíveis a distorções individuais do paciente e da farmacocinética do medicamento (Milstein-Moscatti *et al.*, 2001; Osterberg & Blaschke, 2005).

Além disso, Leite e Vasconcellos (2003) alertam para implicação ética de usar “engenhocas eletrônicas e biológicas” para cercear o paciente com a prestação de contas sobre o seu consumo medicamentoso. Por fim, os métodos mais complexos são de alto custo e não são viáveis para utilização no atendimento aos pacientes ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SUS).

Vale, ainda, sublinhar que a limitação deste estudo, caracterizada pela *proxy*, está presente na maioria dos estudos realizados sobre o assunto, podendo ser relativizada, em alguma medida, no caso do câncer de mama, pela indicação, na literatura, de que as pacientes são provavelmente motivadas a ser aderentes e persistentes, segundo altos índices de adesão reportados em diversos estudos (Ruddy *et al.*, 2009).

Para Barner (2010), as bases de dados secundários proporcionam estimativas aceitáveis de adesão e persistência quando incorporam grandes populações, mesmo com dados imprecisos ou desconhecidos.

Considerando que o HCIII/INCA é um centro de excelência, como endossado pela portaria MS/SAS/Nº 741/2005, e hospital de referência do Ministério da Saúde para tratamento do câncer de mama, não foi objeto desse estudo a avaliação das práticas hospitalares fazendo referência às diretrizes clínicas. Esse estudo se ateve aos objetivos apresentados ao Comitê de Ética em Pesquisa do INCA, quando essa pesquisa foi aprovada. Desse modo, partiu-se do pressuposto que a prática clínica adotada foi adequada para a avaliação da adesão e persistência ao tratamento do câncer de mama.

Os estudos com o HER-2 são recentes e não estavam disponíveis no HCIII/INCA durante o período de seguimento das pacientes incluídas nesse estudo. Foram identificadas apenas algumas mulheres com avaliação do proto-oncogene HER-2 e uso do trastuzumabe participando de protocolos de pesquisa específicos. Esses motivos justificam a exclusão dessa terapêutica neste estudo.

Em relação à necessidade de truncamento dos dados aos 100% de adesão foram observados alguns fatores que favoreceram essa situação: (1) ocorrência de morte com posse de medicamento; (2) troca de medicamento durante o período no qual ainda

dispunha de comprimidos da droga substituída; (3) antecipação da data de retirada do medicamento, por falta de controle do sistema; (4) erro de digitação da data ou quantidade, por falta de controle do sistema.

Também, devido ao método de contagem utilizado nessa tese, apenas as mulheres com mínimo de duas datas de retirada de medicamentos na farmácia foram incluídas no estudo, condicionando a exclusão de 220 mulheres com apenas uma retirada e também daquelas com prescrição de hormonioterapia e sem nenhuma retirada. Esse procedimento pode ter afetado os valores de persistência e de incidência acumulada da adesão, levando a uma superestimação dos valores encontrados.

Outra limitação de ordem operacional deve-se aos problemas detectados nos sistemas informatizados do INCA (controle do setor de farmácia e Absolute) relativo a não automação das informações possíveis (não digitação de dados que podem ser programados pelo próprio sistema) e de controle do sistema. A falta desses procedimentos favorece o aumento dos erros de digitação, o baixo controle dos medicamentos dispensados e possibilitam fraude e desperdício de recursos financeiros públicos.

Estes fatos podem ter acarretado erro de classificação nos resultados desse estudo, que não é passível de ser estimado.

Sabe-se que o desenvolvimento e a manutenção de um sistema de informação requerem grande investimento, treinamento e empenho por parte dos profissionais que o alimentam. Além disso, também é necessária a introdução de critérios e críticas, bem como a contínua avaliação da sua utilização. A utilização dos sistemas informatizados do INCA (controle do setor de farmácia e Absolute), como fonte de dados dessa tese, mostrou problema na qualidade de algumas informações decorrente da falta de crítica e com avaliação da qualidade dos dados insuficiente.

Um fator de forte interferência na adesão e persistência de medicamentos orais está correlacionado com os seus custos para os pacientes ou provedores do cuidado. Nesta tese, todos os medicamentos foram dispensados gratuitamente pelo HCIII/INCA, pois constam da tabela SUS, portanto, esse fator não foi considerado.

A indicação e o benefício do tratamento endócrino para o câncer de mama é somente para pacientes com receptor de estrogênio (RE) ou progesterona (RP) positivo, mas como essas informações não constavam nos bancos de dados utilizados, não foi possível avaliar se existiam pacientes com RE ou RP negativos, ou não avaliados, fazendo uso da terapia hormonal. Essa consideração é necessária porque em estudo anterior (Brito *et al.*, 2005), representativo do estado do Rio de Janeiro, inclusive com pacientes do HCIII/INCA, foi encontrado pacientes com RE ou RP negativos ou ignorado fazendo uso da hormonioterapia, na ordem de 43%. Ademais, mulheres em uso de hormonioterapia sem benefício pode contribuir para estimação menor do efeito da adesão sobre a sobrevida.

No modelo multivariado de sobrevivência por câncer de mama, optou-se por não integrar na análise a variável persistência porque o curto tempo de seguimento provocaria um efeito superestimado entre não-persistência e o óbito. Acredita-se que em uma coorte com tempo de seguimento maior poderá ser analisada de forma mais independente essa associação.

A terapia endócrina melhora a sobrevida do câncer de mama, entretanto, gera diversos efeitos adversos que podem afetar o adequado tratamento (Partridge *et al.*, 2007; Ruddy *et al.*, 2009). Apesar disso, neste estudo não foi possível avaliar a interferência dos efeitos colaterais no uso da hormonioterapia por limitação do método escolhido.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa tese objetivou avaliar a adesão e persistência ao tratamento endócrino do câncer de mama tratadas no HCIII/INCA com o intuito de trazer contribuições para a melhoria da assistência recebida pelas mulheres com câncer de mama.

Nessa direção, a partir dos resultados analisados, conclui-se que (1) ainda é elevado o número de diagnósticos de câncer de mama avançado, apesar da existência de um programa de rastreamento de câncer de mama; (2) apesar dos bons índices de adesão e persistência encontrados, $\frac{1}{4}$ dos pacientes não aderem e 69% não persistem até o final do tratamento hormonal no HCIII/INCA e (3) a sobrevida por câncer de mama é afetada por vários fatores sócio-demográficos, clínicos e assistenciais, bem como pela baixa adesão ao tratamento hormonal.

O diagnóstico precoce do câncer de mama é importante para otimizar o tratamento, envolve a aplicação de menos recursos e salva vidas (Black *et al.*, 1998; IOM, 1999; WHO, 2002). Por esse motivo, as propostas para diminuir a diferença na sobrevida para o câncer de mama entre países, privilegiam o enfrentamento deste problema (Sant *et al.*, 2004).

Nos casos de câncer de mama precoces tem-se a perspectiva de aumentar a efetividade dos tratamentos, de melhorar as taxas de sobrevida geral e de tempo livre da doença, de melhorar a qualidade de vida das pacientes e de diminuir o investimento dos recursos financeiros envolvidos no tratamento.

Os fatores preditivos da não-adesão e não-persistência identificados neste estudo podem nortear mudanças assistenciais no HCIII/INCA com intuito de aumentar os índices de adesão e a continuidade do tratamento, diminuindo o risco de respostas terapêuticas inadequadas e piores resultados neste grupo de mulheres.

Apesar da necessidade de recortar o objeto e investigar uma terapêutica importante e de longa duração para o tratamento do câncer, esta tese está em concordância de que o melhor tratamento é a abordagem integral e multiprofissional do paciente com câncer de mama, uma vez que esse diagnóstico tem impacto multifatorial. Ele afeta a vida cotidiana, a aparência física, a auto-estima, a feminilidade, a saúde psíquica e traz limitações laborais para um grupo de mulheres.

Os resultados observados nesta tese mostram diferenças na A&P de mulheres tratadas com hormonioterapia para o câncer de mama relacionada às características sócio-demográficas e clínicas das pacientes e às intervenções aplicadas. Espera-se que esses resultados possam contribuir para reorientações práticas sobre a assistência oncológica no HCIII/INCA e para formulação de política para o controle do câncer no país.

Em relação aos dados utilizados com problemas de qualidade, sugere-se a revisão e reclassificação das categorias e a introdução de críticas e controle no sistema de Administração Hospitalar - Absolute. A grande desagregação dos dados nos campos analisados prejudica a agilidade de uso das informações no processo gerencial e, aparentemente, aponta para a possibilidade do baixo uso, ou uso restrito, das suas informações. Por outro lado, a falta de automação (preenchimento automático de dia, etc) e de crítica (controle de dispensação por paciente) do sistema, além de diminuir a qualidade das informações, de afetar o planejamento das ações, também possibilita fraude e gera desperdício de recursos públicos.

O sistema de administração hospitalar do INCA vem recebendo grande investimento ao longo dos últimos anos e, atualmente, conta com ampla difusão de computadores em todos os ambientes de trabalho, inclusive nos consultórios, com prescrição eletrônica e integração dos sistemas de apoio diagnóstico tanto laboratorial quanto de imagem, com acesso dos resultados nos consultórios e na área de internação. Entretanto, todo esse investimento se limita a integrar e a agilizar as informações e a gerar o faturamento. Em se tratando de doenças como o câncer é imprescindível que o

tratamento recebido seja no tempo adequado, para se conquistar melhores resultados. Nesse sentido, todo o investimento feito no processo de informatização do INCA poderia ser utilizado como potente instrumento de gestão terapêutica, com monitoramento dos tempos de tratamento, inclusive com aviso dos faltosos.

Em decorrência de razões logísticas, não foi possível aprofundar outras questões particulares da assistência percebidas e sentidas pelas próprias mulheres tratadas com hormonioterapia. Acreditamos que outros estudos possam continuar essa investigação em benefício desse conjunto de mulheres, tanto no quesito bem-estar compensado pela acolhedora e pró-ativa organização dos serviços de saúde, quanto pela melhoria dos resultados em decorrência disso.

Este estudo, com dados secundários, traz resultados inéditos, uma vez que não se sabia quais eram a persistência e a adesão à hormonioterapia no HCII/INCA e nem os fatores relacionados a esse problema no contexto estudado.

Também buscou-se contribuir com informações que possibilitem melhorar a assistência prestada no HCIII/INCA, por meio do conhecimento dos fatores relacionados à adesão e à persistência, bem como, com sugestões ao sistema de informação hospitalar do HCIII/INCA. Ademais, esta tese traz contribuição para discussão de questões relativas à operacionalização de estudos de adesão e persistência para patologias crônicas, sobretudo considerando resultados brasileiros.

Novos estudos, por meio de entrevista com as pacientes, poderão ser desenhados para captar os índices de tolerância dos medicamentos pelas mulheres, a relação entre efeitos colaterais, efeitos dos medicamentos sobre a sexualidade, relação médico-paciente, organização assistencial, o apoio da rede familiar e de amigos e o comportamento das mulheres durante o tratamento hormonal do câncer de mama.

Estudos empíricos têm trazido novas sugestões para aprofundamento, como a relação entre um maior apoio à autonomia do paciente e melhor resultado em termo de adesão aos tratamentos (Soares & Camargo JR, 2007).

Pesquisas propiciam orientar melhor os investimentos em saúde, inclusive gerando evidências para inclusão e exclusão de procedimentos no SUS, segundo critérios de efetividade. Também possibilita introduzir novas racionalidades nas portarias

nacionais, tal como pode ser observada na Portaria SAS/MS Nº 741, de 19 de dezembro de 2005, que regulamenta a assistência de alta complexidade na Rede de Atenção Oncológica. Assim, outros estudos de adesão e persistência podem contribuir para melhoria da política nacional de atenção ao câncer.

Nesse momento de finalização, fica o desejo de ter contribuído para o bem-estar das pacientes com câncer de mama e com informações que possibilite o aumento da sobrevida e da qualidade de vida durante o longo tratamento do câncer de mama.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abreu, E., 2002. Câncer de mama feminina em Goiânia: análise de sobrevida em dez anos na coorte diagnosticada em 1988-90. Tese de Doutorado, Rio de Janeiro: ENSP/FIOCRUZ.

Adair F, Berg J, Joubert L, Robbins GF. Longterm follow-up of breast cancer patients: the 30 year report. *Cancer* 1974;33:1145-50.

Allen S. As oral cancer drugs gain, dosage problems grow. *Boston Globe*. February 4, 2007: Nation Section.

Allison, P. D.; 1995. *Survival Analysis Using The SAS System: A Practical Guide*. SAS Publishing: 161-165.

American Cancer Society, 2010. Breast Cancer. Disponível em www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf

Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, *et al.* Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45-53.

Ashraf, M.; Biswas, J.; Majumdar, S.; *et al.* Tamoxifen use in Indian women--adverse effects revisited. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009 Oct-Dec;10(4):609-12.

Associação Médica Brasileira (AMB) & Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Câncer de mama: Terapia Endócrina e Terapia Alvo. *Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar.* 2009: 1-15.

Atkins L, Fallowfield L. Intentional and non-intentional nonadherence to medication amongst breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2006;42:2271–2276.

Avorn, J.; Monette, J.; Lacour, A.; *et al.* Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA.* 1998; 279: 1458–1462.

Barner J C. Medication Adherence: Focus on Secondary Database Analysis. ISPOR Student Forum Presentation. 2010. Acessado em 20/03/2010. Disponível em: <http://www.ispor.org/student/teleconferences/ISPORStudentForumPresentation022410.pdf>

Barron T I, Ro'is'in M. C., Bennett K., Feely J, Kennedy J M. Early Discontinuation of Tamoxifen A Lesson for Oncologists. *Cancer.* 2007;109(5): 832-839

Barros, A. C. S. D.; Barbosa, E. M. & Gebrim, L. H., 2001. Projeto Diretrizes - Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama (Associação Médica Brasileira & Conselho Federal de Medicina, Editors). Disponível em www.amb.org.br.

Berglund G, Nystedt M, Bolund C, Sjöden P O, Rutquist L E. Effect of Endocrine Treatment on Sexuality in Premenopausal Breast Cancer Patients: A Prospective Randomized Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19(11): 2788-2796

Bickell N A, Weidmann J, Fei K, Lin J J, Leventhal H. Underuse of Breast Cancer Adjuvant Treatment: Patient Knowledge, Beliefs, and Medical Mistrust. *JCO*. 2009; 27(31): 5160-5167

Black, R. J.; Sankaranarayanan, R. & Parkin, D. M., 1998. Interpretation of population-based cancer survival data. In: *Cancer Survival in Developing Countries* (Sankaranarayanan, R.; Black, R. J. & Parkin, D. M., editors) pp. 13-17. Lyon: WHO – IARC Scientific Publications, n. 145.

Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Babb PJ. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990–8: comparison of observed with predicted mortality. *BMJ*. 2000;321:665–669.

Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, *et al*. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747-57.

Brito C. Avaliação do tratamento à paciente com câncer de mama nas unidades oncológicas do Sistema Único de Saúde no Estado do Rio de Janeiro [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2004.

Brito, C.; Portela, M. C. E Vasconcellos, M. T. L. Assistência oncológica pelo SUS a mulheres com câncer de mama no Estado do Rio de Janeiro. *Rev. Saúde Pública*. 2005;39(6):874-881.

Brito, C.; Portela, M. C. E Vasconcellos, M. T. L. Survival of breast cancer women in the state of Rio de Janeiro, Southeastern Brazil. *Rev. Saúde Pública*. 2009;43(3):481-489.

Bultitude MF, Fentiman IS. Breast cancer in older women. *Int J Clin Pract*. 2002;56(8):588-90.

Burstein HJ, Winer EP. Primary care for survivors of breast cancer. *New Engl J Med*. 2000; 343:1086–1094.

Bustamante-Teixeira, M. T.; Faerstein, E. & Latorre, M. R. Técnicas de análise de sobrevivência. *Cadernos de Saúde Pública*. 2002; 18(3): 579-594.

Calle E. E., Miracle-McMahill H. L., Thun M. J., Heath C. W., Jr. Cigarette smoking and risk of fatal breast cancer. *Am. J. Epidemiol*. 1994;139: 1001-1007.

Castro MS. Atenção Farmacêutica: efetividade do seguimento farmacoterapêutico de pacientes hipertensos não controlados. [Tese de Doutorado em Ciências Médicas]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina, 2004.

Cella, D. & Fallowfield, L. J. - Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 107:167–180

Chia, K. S.; Du, W. B.; Sankaranarayanan R.; et al., 2004. Do younger female breast cancer patients have a poorer prognosis? Results from a population-based survival analysis. *Int Journal Cancer.* 108(5): 761-765.

Chlebowski R T, Geller M L. Adherence to Endocrine Therapy for Breast Câncer. *Oncology* 2006;71:1-9

Coleman, R., 2002. Current and future Status of Adjuvant Therapy for Breast Cancer 2003, 97(3 suppl): 880-886.

Concord Steering Committee, 2003. The Concord Study Protocol: Cancer Survival in Europe and North America. *Tumori.*12 (7):1-65.

Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, *et al.* Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:559–570.

Copas, A. J. & Farewell, V., 2001. Incorporating retrospective data into an analysis of time to illness. Oxford University Press, *Biostatistics*, 2 (1): 1-12.

Cox DR. Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B* 1972; 34: 187-220.

Cramer, J. A.; Roy A, Burrell, A., *et al.* Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value in Health*. 2008; 11: 44-47.

Cramer J BS, Rosenheck R, Kirk G, Krol W, Krystal J. Medication Compliance Feedback and Monitoring in a Clinical Trial: Predictors and Outcomes. *Value in Health*. 2003; 6 (5): 566 - 573

Davidson B, Vogel V, Wickerham L. Oncologist–patient discussion of adjuvant hormonal therapy in breast cancer: results of a linguistic study focusing on adherence and persistence to therapy. *J Support Oncol*. 2007; 5:139–43.

Demissie, S.; Silliman R. A.; Lash, T. L. Adjuvant Tamoxifen: Predictors of Use, Side Effects, and Discontinuation in Older Women. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19(2):322-328

Dewar JA, Stewart HJ, MacDonald TM. Tamoxifen compliance in a clinical trial. *Breast*. 1996; 5:152–153.

DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002;40:794–811.

DiMatteo, M. R. Social support and patient adherence to medical treatment: a meta-analysis. *Health Psychol.* 2004; 23(2):207–218.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Tamoxifen for early breast cancer *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004. John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK; Reviews 2008 Issue 4.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365:1687-1717

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet.* 1998; 351: 1451–1467.

Eisenberg, A. L. A., 1998. Câncer de mama: fatores preditivos da ocorrência de metástases para linfonodos axilares. Dissertação de Mestrado, p. 11-56, Rio de Janeiro: ENSP, FIOCRUZ.

Fallowfield, L.; Atkins, L.; Catt, S.; *et al.* Patients' preference for administration of endocrine treatments by injection or tablets: results from a study of women with breast cancer. *Ann Oncol.* 2006; 17: 205–210.

Faria LS; Leme LHS; Oliveira Filho JA. 1994. Câncer de Mama: diagnóstico e tratamento. Editora MEDSI.

Fink A K, Gurwitz J, Rakowski W, Guadagnoli W, Silliman R A. Patient Beliefs and Tamoxifen Discontinuance in Older Women With Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer. 2004; 22(16):3309 – 3315

Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, *et al.* A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. N Engl J Med 1989;320:479-84.

Giordano, S. H.; Buzdar, A. U.; et al., 2004. Is breast cancer survival improving? Cancer. 100 (1): 44-52.

Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, *et al.* Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol 2009; 20:1319.

Goldhirsch A., Wood W. C., Gelber R. D., Coates A. S., Thürlimann B., Senn H-J. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. Oxford Journals Medicine Annals of Oncology. 2007; 18 (7): 1133-1144.

Goldhirsch, A.; Glick, J. H.; Gelber, R. D.; Coates, A. S. & Senn, H. J., 2001. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology, 19 (18): 3817-3827.

Grunfeld EA, Hunter MS, Sikka P, *et al.* Adherence beliefs among breast cancer patients taking tamoxifen. Patient EducCouns. 2005;59:97-102.

Güth U, Huang D J, Schötzau A, Zanetti-Dällenbach R, Holzgreve W, Bitze J, Wight E. <http://www.nature.com/bjc/journal/v99/n3/abs/> - aff1 Target and reality of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal patients with invasive breast cancer. *British Journal of Cancer* (2008) 99, 428–433

Haynes RB, Sackett DL, Taylor DW, *et al.* Manipulation of the therapeutic regimen to improve compliance: conceptions and misconceptions. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1977; 22:125-130.

Hershman D L, Kushi L H, Shao T, Buono D, Kershenbaum A, Tsai W Y, *et al.* Early Discontinuation and Nonadherence to Adjuvant Hormonal Therapy in a Cohort of 8.769 Early-Stage Breast Cancer Patients. *JCO*. 2010:4120-4128

Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res*. 1999; 47(6):555-67

Howell A, Cuzick J, Baum M, *et al.* Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365:60–2.

IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), 2009. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios: Tabagismo 2008. Rio de Janeiro, 2009; pág 26.

INCA (Instituto Nacional de Câncer)/MS, 2000. Registros hospitalares de câncer: rotinas e procedimentos. Rio de Janeiro, 2000.1-153

INCA (Instituto Nacional de Câncer)/MS, 2001. Câncer de Mama- Conduta. Revista Brasileira de Cancerologia, 47 (1). Disponível em www.inca.gov.br

INCA (Instituto Nacional de Câncer)/MS, 2009. Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil. INCA/MS, Rio de Janeiro, 2009.

IOM (Institute of Medicine) & Commission on Life Sciences, National Research Council, 1999. Ensuring Quality to Cancer Care. National Cancer Policy Board.(M. Hewitt & J. V. Simone, editors). *National Academy Press*. Washington, D. C;1999:1-226.

ISPOR. International Society for pharmacoeconomics and outcomes research tenth annual international meeting contributed presentation abstracts. *Value Health* 2005; 8: 237–419.

Jatoi, I & Miller, A. B., 2003. Why is breast-cancer mortality declining? *The Lancet Oncology*. 4 (4).

Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris JR; Biedenkopf Expert Panel Members. Local treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer*. 2010 Mar 1;116(5):1184-91.

Kemp, C.; Pettit, D. A.; Ferraro, O. & Elias, S., 2002. Projeto Diretrizes - Câncer de Mama – Prevenção Secundária (Associação Médica Brasileira & Conselho Federal de Medicina, Editors). Disponível em www.amb.org.br

Kim R, Toge T. Multidisciplinary approach to câncer treatment: a model for breast câncer treatment at the M. D. Anderson Cancer Center. *Int J Clin Oncol*. 2004; 9: 356-63

Kimmick G., Anderson, R.; Camacho, F.; Bhosle, M., *et al.* - Adjuvant Hormonal Therapy Use Among Insured, Low-Income Women With Breast Cancer - *Journal Of Clinical Oncology*. 2009; 27 (21): 20/07/2009

Kissane D. Beyond the psychotherapy and survival debate: the challenge of social disparity, depression and treatment adherence in psychosocial cancer care. *Psycho-Oncology*. 2009;18 (1):1-5

Klein MJ, Gonçalves AGA. Adesão terapêutica em contexto de cuidados de saúde primários. *Psico-USF*. 2005; 10 (2): 113-120

Kleinbaum, D. G., 1995. *Survival Analysis: A Self-Learning Text*. New York: Springer.

Kroenke C H, Kubzansky L D, Schernhammer E S, Holmes M D, Kawachi I. Social Networks, Social Support, and Survival After Breast Cancer Diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2006; 24(7): 1105-1111

Kwan M L, Kushi L H, Weltzien E, Tam E K, Castillo A, Sweeney C, Caan B J. Alcohol Consumption and Breast Cancer Recurrence and Survival Among Women With Early-Stage Breast Cancer: The Life After Cancer Epidemiology Study. *Journal Of Clinical Oncology*. 2010; 28 (29): 4410-4416

Lancet, 2005 (Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005, 365 (9472), pp. 1687-1717

Leite F M C, Bubach S, Amorim M H C, Castro D S, Primo C C. Mulheres com Diagnóstico de Câncer de Mama em Tratamento com Tamoxifeno: Perfil Sociodemográfico e Clínico. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2011; 57(1): 15-21

Leite SL; Vasconcellos MPC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2003; 8 (3): 775-782.

Lonardi S, Bortolami A, Stefani M, *et al*. Oral anticancer drugs in the elderly: an overview. *Drugs Aging*. 2007; 24:395-410.

Love RR, Philips J. Oophorectomy for breast cancer: history revisited. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1433-4.

Ma AM, Barone J, Wallis A E, Wu N J, Garcia L B, Estabrook A, *et al*, Noncompliance with djuvant radiation, chemotherapy, or hormonal therapy in breast cancer patients *The American Journal of Surgery* 2008;196 (4):500-504

McCowan C, Shearer J, Donnan PT, *et al*. Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. *British Journal of Cancer*. 2008; 99:1763-1768.

McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions medication prescriptions: scientific review. *JAMA*. 2002; 288: 2868–2879.

McGurk R, Fallowfield L, Winters Z. Information provision for patients by breast cancer teams about the side-effects of hormone treatments. *Eur J Cancer*. 2006; 42(12):1760-7.

Mendonça G A S, Silva A M, Caula W M. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2004; 20(5):1232-1239

Miaskowski C, Shockney L, Chlebowski R T. Adherence to Oral Endocrine Therapy for Breast Cancer: A Nursing Perspective. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2008; 12(2): 213-221

Milstein-Moscatti I, Persano S, Castro LLC. Aspectos metodológicos e comportamentais da adesão à terapêutica. In: L.L.C. Castro, organizador. *Fundamentos de Farmacoepidemiologia*. Campo Grande: AG Editora; 2001. pp. 71-9.

Ministério da Saúde (MS). Portaria nº 741, de 19 de dezembro de 2005. Definir as unidades de assistência de alta complexidade em oncologia, os centros de assistência de alta complexidade em oncologia (CACON) e os centros de referência de alta complexidade em oncologia e suas aptidões e qualidades. *Diário Oficial União*. 23 dez 2005.

Ministério da Saúde (MS). Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) Manual de Bases Técnicas Oncologia. Brasília/DF, novembro de 2008. disponível em [http://w3.datasus.gov.br/siasih/arquivos/Manu_Onco_20-11-08.pdf]

Ministério da Saúde (MS). Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) Manual de Bases Técnicas Oncologia. Brasília/DF, agosto de 2010. disponível em [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Manual_Oncologia_2010.pdf]

Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001;75:305-9.

Mourits M.J.E, De Vries E.G.E., Willemse P.H.B., *et al.* Tamoxifen Treatment and Gynecologic Side Effects: A Review. *Obstetrics & Gynecology*. 2001; 9(5): 855-866

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: breast cancer. Versão 2, 2008. [Acessado em 27 de março de 2010]. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf

O'Neill VJ, Twelves CJ. Oral cancer treatment: developments in chemotherapy and beyond. *Br J Cancer*. 2002; 87:933-937.

Osterberg L, Blaschke T: Drug Therapy: Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005; 353 (5):487-497.

Owusu C, Buist DS, Field TS, *et al.* Predictors of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 549-555.

Partridge A H, Ades T, Spicer P, *et al.* Helping breast cancer patients adhere to oral adjuvant hormonal therapy regimens. *Community Oncology.* 2007; 4:725-731.

Partridge A H, Wang P S, Winer E P & Avorn J. Nonadherence to adjuvant Tamoxifen Therapy in Women with Primary Breast Câncer. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 602-606.

Pellegrini I, Sarradon-Eck A, Soussan P B, *et al.*, Women's perceptions and experience of adjuvant tamoxifen therapy account for their adherence: breast cancer patients' point of view. *Psycho-Oncology.* 2009; 19 (5):472–479

Peterson A. M., Nau D. P., Cramer J. A., Benner J., Gwadry-Sridhar F., Nichol M. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). A Checklist for Medication Compliance and Persistence Studies Using Retrospective Databases. 2007. *Value in Health.* 10 (1): 3-12

Pritchard K. I. Adjuvant Therapy for Early Breast Cancer: Consensus Guidelines CMAJ. 2004 Apr 13;170(8):1263-73.

Rosemberg, J. Nicotina a droga universal. 2004. Disponível em: www.inca.gov.br/tabagismo/publicacoes/nicotina.pdf Acessado em 12/03/2011.

Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment - *CA Cancer Journal for Clinicians*. 2009; 59:56-66

Sabate E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. WHO (World Health Organization), 2003. Acessado 24/02/2011. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>. pp 1-169.

Sant, M.; Allemani, C.; Berrino, F.; Coleman, M. P.; *et al.*, 2004. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer*. 15;100(4):715-722.

SAS Institute Inc., versão 9.1, Cary, NC: *Statistical Analysis System Institute Inc*, 2003.

Sehdev S, Martin G, Sideris L, *et al.*, Safety of adjuvant endocrine therapies in hormone receptor– positive early breast cancer. *Medical Oncology. Current Oncology*. 2009; 16 (2).

Soares, J C R S; Camargo JR., K R. A autonomia do paciente no processo terapêutico como valor para a saúde. *Interface*, Botucatu, v. 11, n. 21, Apr. 2007.

Swaminathan, R.; Black, R. J. & Sankaranarayanan, R., 1998. Database on cancer survival from developing countries. *IARC Sci Publ.* (145) pp.19-25

Tamaki, Y.; Miyoshi, Y. & Noguchi, S., 2002. Adjuvant Hormonal Therapy – Review Article. *Breast Cancer*, 9 (3): 185 – 189.

Thewes B, Meiser B, Duric V M, Stockler M R, Taylor A, Stuart-Harris R, Links M et al.. What survival benefits do premenopausal patients with early breast cancer need to make endocrine therapy worthwhile? *Lancet Oncol* 2005b; 6: 581–88

Thewes B, Meiser B, Taylor A, et al., Fertility- and menopause-related information needs of younger women with a diagnosis of early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005a; 23(22):5155-65.

Thomas, E. & Hortobagyi, G. N., 2003. New paradigms in adjuvant systemic therapy of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* ,10 (1): 75-89

Thompson AM, Dewar J, Fahey T, et al. Association of poor adherence to prescribed tamoxifen with risk of death from breast cancer. Presented at the American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Symposium, San Francisco, California, 2007. (Thompson AM, et al "Association of poor adherence to prescribed tamoxifen with risk of death from breast cancer" *ASCO Breast 2007*; Abstract 130.)

Verdecchia A., Francisci S., Brenner H., Gata G., Micheli A., Mangone L., Kunkler I. Recent cancer survival in Europe: 2000-02 period analysis of EURO CARE – 4. *The Lancet Oncology*, 2007; 8(9): 784-796.

Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*. 2001; 26: 331– 42.

Vervoort M.M., Draisma G., Fracheboud J., Van de Poll-Franse L. V. & Koning H.J. Trends in the usage of adjuvant systemic therapy for breast cancer in the Netherlands and its effect on mortality. *Br J Cancer*. 2004 July 19; 91(2): 242–247.

Wactawski-Wende J, Horn K, Messina C, Stefanick M, Tong E, Rohan T E. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study *BMJ*. 2011;342: 1016

Wang, M. C., Brookmeyer, R. & Jewell, N. P., 1993. Statistical Models for prevalent cohort data. *Biometrics*, 49:1-11.

Waterhouse DM, Calzone KA, Mele C, Brenner DE. Adherence to oral tamoxifen: a comparison of patient self-report, pill counts, and microelectronic monitoring. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1189–1197.

WHO (World Health Organization). National Cancer Control Programmes: Policies and Managerial Guidelines, 2002; 2ª edição, Geneva, WHO.

Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, *et al.* American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:18-43.

World Health Organization. Adherence to long-term therapies: Evidence for Action. Geneva: WHO; 2003. [acessado em 12/12/2008] Disponível em: <http://www.who.int/chronicconditions/en/adherencereport.pdf>.

Ziller V, Kalder M, Albert U S, Holzhauer W, Ziller M, Wagner U, Hadji P
Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast
cancer. *Annals of Oncology*. 2009; 20(3): 431-436.