

Cláudia Brito^I

Margareth Crisóstomo Portela^I

Mauricio Teixeira Leite de
Vasconcellos^{II}

Fatores associados à persistência à terapia hormonal em mulheres com câncer de mama

Factors associated to persistence with hormonal therapy in women with breast cancer

RESUMO

OBJETIVO: Analisar os fatores associados à persistência à hormonioterapia para câncer de mama visando à melhoria da qualidade do cuidado prestado.

MÉTODOS: Estudo longitudinal a partir de dados secundários. Foi analisada uma coorte de 5.861 mulheres com câncer de mama registradas em diferentes bancos de dados do Instituto Nacional de Câncer e do Sistema Único de Saúde. Todas as pacientes foram tratadas nesse hospital, que dispensa a medicação gratuitamente, e o período de seguimento foi de janeiro de 2004 a outubro de 2010. Variáveis sociodemográficas, comportamentais, clínicas, de estilos de vida e de aspectos do serviço de saúde integraram-se à análise para testar associação com a persistência ao tratamento hormonal, pelo método de Kaplan-Meier e Riscos Proporcionais de Cox.

RESULTADOS: A persistência geral à hormonioterapia foi de 79,0% ao final do primeiro ano e 31,0% em cinco anos de tratamento. O risco de descontinuidade à hormonioterapia mostrou-se maior entre mulheres com idade inferior a 35 anos, com estadiamento mais grave (III e IV), usuárias de álcool, que realizaram quimioterapia, e para cada hospitalização, cada exame e cada mês, entre o diagnóstico e o início do tratamento adicional. Na direção oposta, o risco de descontinuidade mostrou-se menor entre as mulheres com nível médio e superior de escolaridade, com companheiro, com história familiar de câncer, submetidas à cirurgia e que tiveram consultas com mastologista e com oncologista clínico.

CONCLUSÕES: Das mulheres com câncer de mama, 69,0% não persistiram ao término de cinco anos do tratamento hormonal, aumentando o risco de uma resposta clínica inadequada. Os resultados mostram aspectos do cuidado que podem conduzir a melhores respostas ao tratamento.

DESCRITORES: Neoplasias da mama. Pacientes Desistentes do Tratamento. Quimioterapia. Antineoplásicos Hormonais, administração & dosagem. Fator de risco. Garantia da Qualidade dos cuidados de saúde. Saúde da mulher

^I Departamento de Administração e Planejamento em Saúde. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} Escola Nacional de Ciências Estatísticas. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Correspondência | Correspondence:
Cláudia Brito
Av. Leopoldo Bulhões, 1480 sala 717
Manguinhos
21041-210 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: cbrito@ensp.fiocruz.br

Recebido: 26/2/2013
Aprovado: 25/10/2013

ABSTRACT

OBJECTIVE: To analyze factors associated with persistence to breast cancer hormone therapy in order to contribute to the quality of care improvement.

METHODS: Retrospective longitudinal study, based on secondary data. A cohort of 5,861 women with breast cancer registered in different datasets of the Brazilian National Cancer Institute and the Brazilian Unified Health System were analyzed. All women were treated at this hospital, which provides free medication, and the follow-up period was from January 2004 to October 2010. Sociodemographic, behavioral, and clinical variables, as well as aspects of lifestyle and health care, were considered in the explanation of variations in the persistence to hormone therapy, applying the Kaplan-Meier method and the Cox proportional hazard model.

RESULTS: Overall persistence to hormone therapy was 79.0% at the end of the first year, and 31.0% in five years of treatment. The risk of discontinuing hormone therapy was higher among women under 35 years old, with more advanced disease (stages III and IV), alcohol drinkers, those undergoing chemotherapy, and for each additional hospitalization, exam performed, and month between diagnosis and beginning of treatment. In the opposite direction, the risk of discontinuity was lower among women who had at least finished high school, those with partner, with a family history of cancer, those who had undergone breast surgery, and who had outpatient visits to a Mastologist, and a Clinical Oncologist.

CONCLUSIONS: The majority of the women with breast cancer (69.0%) do not persist with hormone treatment for the five years recommended, increasing the risk of inadequate clinical results. The results show aspects of care that can provide better results.

DESCRIPTORS: Breast Neoplasms. Patient Dropouts. Drug Therapy. Antineoplastic Agents, Hormonal, administration & dosage. Risk Factors. Health care. Women's Health.

INTRODUÇÃO

A terapia endócrina ou hormonioterapia para o câncer de mama consiste no uso de substâncias semelhantes a ou supressoras de hormônios para inibir o crescimento do tumor^a e, há décadas, está associada à melhoria da sobrevida livre da doença e da taxa de mortalidade.^b Constitui-se em tratamento de longa duração, com efeitos adversos importantes,³ representando a supressão dos hormônios femininos, para algumas mulheres, uma mutilação adicional sobre a sua imagem feminina, depois da mastectomia.¹⁸

O interesse acerca da adesão e da persistência no uso do tratamento hormonal para o câncer de mama decorre não somente das dificuldades relacionadas a um tratamento longo e com muitos efeitos adversos. Além disso, pode

decorrer das implicações do uso incorreto dos medicamentos, resultando no aumento da mortalidade, morbidade,¹⁸ demanda de recursos assistenciais e dos custos.¹

A hormonioterapia somente está indicada após a avaliação positiva dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona do tumor mamário.^{6-8,a} A recomendação é o uso diário de um comprimido oral durante cinco anos.^{8,a} Há evidência de que mulheres que usaram tamoxifeno (tipo de hormonioterapia mais usado mundialmente) por período menor tiveram aumento significativo da taxa de recorrência e mortalidade por câncer de mama.^{3,6-8,a}

Na população feminina brasileira, o câncer de mama é o tumor mais incidente (estimativa de 52.830 casos

^a Barner JC. Medication adherence: focus on secondary database analysis: ISPOR Student Forum Presentation, 2010 [citado 2012 mar 20]. Disponível em: <http://www.ispor.org/student/teleconferences/ISPORStudentForumPresentation022410.pdf>

^b Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. 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 Uniao. 23 dez 2005 [citado 2012 dez 12]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2005/prt0741_19_12_2005.html

novos em 2013) e a primeira causa de morte por câncer (12.852 óbitos em 2010).^c

Apesar dos potenciais resultados e disponibilidade da hormonioterapia pelo Sistema Único de Saúde (SUS), pouco se conhece no País acerca da adesão e persistência em mulheres com câncer de mama ao tratamento e resultados clínicos decorrentes. A *International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research*⁴ diferencia os conceitos de adesão e persistência, sendo a definição de persistência, objeto deste artigo, o tempo desde o início até a descontinuidade do tratamento.

Os fatores associados à adesão e persistência à hormonioterapia para o câncer de mama têm sido amplamente estudados, mas vários resultados são contraditórios ou não significativos.¹⁵ Os resultados mais consistentes indicam a associação de piores índices de adesão e persistência com idades extremas (mais idosas ou mais novas), aumento nos gastos orçamentários, acompanhamento por clínico geral (*versus* oncologista), tratamento com mudança do medicamento (troca para o inibidor de aromatase após tratamento com tamoxifeno) e efeitos colaterais da terapia. Na direção oposta, tomar mais medicamentos, encaminhamento para um oncologista e menor tempo de diagnóstico foram positivamente associados com adesão e persistência.¹⁵

Para Murphy et al,¹⁵ muitos estudos têm focado em fatores não modificáveis, tornando necessárias novas pesquisas com inclusão de fatores modificáveis associados à adesão e persistência à hormonioterapia. Nesse sentido, mudanças na organização do cuidado podem ser pertinentes para auxiliar pacientes a cumprir o tratamento pelo período recomendado.

O presente estudo teve por objetivo analisar os fatores associados à persistência à hormonioterapia para câncer de mama visando à melhoria da qualidade do cuidado prestado.

MÉTODOS

Realizou-se estudo longitudinal com base em dados secundários de mulheres com câncer mamário e prescrição de hormonioterapia, tratadas no Instituto Nacional do Câncer (INCA), centro de referência do Ministério da Saúde para a definição de políticas de atenção ao câncer no Brasil.^d O INCA é o maior prestador para tratamento do câncer de mama no Estado do Rio de Janeiro, onde se verifica a maior incidência da doença no País.^c

O estudo considerou todas as mulheres com câncer de mama presentes no Registro Hospitalar de Câncer (RHC)

entre 2002 e 2008, que iniciaram tratamento hormonal (tamoxifeno e/ou os inibidores de aromatase letrazol ou anastrozol) a partir de janeiro de 2004, segundo dados do banco do Setor de Farmácia do INCA, e que tiveram medicamento dispensado mais de uma vez até outubro de 2010.

Procedeu-se à integração e análise de informações dispostas nos seguintes bancos de dados:

a. Banco de dispensação do Setor de Farmácia do INCA – dados acerca da dispensação de medicamentos, incluindo data, tipo de medicamento (tamoxifeno, letrazol e anastrozol) e quantidade. Foram considerados somente pacientes com início da hormonioterapia a partir de 1/1/2004, levando-se em conta que o referido banco foi criado em outubro de 2003, incluindo pacientes com tratamento já em curso. A última data de dispensação contemplada foi 29/10/2010.

b. RHC – Utilizado para a obtenção de variáveis sociodemográficas, clínicas e de óbito das pacientes. O critério de inclusão no estudo de pacientes matriculadas por tumor de mama entre 2002 e 2008 decorreu da disponibilidade de dados no momento de realização do estudo. O RHC é organizado por tumor, o que significava que um único paciente com mais de um tumor maligno primário (excluindo recidiva ou metástase) pode ser registrado mais de uma vez. Para pacientes registradas com tumores múltiplos, utilizou-se observação mais completa, observação com o estadiamento mais elevado se as datas de diagnóstico foram as mesmas ou a primeira observação se as datas de diagnóstico foram diferentes.

c. Sistema Hospitalar Integrado (SHI) e Sistema Absolute do INCA – foram utilizados para captar os procedimentos prestados às mulheres com câncer de mama. O SHI foi implantado em 1998 e ficou em uso, no INCA, até 2004, tendo sido substituído pelo sistema Absolute a partir daquele ano. O período de informações considerado foi de 1º de janeiro de 2002 a 29 de outubro de 2010. Na exploração do Absolute, observou-se nível de desagregação de categorias maior do que o do SHI, requerendo trabalho de compatibilização.

d. Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) – utilizado para complementação da informação de óbito disponível no RHC.

Para a integração dos bancos de dados utilizou-se o número de matrícula (prontuário) das mulheres atendidas

^cMinistério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Regulação, Avaliação e Controle, Coordenação Geral de Sistemas de Informação. SIA/SUS Sistema de Informações Ambulatoriais. Oncologia: manual de bases técnicas. Brasília (DF); 2011 [citado 2013 jan 6]. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/manual_oncologia_13edicao_agosto_2011.pdf

^dMinistério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Regulação, Avaliação e Controle, Coordenação Geral de Sistemas de Informação. SIA/SUS Sistema de Informações Ambulatoriais. Oncologia: manual de bases técnicas. Brasília (DF); 2011 [citado 2013 jan 6]. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/manual_oncologia_13edicao_agosto_2011.pdf

no INCA, iniciando a junção, de forma hierárquica, pelos bancos de dados da Farmácia e do RHC e, posteriormente, agregando os demais.

Após a junção dos bancos de dados, obteve-se a diferença entre o início da hormonioterapia e o diagnóstico de câncer de mama, verificando-se a ocorrência de 198 casos com valores negativos, provavelmente decorrentes de erro de digitação. A correção considerou 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. Ademais, foram excluídas 220 mulheres com apenas uma data de retirada de medicação.

Assim, permaneceram para análise dados relativos a 5.861 mulheres, pressupondo-se baixa a probabilidade de as exclusões motivadas por questões operacionais terem introduzido vieses no estudo, dada a sua não associação sistemática com variáveis de interesse.

Este estudo adotou a recomendação de um comprimido diário de hormonioterapia por cinco anos. Os medicamentos distribuídos gratuitamente pelo INCA são o tamoxifeno (TMX) e os inibidores de aromatase (IAS).

Como medida da persistência, 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 1.825 dias (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). Todas as mulheres da coorte iniciaram a hormonioterapia a partir de 1/1/2004, não havendo censura à esquerda nas observações contempladas.

Mulheres com quantitativo de comprimidos dispensados maior do que o correspondente a um comprimido

diário por 1.825 dias (cinco anos) ou em uso de hormonioterapia por mais de cinco anos tiveram seus dados truncados ao período sob observação (1.825 dias).

As variáveis independentes de interesse foram: (1) sociodemográficas (RHC) – idade no diagnóstico, escolaridade, estado conjugal; (2) clínicas (RHC) – tipo histológico do tumor, estadiamento (sendo curável os estadiamentos 0, I e II, e não curável os estadiamentos III e IV), lateralidade, história familiar de câncer, consumo de álcool e consumo de tabaco; e (3) assistenciais (SHI/ABSOLUTE) – tipo de hormonioterapia (*somente* TMX; *somente* IAS – letrozol ou anastrozol; *ambos* – TMX e posteriormente IAS), cirurgia, quimioterapia, radioterapia, internações, consultas com mastologista, oncologista clínico e outros médicos, psicoterapia, apoio terapêutico multiprofissional (ATM), incluindo atendimento ambulatorial de enfermagem, nutrição, fisioterapia, fonoaudiologia, psicologia, assistente social, odontólogo ou farmacêutico, serviço de apoio diagnóstico e terapêutico (SADT) e tempo entre diagnóstico e início de tratamento hormonal.

Para verificação dos fatores associados à persistência no tratamento hormonal, utilizaram-se as técnicas estatísticas de análise de sobrevivência. As análises bivariadas foram baseadas na 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. Os testes de Wilcoxon e de *log-rank* foram empregados no sentido de testar a hipótese nula de não diferença entre as curvas.

Para apreender o efeito independente das variáveis explicativas sobre o tempo até descontinuidade, foi utilizado o modelo multivariado de riscos proporcionais de Cox, com inclusão de variáveis relacionadas a um valor de *p* igual ou inferior a 0,10. Realizou-se o teste de proporcionalidade do risco instantâneo de descontinuidade, corrigindo-se violações a tal pressuposto com a inclusão no modelo de termos de interação das variáveis explicativas com o tempo de persistência estatisticamente significantes ($p \leq 0,05$). As análises foram realizadas com o sistema estatístico SAS®, versão 9.1.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA, sob o protocolo 84/2010.

RESULTADOS

Em termos gerais, a idade das mulheres no momento do diagnóstico variou entre 21 e 103 anos, com média de 57,5 (desvio padrão 3,6) anos, e mediana de 56,6 anos. Aproximadamente 50,0% das mulheres tinham entre 40 e 59 anos, e a minoria (8,9%) tinha menos de 40 anos.

Metade das mulheres apresentou baixa escolaridade (analfabeta ou elementar incompleto); 10,0% possuía

nível superior. Do total, 55,5% das mulheres tinham história familiar prévia de câncer, 46,5% tinham companheiro no momento do diagnóstico, 27,4% faziam uso de álcool, 34,7% eram tabagistas, 40,5% fizeram o diagnóstico em estádios avançados e 64,4% fizeram tratamento com o TMX isoladamente.

Assumindo-se margem adicional de três meses ao período de cinco anos, 712 (12,15%) mulheres excederam o tempo recomendado de tratamento. Desse total, 57,6% fizeram uso de TMX e IAS, 39,6% fizeram uso exclusivo de TMX e 2,8%, uso isolado de IAS.

A persistência geral das mulheres tratadas com hormonioterapia para o câncer de mama foi de 79,0% ao final do primeiro ano, 69,0% em dois anos, 60,0% em três anos, 49,0% em quatro anos e 31,0% em cinco anos de tratamento (Figura).

As Tabelas 1, 2 e 3 apresentam diferenças significativas ($p \leq 0,05$) entre as curvas de persistência no decorrer do tempo, relativas às categorias contempladas das variáveis: idade no momento do diagnóstico, escolaridade, situação conjugal, consumo de álcool e consumo de tabaco, estadiamento, tipo de hormonioterapia, cirurgia, quimioterapia (exceto hormonioterapia), 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 e SADT.

Os resultados do modelo bivariado mostram comportamentos menos favoráveis das curvas de persistência à hormonioterapia para mulheres: com idade inferior a 40 anos; com menor grau de escolaridade; sem companheiro; sem história familiar de câncer; usuárias de álcool; tabagistas; de estadiamento não curável; com uso combinado de hormonioterapia (TMX e IAS); não submetidas à cirurgia; tratadas com quimioterapia; submetidas à radioterapia; e com mais internações (Tabelas 1, 2 e 3).

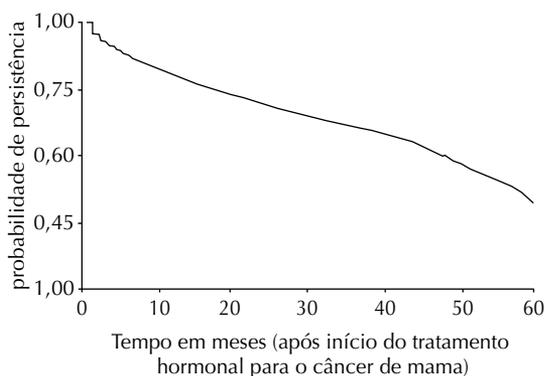


Figura. Probabilidade de persistência ao tratamento hormonal para o câncer de mama de uma coorte de mulheres. Rio de Janeiro, RJ, 2004 a 2010. (N = 5.861)

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 realização de psicoterapia.

No teste do pressuposto de proporcionalidade do risco instantâneo no modelo multivariado de Cox (Tabela 4), as variáveis estadiamento III, consumo de álcool, quimioterapia e mastologia apresentaram interações estatisticamente significativas em relação ao tempo e foram a ela incorporadas.

As estimativas do modelo múltiplo indicam que o risco instantâneo de descontinuidade do tratamento é 25,0% maior entre mulheres com idade inferior a 40 anos e 221,0% maior entre mulheres com estadiamento IV, comparadas com estadiamento 0, I, II e ignorado (Tabela 4).

Com diminuição do efeito ao longo do tempo, indicado pelo termo de interação, observa-se risco instantâneo de descontinuidade 136,0% maior entre mulheres com estadiamento III, em referência às mulheres com estadiamento 0, I, II e ignorado, 29,0% maior entre alcoolistas e 29,0% maior entre as mulheres que realizaram quimioterapia.

O risco instantâneo de descontinuidade aumenta em 12 pontos percentuais a cada internação a mais da paciente, e aproximadamente 1 ponto percentual para cada exame a mais realizado.

Na direção oposta, o risco instantâneo de descontinuidade mostrou-se 8,0% menor entre mulheres com companheiro, 9,0% e 12,0% menores entre mulheres com segundo grau completo e nível superior, respectivamente, comparadas àquelas de escolaridade mais baixa, 4,0% menor entre as mulheres com história familiar de câncer, comparadas àquelas sem história, e 20,0% menor entre pacientes submetidas à cirurgia, quando comparadas àquelas não submetidas ao procedimento cirúrgico (Tabela 4).

A Tabela 4 mostra que ter consulta com oncologista clínico diminuiu o risco instantâneo de descontinuidade em 18,0% e ter consulta com mastologista diminuiu em 56,0%, destacando-se que, para esta variável, o efeito se reduz ao longo do tempo.

DISCUSSÃO

A estimativa de descontinuidade da hormonioterapia para câncer de mama ao final do primeiro ano encontrada neste estudo corrobora os resultados de outros estudos com uso de TMX e IAS.^{13,16,20} A estimativa aos cinco anos de tratamento aproxima-se dos 73,0% encontrados por Nekhlyudov et al¹⁶ e é superior aos 62,7% estimados por Guth et al.⁹ Há dificuldade de relacionar os diversos estudos disponíveis pelas diferenças na definição de persistência (intervalo de 60, 90, 120 e 180 dias),

Tabela 1. Persistência à hormonioterapia, segundo características sociodemográficas, de mulheres com câncer de mama. Rio de Janeiro, RJ, 2004 a 2010. (N = 5.861)

Características sociodemográficas	n	Prob. (%) de persistência ao final da observação	Log-rank (p)	Wilcoxon (p)
Idade (anos)			< 0,0001	< 0,0001
< 40	519	38,0		
40 a 49	1.414	49,7		
50 a 59	1.500	49,4		
60 a 69	1.202	50,4		
≥ 70	1.226	49,5		
Escolaridade			0,0048	0,0263
Analfabeta/1º grau incompleto	2.943	47,5		
1º grau completo	1.032	46,1		
2º grau completo	1.259	50,9		
Nível superior	580	52,4		
Sem informação	47	53,2		
Situação conjugal			0,0009	0,0081
Com companheiro	2.725	50,1		
Sem companheiro	3.098	46,6		
Sem informação	38	47,4		

nos critérios de elegibilidade (pacientes com tumores precoces, apenas jovens, apenas idosas e outros), no método de análise (regressão logística, Kaplan-Meier, entre outros), no período total de seguimento (1, 3 e 1/2, 4 e 1/2 ou 5 anos) e no uso do medicamento (apenas TMX ou IAS ou com ambos).

Ainda em relação às estimativas de persistência, faz-se necessária a relativização dos resultados, uma vez que o conceito adotado corresponde à interrupção no tratamento maior ou igual a 60 dias. As mulheres consideradas não persistentes podem ter retornado para completar o tratamento pelo período recomendado após o episódio de descontinuidade. Contudo, mulheres que experimentam lacunas no tratamento endócrino para o câncer de mama no primeiro ano não reiniciam o tratamento, e esses percentuais sobem nos anos subsequentes.¹⁶

Por outro lado, o método utilizado neste e em outros estudos considera a retirada da medicação na farmácia como uma variável *proxy* do uso do medicamento, o que pode levar a uma superestimação dos níveis de persistência. Assume-se, entretanto, que tal viés é atenuado em estimativas feitas a partir de bases de dados secundários que incorporam grandes populações.^e

A hormonioterapia para o câncer de mama está indicada somente para pacientes com tumores comprovadamente sensíveis aos hormônios estrogênio ou progesterona. Entretanto, não foi objeto deste estudo avaliar a adequação da indicação da terapia hormonal.

Outro limite é a falta de informação individual sobre os efeitos colaterais, podendo influenciar as estimativas de persistência em hormonioterapia,⁹ uma vez que a supressão do hormônio provoca menopausa precoce e afeta a sexualidade em algumas mulheres. Além disso, pode estar associada significativamente ao aumento no risco de câncer de endométrio, embolia pulmonar, trombose venosa, artralgia, fraturas e eventos cardíacos.^{3,9}

Em relação às variáveis sociodemográficas, este estudo corrobora a observação de que mulheres mais jovens são menos persistentes^{2,10,15} ao tratamento, ainda que, no outro extremo,¹⁵ mulheres idosas não se tenham diferenciado daquelas em idade intermediária. A não persistência em pacientes jovens pode ser explicada pelos efeitos adversos do medicamento na sexualidade da mulher.

Situação conjugal também tem mostrado associação com persistência, mas com resultados ora concordantes¹⁰ com os encontrados, ora opostos.¹³ A situação conjugal pode se relacionar à ideia de dispor de apoio social, variável que se tem mostrado positivamente associada à persistência ao tratamento em vários estudos.¹²

Acerca da escolaridade, há dificuldade em comparar com resultados internacionais, por causa da não correspondência dos estratos de escolaridade entre países e da ausência de estudos nacionais sobre o assunto. Apesar disso, acredita-se na plausibilidade de maior persistência entre pacientes com maior escolaridade.

^eWorld Health Organization. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. 2.ed. Geneva; 2002 [citado 2011 mai 15]. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/9241545577.pdf>

Tabela 2. Persistência à hormonioterapia, segundo características clínicas e estilo de vida, de mulheres com câncer de mama. Rio de Janeiro, RJ, 2004 a 2010. (N = 5.861)

Características clínicas	n	Prob. (%) de persistência ao final da observação	Log-rank (p)	Wilcoxon (p)
História familiar de câncer			0,1610	0,0632
Sim	3.251	50,0		
Não	2.426	46,9		
Sem informação	184	47,3		
Consumo de álcool			0,0017	0,0137
Sim	1.605	48,6		
Não	4.088	48,5		
Sem informação	168	47,0		
Consumo de tabaco			0,0622	0,0035
Sim	2.033	47,3		
Não	3.734	49,2		
Sem informação	94	45,7		
Tipo histológico do tumor			0,1853	0,2702
CDI	4.678	48,4		
Outros tumores	1.183	49,0		
Lateralidade			0,0772	0,1688
Unilateral	5.618	48,5		
Bilateral	236	49,6		
Sem informação	7	14,3		
Estadiamento			< 0,0001	< 0,0001
Curável (0, I, II)	3.286	55,5		
Não curável (III e IV)	2.371	39,4		
Sem informação	204	41,7		

CDI: carcinoma ductal infiltrante

Não foram encontrados estudos relatando a relação entre persistência e história familiar de câncer, consumo de álcool e consumo de tabaco, embora associações dessas variáveis com adesão à hormonioterapia, nas mesmas direções, já tenham sido identificadas.¹⁴

A relação entre estadiamento e persistência é também de difícil comparação entre estudos, pois muito deles restringem-se a tumores precoces. Em concordância com os resultados deste estudo, houve maior descontinuidade entre mulheres com mais linfonódulos envolvidos.⁵ Entretanto, Kimmick et al¹³ estimaram maior persistência entre mulheres com estágio local (*versus* regional), e Nekhlyudov et al¹⁶ não encontraram associação significativa.

Os resultados desta pesquisa mostraram tendência de ocorrência de menores índices de persistência entre mulheres submetidas a mais procedimentos, exceto no que tange à cirurgia e ao cuidado multiprofissional. Outros estudos também mostram associação entre maior descontinuidade e ter realizado quimioterapia,⁵ ter tido mais consultas ao oncologista e maior número de dias de internação/ano,¹⁶ em contraponto com outros que estimam maior persistência entre mulheres que receberam quimioterapia¹¹ e radioterapia.^{11,17}

Achado consistente, tanto no modelo bivariado quanto no multivariado, foi a associação entre maior persistência e ter tido consulta com mastologista e ter realizado cirurgia (*versus* não). A cirurgia e, portanto, a consulta com mastologista estão indicadas para pacientes com estadiamento mais precoce, que se mostrou associado com comportamento mais persistente. Dessa forma, o estadiamento precoce é uma vantagem adicional no enfrentamento do câncer de mama, visto que aumenta a probabilidade de a mulher persistir a um tratamento associado a melhores resultados.

Observou-se pior persistência entre mulheres sem consulta de psicoterapia e de apoio terapêutico multiprofissional. De alguma forma, acredita-se que esses resultados refletem a relação entre depressão e menor persistência,¹⁹ e estão em consonância com as recomendações^{b,d} sobre a necessidade de tratar o câncer sob a perspectiva integral e multiprofissional, uma vez que esse diagnóstico tem impacto multifatorial. Ele afeta a vida cotidiana, a aparência física, a autoestima, a feminilidade e a saúde psíquica, trazendo limitações laborais para algumas mulheres.

As indicações aos medicamentos abordados neste estudo, baseadas em consensos e diretrizes atualizadas, recomendam para mulheres na pré-menopausa com

Tabela 3. Persistência à hormonioterapia, segundo características relativas à assistência, de mulheres com câncer de mama. Rio de Janeiro, RJ, 2004 a 2010. (N = 5.861)

Características relativas à assistência	n	Prob. (%) de persistência ao final da observação	Log-rank (p)	Wilcoxon (p)
Tipo de hormonioterapia			< 0,0001	< 0,0001
Só tamoxifeno	3.776	52,0		
Só inibidores de aromatase	339	47,8		
Ambos	1.746	41,1		
Cirurgia			< 0,0001	< 0,0001
Sim	3.495	52,8		
Não	2.366	42,1		
Quimioterapia			< 0,0001	< 0,0001
Sim	3.531	44,7		
Não	2.330	54,3		
Radioterapia			0,0005	0,0074
Sim	2.772	44,2		
Não	3.089	52,4		
Combinação terapêutica			< 0,0001	< 0,0001
Só HT	552	54,7		
HT e Cirurgia	899	58,0		
HT e QT	579	41,5		
HT e RT	503	40,2		
HT, QT e cirurgia	1.059	52,3		
HT, RT e cirurgia	376	63,6		
HT, QT e RT	732	34,6		
HT, QT, RT e cirurgia	1.161	45,8		
Frequência à quimioterapia			< 0,0001	< 0,0001
Nenhum procedimento	2.330	54,3		
1 a 3 procedimento	690	45,9		
4 a 6 procedimento	1.777	56,8		
≥ 7 procedimento	1.064	23,8		
Frequência de internação			< 0,0001	< 0,0001
Nenhuma	961	63,6		
Uma	2.794	51,0		
Duas	1.182	45,9		
≥ 3	924	28,6		
Mastologia (consulta)			< 0,0001	< 0,0001
Nenhuma	617	23,0		
1 a 4 consultas	1.001	20,2		
5 a 13 consultas	2.971	60,0		
≥ 14 consultas	1.272	56,3		
Oncologia clínica (consulta)			< 0,0001	0,0018
Nenhuma	1.257	66,8		
1 a 4 consultas	1.674	57,4		
5 a 12 consultas	1.510	33,4		
≥ 13 consultas	1.420	37,9		
Outros médicos (consulta)			< 0,0001	< 0,0001
≤ 9 consultas	604	27,7		
10 a 22 consultas	2.158	49,9		
23 a 34 consultas	1.635	55,7		
≥ 35 consultas	1.464	47,0		

Continua

Continuação

Psicoterapia (consulta)				
Nenhuma	3.331	39,1		
1 a 3 consultas	1.971	59,9		
≥ 4 consultas	559	64,6		
Apoio terapêutico (consulta)				
Nenhuma	1.404	40,2	< 0,0001	< 0,0001
1 a 3 consultas	2.010	42,4		
4 a 7 consultas	1.130	53,5		
≥ 8 consultas	1.317	62,3		
SADT (exames)				
Nenhuma	1.112	39,4	< 0,0001	< 0,0001
1 exame	2.007	51,8		
2 a 3 exames	1.816	52,4		
≥ 4 exames	926	44,7		

HT: hormonioterapia; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; SADT: serviço de apoio diagnóstico e terapêutico

tumor endócrino-positivo o uso do TMX por cinco anos como tratamento padrão.⁸ Para esse grupo está contraindicado o uso dos IAS,^{6,8} salvo se a paciente tem história trombofílica.⁸

Para mulheres na pós-menopausa, anteriormente, havia indicação por parte de um grupo de especialistas de trocar para o IAS após dois a três anos de uso do TMX,⁷ a depender de avaliação da densidade óssea, devido ao

Tabela 4. Análise multivariada de fatores associados à descontinuidade à hormonioterapia de mulheres com câncer de mama. Rio de Janeiro, RJ, 2004 a 2010. (N = 5.861)

Variável	Razão de risco instantâneo não ajustado		Razão de risco instantâneo ajustado	
	Estimativa	IC95%	Estimativa	IC95%
Tempo entre diagnóstico e início da HT (em meses)	1,00	1,00;1,00	1,00	1,00;1,00
Idade < 40 anos	1,36	1,21;1,53	1,25	1,11;1,41
2º grau completo	0,95	0,87;1,04	0,91	0,83;0,99
Nível superior	0,87	0,77;0,99	0,88	0,77;1,00
Com companheiro	0,89	0,83;0,96	0,92	0,85;0,99
Estadiamento III	1,45	1,35;1,56	2,36	2,08;2,67
Estadiamento IV	3,03	2,71;3,40	3,21	2,82;3,64
Consumo de álcool (sim)	1,12	1,03;1,21	1,29	1,15;1,46
Cirurgia (sim)	0,83	0,77;0,89	0,80	0,74;0,87
Quimioterapia (sim)	1,18	1,10;1,28	1,29	1,14;1,46
Internações (número)	1,18	1,15;1,21	1,12	1,09;1,15
História familiar câncer (sim)	0,99	0,96;1,01	0,96	0,94;0,99
Mastologia (sim)	0,30	0,26;0,32	0,44	0,39;0,51
Oncologia clínica (sim)	1,17	1,05;1,30	0,82	0,74;0,92
SADT (número de exames)	1,01	1,01;1,01	1,01	1,00;1,01
Tempo x estadiamento III	1,00	1,00;1,01	0,98	0,98;0,99
Tempo x Consumo de álcool	1,00	1,00;1,00	0,99	0,99;1,00
Tempo x Quimioterapia	1,00	1,00;1,00	0,99	0,99;1,00
Tempo x Mastologia	0,97	0,96;0,97	0,98	0,98;0,99

HT: hormonioterapia; SADT: serviço de apoio diagnóstico e terapêutico

Categorias de referência das variáveis categorizadas: idade ≥ 40 anos; escolaridade: analfabeta, 1º grau incompleto, 1º grau completo, sem informação; situação conjugal: sem companheiro e sem informação; estadiamento: estadiamento 0, I, II e sem informação; consumo de álcool: não; cirurgia: não; quimioterapia: não; história familiar de câncer: não; mastologia: sem consulta de mastologia; oncologia clínica: sem consulta de oncologia clínica.

aumento do risco de perda óssea associado ao tratamento.⁶ Entretanto, como essa estratégia comparada ao TMX isolado não parece ser tão extensa, atualmente 50,0% dos especialistas ainda preferem prescrever o IAS (se disponível e não contraindicado) em algum período do tratamento, sendo mais favorável a indicação do IAS na presença de envolvimento dos linfonodos.⁸ A maioria acredita que determinados pacientes poderiam ser tratadas com TMX isoladamente, e que pacientes em tratamento com IAS poderiam ser comutadas para o TMX, se intolerantes aos IAS.⁸

Respaldo por diretrizes mais recentes,⁸ mostrando que a vantagem do tratamento combinado (TMX após IAS) não é tão extensa, o uso isolado do TMX na população estudada trouxe o benefício adicional de aumentar a probabilidade de persistir ao tratamento e melhorar os resultados esperados.

A menor probabilidade de persistência entre mulheres com uso de ambos (TMX e IAS) não sugere uma troca da medicação pela indicação decorrente de efeito colateral da medicação inicial.

Em relação ao tempo de tratamento, anteriormente, a maioria de especialistas apoiava o uso adicional de IAS por um período, no caso de pacientes na pós-menopausa e gânglios linfáticos positivos, após completar o tratamento com TMX.⁶ As recomendações brasileiras sempre foram de cinco anos, de forma independente do esquema utilizado.⁹ Em período mais recente, os especialistas consideraram que cinco anos de IAS era uma

duração suficiente, e a maioria opôs-se a sua extensão, mesmo nos casos de presença de nódulos positivos e entre pacientes jovens na pós-menopausa (< 55 anos de idade).⁸

Constatou-se o uso do tratamento hormonal por um período maior do que cinco anos, indicação não concordante com as recomendações nacionais^a e internacionais.⁸

A persistência é entendida como comportamento sensível a fatores de dimensões socioeconômica, clínica, do regime do tratamento, da doença, da relação paciente-profissional de saúde e da organização dos serviços de saúde.¹⁹ O presente artigo centra o seu interesse na perspectiva de ressaltar alguns aspectos do cuidado que contribuem nessa direção. Ações que favoreçam diagnóstico e tratamento precoce, abordagem multiprofissional, oferta de psicoterapia, incentivo ao suporte social e coordenação do cuidado para o subgrupo de mulheres de maior risco de abandono são práticas já recomendadas, mas que devem ser reforçadas no tratamento do câncer de mama.

Este estudo mostrou que 69,0% das mulheres com câncer de mama não persistem ao término do tratamento hormonal e apresentam fatores associados à descontinuidade em contexto brasileiro. Tais fatores podem nortear reformulações no cuidado com intuito de aumentar os índices de persistência e, consequentemente, diminuir o risco de piores resultados neste subgrupo de mulheres e contribuir para a diminuição de gastos desnecessários.

REFERÊNCIAS

1. Avorn J, Monette J, Lacour A, Bohn RL, Monane M, Mogun H, et al. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA*. 1998;279(18):1458-62. DOI:10.1001/jama.279.18.1458
2. Barron TI, Connolly R, Bennett K, Feely J, Kennedy MJ. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer*. 2007;109(5):832-9. DOI:10.1002/cncr.22485
3. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2747-57. DOI:10.1056/NEJMoa052258
4. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11(1):44-7. DOI:10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
5. Fink AK, Gurwitz J, Rakowski W, Guadagnoli W, Silliman RA. Patient beliefs and tamoxifen discontinuance in older women with estrogen receptor – positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3309-15. DOI:10.1200/jco.2004.11.064
6. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H-J. Progress and promise: highlights of the International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2007. *Ann Oncol*. 2007;18(7):1133-1144. DOI:10.1093/annonc/mdm271
7. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol*. 2009;20(8):1319-29. DOI:10.1093/annonc/mdp322
8. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1736-47. DOI:10.1093/annonc/mdr304
9. Güth U, Myrick ME, Schötzau A, Kilic N, Schmid SM. Drug switch because of treatment-related adverse side effects in endocrine adjuvant breast cancer therapy: how often and how often does it work? *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129(3):799-807. DOI:10.1007/s10549-011-1668-y
10. Hershman DL, Kushi LH, Shao T, Buono D, Kershenbaum A, Tsai WY, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8.769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4120-8. DOI:10.1200/JCO.2009.25.9655
11. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, Buono D, Tsai WY, Fehrenbacher L, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126(2):529-37. DOI:10.1007/s10549-010-1132-4
12. Huiart L, Boukrik A, Rey D, Tarpin C, Cluze C, Bendiane MK, et al. Early discontinuation of tamoxifen intake in younger women with breast cancer: is it time to rethink the way it is prescribed? *Eur J Cancer*. 2012;48(13):1939-46. DOI:10.1016/j.ejca.2012.03.004
13. Kimmick G, Anderson R, Camacho F, Bhosle, M, Hwang W, Balkrishnan R. Adjuvant hormonal therapy use among insured, low-income women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(21):3445-51. DOI:10.1200/JCO.2008.19.2419
14. Lin JH, Zhang SM, Manson JE. Predicting adherence to tamoxifen for breast cancer adjuvant therapy and prevention. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(9):1360-5. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-11-0380
15. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134(2):459-78. DOI:10.1007/s10549-012-2114-5
16. Nekhlyudov L, Li L, Ross-Degnan D, Wagner AK. Five-year patterns of adjuvant hormonal therapy use, persistence, and adherence among insured women with early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(2):681-9. DOI:10.1007/s10549-011-1703-z
17. Owusu C, Buist DS, Field TS, Lash TL, Thwin SS, Geiger AM, et al. Predictors of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):549-55. DOI:10.1200/JCO.2006.10.1022
18. Pellegrini I, Sarradon-Eck A, Soussan PB, Lacour AC, Largillier R, Tallet A, et al. Women's perceptions and experience of adjuvant tamoxifen therapy account for their adherence: breast cancer patients' point of view. *Psychooncology*. 2010;19(5):472-9. DOI:10.1002/pon.1593
19. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(1):56-66. DOI:10.3322/caac.20004
20. Weaver KE, Camacho F, Hwang W, Anderson R, Kimmick G. Adherence to adjuvant hormonal therapy and its relationship to breast cancer recurrence and survival among low-income women. *Am J Clin Oncol*. 2013;36(2):181-7. DOI:10.1097/coc.0b013e3182436ec1

Artigo baseado na tese de doutorado de Brito C, intitulada: "Adesão e persistência à terapia endócrina para o câncer de mama, fatores preditores e resultados relacionados", apresentada à Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, em 2011.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

DESTAQUES

O tratamento hormonal para o câncer de mama está associado à melhoria da taxa de mortalidade e da sobrevida livre da doença. O foco desta pesquisa foi estudar os fatores relacionados à persistência no tratamento hormonal, com vistas a contribuir para a melhoria da assistência recebida pelas mulheres com câncer de mama.

Este estudo teve o diferencial de incluir fatores modificáveis, sublinhando como mudanças na organização do cuidado podem auxiliar pacientes a cumprir o tratamento pelo período recomendado.

Espera-se que esses resultados possam contribuir para reorientações práticas sobre a assistência oncológica e controle do câncer no País. Eles apontam para a introdução de novas racionalidades na política nacional de atenção ao câncer.

Os resultados mostram diferenças na persistência de mulheres recebendo hormonioterapia para o câncer de mama relacionada às características sociodemográficas e clínicas das pacientes e às intervenções aplicadas, além de ter estimado quantitativo expressivo de mulheres (69,0%) que não persistem até o final do tratamento hormonal para o câncer de mama, pondo em risco uma resposta clínica adequada aos padrões esperados.

O tratamento de doenças crônicas exige mudanças comportamentais dos pacientes, e isso pode afetar o cumprimento ao tratamento prescrito. Por outro lado, aspectos dos serviços de saúde (relação profissional-paciente, gestão dos efeitos colaterais, entre outros) podem atenuar ou agravar o problema do abandono em tratamentos de longa duração. Esses fatores podem causar a interrupção temporária ou definitiva do tratamento, inclusive para as pacientes com bom prognóstico.

Prof^ª. Rita de Cássia Barradas Barata
Editora Científica