

Adesão à Terapia Hormonal Adjuvante com Tamoxifeno e Anastrozol utilizando ARMS-12 e MMAS-4

doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n2.1960>

Adherence to Adjuvant Hormone Therapy with Tamoxifen and Anastrozole using ARMS-12 and MMAS-4

Adherencia a la Terapia Hormonal Adyuvante con Tamoxifeno y Anastrozol utilizando ARMS-12 y MMAS-4

Lorena Oliveira de Botelho¹; Adriana Saúdo²; Gil Facina³; Gabriela Arantes Wagner⁴

RESUMO

Introdução: Entre os cânceres de mama, aproximadamente 75% das mulheres são receptores hormonais positivos, sendo estas mais propensas a responderem à hormonioterapia com anastrozol e tamoxifeno. Apesar de eficazes, apresentam taxas significativas de não adesão. **Objetivo:** Avaliar a adesão à terapia hormonal adjuvante com tamoxifeno e anastrozol em pacientes atendidos nos Ambulatórios da Mastologia e de Quimioterapia do Hospital São Paulo entre os anos de 2019 e 2020. **Método:** Estudo transversal com 102 mulheres, realizado entre os meses de setembro de 2019 e março de 2020. A adesão à terapia hormonal adjuvante foi avaliada utilizando-se as escalas *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-4) e *Adherence to Refills and Medications Scale of 12 items* (ARMS-12). **Resultados:** A média de idade foi de 61,5 anos (59,3-63,6). Entre as pacientes, 27,7% faziam uso de tamoxifeno e 72,3% de anastrozol. Relataram desconforto em relação ao uso do medicamento 84,4%, sendo as ondas de calor (42,2%) e as dores articulares (55,9%) os mais frequentes. A escala de ARMS-12 foi pontuada por 79,2%; cerca de 90% das mulheres pontuaram a MMAS-4 até dois pontos, porém não houve diferença significativa entre os tipos de hormônios utilizados para escalas de adesão ($p=0,815$ e $p=0,489$). **Conclusão:** A adesão à hormonioterapia observada foi relativamente baixa, independentemente da endocrinoterapia, podendo essas pacientes estarem em risco de inadequação quanto à resposta clínica.

Palavras-chave: adesão à medicação; cooperação do paciente; anastrozol/uso terapêutico; tamoxifeno/uso terapêutico; neoplasia da mama.

ABSTRACT

Introduction: Among breast cancers, approximately 75% of women are hormone receptors-positive, and these are more likely to respond to hormone therapy with anastrozole and tamoxifen. Although effective, they have significant rates of non-adherence. **Objective:** To evaluate adherence to adjuvant hormone therapy with tamoxifen and anastrozole in patients consulted at the Mastology and Chemotherapy Outpatient Clinic of Hospital São Paulo between 2019 and 2020. **Method:** Cross-sectional study carried out with 102 women between September 2019 and March 2020. Adherence to hormone therapy was evaluated using the Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and Adherence to Refills and Medications Scale of 12 items (ARMS-12). **Results:** The mean age was 61.5 years (59.3-63.6). Among the patients, 27.7% used tamoxifen and 72.3%, anastrozole. 84.4% of them reported discomfort in using the medication, the most frequent were hot flashes (42.2%) and joint pain (55.9%). 79.2% scored the ARMS-12 scale, about 90% of the women scored MMAS-4 up to 2 points, but there was no significant difference between the types of hormones used for adhesion scales ($p=0.815$ to $p=0.489$). **Conclusion:** Adherence to hormone therapy was relatively low, regardless of the hormone used, and these patients may be at risk of inadequate clinical response.

Key words: medication adherence; patient compliance; anastrozole/therapeutic use; tamoxifen/therapeutic use; breast neoplasms.

RESUMEN

Introducción: Entre los cánceres de mama, aproximadamente el 75% de las mujeres son receptores hormonales positivos, y estas son más propensas a responder a la terapia hormonal con anastrozol y tamoxifeno. Aunque son eficaces, tienen tasas significativas de no adherencia. **Objetivo:** Evaluar la adhesión a la terapia hormonal adyuvante con tamoxifeno y anastrozol en pacientes atendidas en las Clínicas Ambulatorias de Mastología y Quimioterapia del Hospital São Paulo entre 2019 y 2020. **Método:** Este es un estudio transversal realizado con 102 mujeres entre septiembre de 2019 y marzo de 2020. La terapia hormonal adjunta se evaluó utilizando las escalas *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-4) e *Adherence to Refills and Medications Scale of 12 items* (ARMS-12). **Resultados:** La edad media fue de 61,5 años (59,3-63,6). Entre las pacientes, el 27,7% utilizaron tamoxifeno y el 72,3% anastrozol. El 84,4% de ellas reportaron molestias en relación con el uso del medicamento, siendo los más frecuentes los sofocos (42,2%) y el dolor articular (55,9%). 79,2% puntuaron la escala ARMS-12, alrededor del 90% de las mujeres obtuvieron MMAS-4 hasta dos puntos, pero no hubo diferencia significativa entre los tipos de hormonas utilizadas para escalas de adhesión ($p=0,815$ a $p=0,489$). **Conclusión:** La adherencia de la terapia hormonal observada fue relativamente baja, independientemente de la hormona utilizada, y estas mujeres pueden estar en riesgo de respuesta clínica inadecuada.

Palabras clave: cumplimiento de la meditación; cooperación del paciente; anastrozol/uso terapéutico; tamoxifeno/uso terapéutico; neoplasias de la mama.

¹⁻⁴Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina. São Paulo (SP), Brasil.

¹E-mail: lorena.botelhounifesp16@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-2990-5279>

²E-mail: adrianasaud@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-1187-0143>

³E-mail: gilfacina@hotmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-1418-0295>

⁴E-mail: gabriela.wagner@unifesp.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-6070-7233>

Endereço para correspondência: Gabriela Arantes Wagner. Rua Botucatu, 740, 4º. andar – Vila Clementino. São Paulo (SP), Brasil. CEP 04023-062.

E-mail: gabriela.wagner@unifesp.br



INTRODUÇÃO

A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando no mundo, não só pelo envelhecimento, pelo crescimento populacional, como também pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico. O câncer de mama feminino ocupa a primeira posição mais frequente em todas as Regiões brasileiras, excluindo os tumores de pele não melanoma. No Estado de São Paulo, estimam-se, para o ano de 2020, 18.280 casos novos de câncer de mama e na capital São Paulo estimam-se 5.350 casos¹.

Um dos principais alvos moleculares na patogênese do câncer de mama é o receptor alfa de estrogênio (ER α), que é expresso em aproximadamente 70% dos cânceres de mama invasivos. Os tumores que apresentam a expressão tanto do receptor de estrogênio quanto de progesterona em pelo menos 1% das células tumorais são classificados como receptores hormonais positivos (RH+), sendo estes mais prováveis em mulheres mais idosas. Nesse caso, são mais propensas a responderem aos agentes hormonais^{2,3}.

Entre os agentes hormonais utilizados no tratamento do câncer de mama estão o tamoxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio, eficaz no tratamento em mulheres pré e pós-menopáusicas, e os inibidores da aromatase (anastrozol, exemestano e letrozol), que diminuem os níveis de estrogênio circulante ao inibir a conversão periférica de andrógenos, eficazes em mulheres na pós-menopausa. As ações desses agentes são responsáveis por prevenir a recorrência da doença e prolongar a sobrevida livre de doença².

O surgimento da terapia anticâncer oral, que permite a autoadministração por parte dos pacientes, constitui um benefício importante, porém levantou preocupações em relação à baixa adesão à terapia e seus efeitos prejudiciais sobre os resultados clínicos⁴. Pode-se definir a adesão aos medicamentos como o processo pelo qual os pacientes tomam seus medicamentos conforme prescritos⁵. De forma não intencional, os pacientes podem não aderir aos medicamentos por esquecimento, por descuido, de acordo com o grau de conhecimento sobre a doença e em razão dos fatores socioeconômicos⁶.

Há evidências de que 10%-50% dos pacientes diagnosticados com câncer de mama falharam em tomar as medicações na dosagem correta e na frequência recomendada⁷. Dedicar atenção em identificar os pacientes que não estão fazendo uso dos seus medicamentos, em conformidade com a recomendação dos profissionais de saúde, permite estabelecer intervenções futuras com o intuito de promover melhorias na adesão à terapia medicamentosa, e, conseqüentemente, contribuir para

desfechos clínicos desejáveis⁸. No caso do câncer de mama, a adesão é a chave para a terapia hormonal de sucesso, que comprovadamente aumenta as taxas de sobrevivência, reduz a recorrência, a mortalidade, é administrada por longo período de tempo e apresenta necessidade de manejo dos eventos adversos⁹.

As medidas de adesão à medicação podem ser subjetivas e objetivas (diretas e indiretas). As medidas subjetivas envolvem aquelas que exigem a avaliação do provedor de saúde ou do paciente sobre seu comportamento de tomar a medicação. Entre elas, o autorrelato é uma das ferramentas mais comuns usadas para avaliar a adesão de uma forma subjetiva, tendo como desvantagem a subnotificação da não adesão por parte do paciente, com o intuito de evitar a desaprovação de seus profissionais de saúde. Já as medidas objetivas incluem a contagem de comprimidos, monitoramento eletrônico, análise de banco de dados secundário e medidas bioquímicas e são consideradas uma melhoria em relação às medidas subjetivas. As medidas subjetivas e objetivas apresentam vantagens e desvantagens, sendo aconselhado usá-las em combinação^{10,11}.

Entre as escalas utilizadas para avaliação da adesão à terapia hormonal adjuvante em mulheres com câncer de mama, a mais frequente é a Escala de Adesão Terapêutica de Morisky de Quatro Itens (*Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4*)¹²⁻¹⁵. Em 2019, Aguiar¹⁶ validou e obteve uma versão traduzida e adaptada para o português do Brasil do instrumento *Adherence to Refills and Medications Scale of 12 items* (ARMS-12) para a avaliação da adesão de pacientes com doenças onco-hematológicas ao tratamento com antineoplásicos orais. Seus achados apresentaram propriedades psicométricas válidas, confiáveis, podendo ser utilizadas na avaliação da adesão de pacientes com doenças onco-hematológicas em tratamento com antineoplásicos orais, especialmente para a população com baixo nível de alfabetização. Além disso, a validação do instrumento apresentou correlação significativa e positiva, com os resultados obtidos pela MMAS-4¹⁶.

Nesse contexto, este artigo tem como objetivo avaliar a adesão à terapia hormonal oral adjuvante de 102 pacientes atendidas no Ambulatório de Mastologia e no Ambulatório de Quimioterapia do Hospital São Paulo, a partir da escala ARMS-12 para a quimioterapia oral e descrever possíveis associações à não adesão a partir do autorrelato dessas pacientes.

MÉTODO

O método utilizado trata-se de um estudo transversal, de amostra não probabilística, de 102 pacientes diagnosticadas com câncer de mama do tipo receptor hormonal positivo, do sexo feminino, submetidas ao

tratamento com tamoxifeno ou anastrozol, atendidas nos Ambulatórios de Mastologia e de Quimioterapia, da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), entre setembro de 2019 a março de 2020. Nesses ambulatórios, as pacientes diagnosticadas com câncer de mama são acompanhadas em consulta e recebem os medicamentos para tratamento por via oral.

Foram incluídas no estudo mulheres, com diagnóstico de câncer de mama receptor hormonal positivo, em hormonioterapia com tamoxifeno ou anastrozol. Foram excluídas aquelas com déficit cognitivo que as impedisse compreender informações e as que recusaram a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os dados foram coletados com base em entrevista estruturada. Foram aplicados instrumentos, já validados pelo Estudo sobre Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento (SABE)¹⁷, para a análise de características demográficas, socioeconômicas e de saúde. Para avaliar a adesão à hormonioterapia com tamoxifeno e anastrozol, foram utilizados o MMAS-4¹² e a ARMS-12¹³.

A escala MMAS-4 é o questionário mais rápido para administrar e registrar, possuindo formato de pergunta fechada com “sim” ou “não” e é capaz de identificar as barreiras relacionadas à não adesão. No MMAS-4, a cada resposta “sim” atribui-se a pontuação 0, e a cada resposta “não”, pontuação 1. Assim, a avaliação do escore é classificada em níveis de adesão: alta adesão (escore 4, se o paciente responder não para todas as questões), média adesão (escore 3 ou 2, se o paciente respondeu sim a uma ou duas questões, respectivamente) e baixa adesão (escore 1 ou 0, se o paciente respondeu sim a 3 ou 4 questões, respectivamente)¹⁸.

A escala ARMS é composta por 12 perguntas que visam a avaliar a tomada e a reposição da medicação. A ARMS é compilada em duas subescalas, sendo a subescala de oito itens referente ao uso do medicamento e avalia a capacidade do paciente em autoadministrar corretamente o regime, e a subescala de quatro itens avalia a capacidade do paciente de reabastecer os medicamentos dentro do prazo. Cada item é composto por uma escala Likert de quatro pontos (1= nunca; 2= algumas vezes; 3= quase sempre; 4= sempre). Os valores de escore variam de 12 (melhor adesão) a 48 (pior adesão)^{19,20}.

As variáveis independentes utilizadas para caracterização da amostra pesquisada e avaliação da adesão foram:

- Sociodemográficas – idade (média em anos); estado civil (casado/amasiado, viúvo/solteiro, separado/divorciado); número de filhos vivos (média); grau de escolaridade (fundamental, médio ou superior).
- Socioeconômicas – trabalho atual (trabalha, não trabalha); razão pela qual não trabalha [dispensado,

doença (câncer de mama), aposentado, colocado à disposição]; receita própria (sim, não); tipo de receita [aposentado por tempo, aposentado por invalidez, pensionista, Benefício de Prestação Continuada (BPC), aplicações, salário, outros].

- Quanto ao tratamento do câncer de mama – terapia hormonal (tamoxifeno, anastrozol); média do número total de medicamentos sem hormonioterapia; média do número total de medicamentos com hormonioterapia; tratamentos (cirurgia, radioterapia, cirurgia/radioterapia, cirurgia/quimioterapia, cirurgia/quimioterapia/medicamentos, cirurgia/quimioterapia/radioterapia, cirurgia/quimioterapia/radioterapia/medicamentos); uso de antidepressivos (não faz uso, fluoxetina, carbamazepina, amitriptilina, bupropiona, gabapentina, sertralina, venlafaxina); desconforto quanto ao tratamento (sim, não); média de reações adversas; tipos de reações adversas (fogachos, suores noturnos, problemas emocionais, alteração do sono, ganho de peso, perda da libido, dores articulares, outros eventos); horário de administração (manhã, tarde, noite, sem horário).
- Quanto à acessibilidade – distância da moradia (sim, não); obtenção dos medicamentos (sim, todos, alguns sim, outros não, não conseguiu), motivos (não estavam disponíveis no Sistema Único de Saúde – SUS –, precisou pagar); quem pagou pelos medicamentos (própria paciente, própria paciente/outro, outra pessoa).
- Características gerais de saúde – autopercepção de saúde (muito boa, boa, regular, ruim, muito ruim); único câncer (sim, não); uso de álcool (não, sim), tabagismo (não fumante, ex-fumante, fumante).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da (HSP) da Unifesp, obtendo aprovação sob o parecer: 3.426.366, CAAE: 12433819.0.0000.5505.

A análise dos dados foi primeiramente descritiva com o cálculo de porcentagens (médias e desvios-padrão) e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) para as variáveis qualitativas (ou quantitativas). Estimou-se a adesão à hormonioterapia por meio da escala MMAS-4 com o cálculo da porcentagem (IC95%).

Para avaliar quais variáveis estavam independentemente associadas à adesão da hormonioterapia, utilizaram-se modelos de regressão linear, cuja variável resposta foi o escore total da escala ARMS-12. Inicialmente, ajustaram-se modelos de regressão linear simples (análise bivariada) da variável dependente com cada variável explicativa (covariáveis). A partir dessa análise bivariada, todas as variáveis que apresentaram p-valor menor do que 0,20 (p<0,20) foram incluídas no modelo de regressão

linear múltipla. As variáveis explicativas que não foram significantes nesse modelo múltiplo ($p > 0,05$) foram retiradas uma a uma até que o modelo final ajustado fosse alcançado, no qual permaneceram aquelas que se mostraram estatisticamente correlacionadas com o escore total da escala ARMS-12. A partir do modelo ajustado, testaram-se possíveis interações de segunda ordem entre as variáveis explicativas que permaneceram no ajuste final. As variáveis idade e Morisky permaneceram em todas as etapas da modelagem, incluindo o ajuste final apesar do nível de significância estatística.

A suposição de normalidade dos dados foi avaliada por intermédio de uma análise de resíduos na qual foram construídos o histograma dos resíduos e o *normal probability plot*. Toda análise foi realizada no Stata16®, e foram considerados como significantes os resultados que apresentaram p-valor menor do que 0,05.

RESULTADOS

O presente estudo incluiu 102 mulheres diagnosticadas com câncer de mama receptor hormonal positivo em uso de tamoxifeno ou anastrozol. Entre essas, seis não foram incluídas nas análises por recusarem a assinatura do TCLE e não responderem ao questionário, totalizando 96 mulheres estudadas.

A Tabela 1 descreve as características das mulheres estudadas. Quanto às características sociodemográficas, a média de idade das pacientes foi de 61,5 (59,3-63,7) anos, com maior prevalência de viúvas/solteiras e cerca de 1,6 filhos nascidos vivos. Quanto à escolaridade, houve maior prevalência de mulheres com ensino fundamental completo. A maioria não trabalhava por causa, predominantemente, do câncer de mama, porém 75,0% recebiam receita própria, sendo a maior prevalência de aposentadas por tempo de serviço.

Levando em consideração a hormonioterapia em uso no momento da entrevista, 72,3% estavam em uso de anastrozol e 27,7% de tamoxifeno. Em média, essas mulheres faziam uso de 3,1 medicamentos, incluindo o bloqueador hormonal. Foi observada maior prevalência de mulheres submetidas à cirurgia, à quimioterapia e à radioterapia para o tratamento do câncer.

Verificou-se o uso de sertralina em 4,9% e venlafaxina em 4,9% dessas mulheres. Cerca de 85% delas relataram sentir algum desconforto com o tratamento. Quanto à ocorrência de eventos adversos, houve média de relato de 2,2 eventos, com maior prevalência de dores articulares, seguida de fogachos, alteração no sono e suores noturnos. Quanto ao horário de administração do hormônio, notou-se que houve maior prevalência das mulheres que optara por tomar seu hormônio pela manhã.

Tabela 1. Descrição geral das participantes. Adesão à terapia hormonal adjuvante com tamoxifeno e anastrozol em pacientes do Hospital São Paulo, 2019-2020 (n=96)

Sociodemográficos	% (95% IC)	n
Média de idade, anos (desvio-padrão)	61,5 (59,3-63,7)	96
Estado civil		
Casado/Amasiado	42,7 (33,1-52,9)	41
Viúvo/Solteiro	49,0 (39,0-59,0)	47
Separado/Divorciado	8,3 (4,2-15,9)	8
Número médio de filhos vivos	1,6 (1,5-1,7)	96
Grau de escolaridade		
Fundamental	69,6 (59,9-77,8)	71
Médio ou superior	30,4 (22,2-40,1)	31
Trabalho atual		
Trabalha	39,6 (30,2-49,8)	38
Não trabalha	60,4 (50,2-69,8)	58
Razão não trabalha		
Dispensado	11,8 (6,8-19,7)	58
Doença (câncer de mama)	28,4 (20,4-38,0)	12
Aposentado	2,0 (0,5-7,6)	29
Colocado à disposição	1,0 (0,1-6,8)	3

continua

Tabela 1. continuação

Sociodemográficos	% (95% IC)	n
Receita própria	75,0 (65,3-82,7)	72
Tipo de receita		
Aposentado por tempo	28,4 (20,4-38,0)	30
Aposentado por invalidez	11,8 (6,8-19,7)	29
Pensionista	4,9 (2,0-11,3)	12
Benefício de Prestação Continuada	1,0 (0,1-6,8)	5
Aplicações	1,0 (0,1-6,8)	1
Salário	20,6 (13,8-29,6)	21
Outros	2,9 (1,0-8,8)	4
Tratamento	% (95% IC)	
Terapia hormonal		
Tamoxifeno	27,7 (19,8-37,3)	28
Anastrozol	72,3 (62,6-80,2)	73
Média do número total de medicamentos sem hormonioterapia	2,1 (1,7-2,5)	96
Média do número total de medicamentos com hormonioterapia	3,1 (2,7-3,5)	96
Tratamentos		
Cirurgia	8,8 (4,6-16,2)	6
Radioterapia	5,9 (2,6-12,6)	9
Cirurgia/Radioterapia	27,4 (19,6-37,0)	28
Cirurgia /Quimioterapia	3,9 (1,5-10,1)	4
Cirurgia/Quimioterapia/Medicamentos	3,9 (1,5-10,1)	4
Cirurgia/Quimioterapia/Radioterapia	29,4 (21,3-39,1)	30
Cirurgia/Quimioterapia/Radioterapia/Medicamentos	14,7 (9,0-23,1)	15
Uso de antidepressivos		
Não faz uso	83,3 (74,7-89,4)	85
Fluoxetina	2,9 (0,9-8,8)	3
Carbamazepina	1,0 (0,1-6,8)	1
Amitriptilina	1,0 (0,1-6,8)	1
Bupropiona	1,0 (0,1-6,8)	1
Gabapentina	1,0 (0,1-6,8)	1
Sertralina	4,9 (2,0-11,3)	5
Venlafaxina	4,9 (2,0-11,3)	5
Desconforto	84,4 (75,5-90,4)	96
Total de razões adversas (média)	2,2 (1,8-2,6)	96
Reações adversas		
Fogachos	42,2 (32,9-52,0)	43
Suores noturnos	29,4 (21,3-39,1)	30
Problemas emocionais	23,5 (16,2-32,8)	24
Alteração do sono	31,4 (23,0-41,1)	32
Ganho de peso	29,4 (21,3-39,1)	30
Perda da libido	13,7 (8,2-22,0)	14
Dores articulares	55,9 (46,0-65,3)	57
Outros eventos	39,2 (30,1-49,1)	40

continua

Tabela 1. continuação

Tratamento	% (95% IC)	
Horário de administração		
Manhã	43,2 (33,5-53,4)	41
Tarde	7,3 (3,5-14,8)	7
Noite	29,5 (21,1-39,5)	28
Sem horário	20,0 (13,1-29,4)	19
Acessibilidade		
Distância da moradia dificulta o acesso ao tratamento?		
Não	7,3 (3,5-14,6)	7
Sim	92,7 (85,4-96,5)	89
Conseguiu os medicamentos do tratamento?		
Sim, todos	70,8 (6,9-79,1)	68
Alguns sim, outros não	26,5 (18,7-36,0)	13
Não conseguiu	15,6 (9,6-24,4)	15
Motivos		
Não estavam disponíveis no SUS	26,5(18,7-36,0)	74
Precisou pagar	33,3(24,5-43,4)	28
Quem pagou		
Própria paciente	23,5 (16,2-32,8)	71
Própria paciente/outro	2,9 (0,9-8,8)	27
Outra pessoa	3,9 (1,5-10,1)	4
Características de saúde		
Autopercepção de saúde		
Muito boa	11,5 (6,4-19,6)	11
Boa	39,6 (30,2-49,8)	38
Regular	41,7 (32,1-51,9)	40
Ruim	6,2 (2,8-13,3)	6
Muito ruim	1,0 (0,1-7,2)	1
Único câncer	84,4 (75,5-90,4)	81
Uso de álcool		
Não	77,1 (67,5-84,5)	74
Sim	22,9 (15,5-32,5)	22
Tabagismo		
Não fumante	62,5 (52,3-71,7)	60
Ex-fumante	33,3 (24,5-43,4)	32
Fumante	4,2 (1,5-10,7)	4

Legendas: SUS = Sistema Único de Saúde; IC = Intervalo de confiança.

Houve maior prevalência de mulheres que conseguiram retirar todos os seus medicamentos pelo SUS, incluindo o tamoxifeno e anastrozol, porém, entre as que não tiveram acesso, 26,5% alegaram não estarem disponíveis no SUS no momento da retirada. Quanto à percepção da saúde, observou-se maior prevalência de mulheres que consideraram sua saúde regular. Entre as 96 pacientes,

84,4% foram não reincidentes ou não tiveram outro tipo de câncer. Quanto ao consumo de cigarros e à ingestão de álcool, a maior prevalência foi de mulheres que nunca fumaram e não ingeriam nenhum tipo de bebida alcoólica (Tabela 1).

A Tabela 2 apresenta o resultado da análise bivariada e, com base nesses resultados, selecionaram-se as variáveis

que apresentaram valor de $p < 0,20$ para o ajuste do modelo múltiplo. Após o ajuste, verificou-se que as variáveis que se mostraram independentemente associadas com a escala ARMS foram hormônio atual ($p=0,034$), perda de libido ($p=0,006$), escala Morisky ($p < 0,001$) e a interação entre hormônio atual e libido ($p=0,036$).

Com base nesse ajuste, verificou-se que, pela escala MMAS-4, as mulheres em uso de tamoxifeno com perda de libido apresentaram um decréscimo médio de 2,95 pontos na escala ARMS, quando comparadas com aquelas em uso de tamoxifeno e que não apresentaram perda de libido (IC95%: -5,04; -0,86; $p=0,006$). Mulheres em uso de anastrozol com perda de libido apresentaram um decréscimo médio de 1,42 pontos na escala ARMS, quando comparadas com aquelas em uso de anastrozol e que não apresentaram perda de libido (IC95%: -2,90; 0,05; $p=0,058$).

Ao comparar o uso de anastrozol com o de tamoxifeno, entre as mulheres sem perda de libido, observou-se um decréscimo médio de 1,09 pontos na escala ARMS (IC95%: -2,10; -0,09; $p=0,034$). Já no uso de anastrozol com uso de tamoxifeno, entre as mulheres com perda de libido, não houve diferença significativa na escala ARMS ($p=0,184$).

DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo demonstraram que as mulheres estudadas apresentavam idade média de 61,5 anos, com maior prevalência de viúvas ou solteiras, que não trabalhavam e recebiam receita própria de aposentadoria. Quanto à terapia hormonal oral, verificou-se maior prevalência de mulheres que estavam em uso do anastrozol (72,3%). A maioria das entrevistadas relatou ter

Tabela 2. Coeficientes de análise univariada de regressão linear, segundo média ARMS. Adesão à terapia hormonal adjuvante com tamoxifeno e anastrozol em pacientes do Hospital São Paulo, 2019-2020 ($n=96$)

	ARMS				
	Coeficiente	95% IC		p-valor	
Anastrozol vs tamoxifeno	-1,02	-2,18	0,15	0,086	
Desconforto	-0,48	-1,90	0,94	0,504	
Suores noturnos	0,68	-0,42	1,79	0,222	
Perda da libido	-1,16	-1,62	0,28	0,113	
Alteração no sono	-0,31	-1,14	0,78	0,574	
Problemas emocionais	-0,73	-1,92	0,45	0,222	
Ganho de peso	0,93	-0,17	2,03	0,097	
Dores articulares	0,30	-0,74	1,36	0,562	
Outros eventos	-0,43	-1,48	0,61	0,415	
Fogachos	1,01	-0,01	2,03	0,051	
Idade, anos	0,037	-0,08	0,01	0,125	
Horário	1,15	-0,13	2,44	0,078	
Autopercepção da saúde	-0,11	-1,14	0,93	0,838	
Escolaridade	-0,89	-1,19	0,20	0,109	
Arranjo familiar	-1,19	-2,53	0,13	0,078	
Número de filhos nascidos vivos	-1,03	-2,07	0,01	0,051	
Trabalho atual	1,03	-0,01	2,07	0,051	
Receita própria	0,23	-0,96	1,43	0,696	
Álcool	0,62	-0,60	1,85	0,315	
Tabaco	-0,72	-1,78	0,33	0,177	
Morisky					
	Média adesão	1,44	0,63	2,26	0,001
	Baixa adesão	8,13	6,09	10,17	<0,001

Legendas: ARMS = *Adherence to Refills and Medications Scale*; IC = Intervalo de confiança.

estabelecido um horário e um período fixo para tomar seu medicamento oral, porém identificou-se que 20,0% delas não ingerem o medicamento em um horário fixo. Houve maior prevalência de mulheres submetidas previamente à cirurgia, à quimioterapia e à radioterapia sequenciais. Um total de 84,4% das participantes relatou sentir desconfortos associados ao tratamento.

Quanto à adesão ao tratamento de acordo com a escala de ARMS-12, observou-se maior adesão no grupo de mulheres em uso de anastrozol quando comparado ao tamoxifeno. Diversos estudos demonstraram que os usuários do tamoxifeno eram mais propensos à não adesão do que aqueles que tomavam inibidores da aromatase, o que poderia ser atribuído às diferenças nos perfis de efeitos colaterais desses agentes^{14,21}.

Verificou-se que mulheres com idade de até 60 anos tiveram uma diminuição na adesão, quando comparadas às mulheres com idade acima dos 60 anos, o que corrobora o estudo de Paranjpe et al.²², que relataram que a adesão pode aumentar com a idade (51-69 anos). As participantes que relataram ser viúvas ou solteiras tiveram menor taxa de adesão ao tratamento, de acordo com a escala ARMS-12, com tamoxifeno, quando comparadas às mulheres casadas ou acompanhadas, em razão da ideia de que o apoio social colabora para maior adesão à hormonioterapia, uma vez que o companheiro apresenta papel fundamental em apoiar a mulher no momento do diagnóstico e no tratamento da doença, corroborando os dados registrados em diversos estudos²²⁻²⁵. Para as entrevistadas, o local de moradia foi um problema para retirada do medicamento. Neste estudo, pacientes que moravam na Grande São Paulo apresentaram menor adesão ao tamoxifeno. Na pesquisa de Blanchette et al.²⁶, houve variação das altas taxas de adesão (de 53% a 77%) dependendo da localidade geográfica onde a paciente vive no Canadá, conforme verificado também no presente estudo.

Em mulheres que declararam não tomar o medicamento no mesmo horário, observou-se diminuição da adesão, razão esta que pode ser apontada como barreira para tomada dos medicamentos, por conta do descuido quanto ao horário^{9,15}. Quando as pacientes tomam a medicação no mesmo horário do dia, cria-se um elo entre a medicação e uma atividade diária fixa²³, corroborando o resultado deste estudo, cujas mulheres que alegaram ter uma rotina com o horário da administração do hormônio apresentaram melhor adesão. Quanto aos eventos adversos, houve uma diminuição da adesão em mulheres que relataram eventos adversos, tais como fôlego, suor noturno, ganho de peso e dores articulares. Essa diminuição ocorre, muitas vezes, pelo fato de esses eventos limitarem a qualidade de vida dessas mulheres²⁷. Esse achado foi evidenciado em diversos outros estudos, assinalando que a maioria das mulheres

não aderentes em uso de hormonioterapia relatou sentir pelo menos um desses eventos adversos^{21,22,25,28,29-33}. As mulheres que foram submetidas a um maior número de tratamentos prévios à hormonioterapia com tamoxifeno apresentaram diminuição na taxa de adesão.

Um fator que pode ser apontado como limitação deste estudo é a maior proporção de mulheres que estavam em uso do anastrozol no momento da entrevista, quando comparado ao uso de tamoxifeno. Outro fator limitante é o tamanho da amostra. O método utilizado para medir a adesão foi o autorrelato, que pode ter superestimado as taxas de adesão em virtude do viés de memória ou pelo fato de as mulheres entrevistadas fornecerem respostas socialmente desejáveis.

CONCLUSÃO

A adesão à terapia endócrina oral é um fator importante para melhorar os resultados do tratamento do câncer de mama. A intensidade dos eventos adversos associados ao tamoxifeno foi um dos fatores associados à não adesão quando comparado ao anastrozol, corroborando outros estudos. A escala ARMS-12 parece ser uma ferramenta interessante para a avaliação da adesão à hormonioterapia. Os resultados deste estudo podem auxiliar os profissionais de saúde no entendimento dos motivos pelos quais as pacientes com câncer de mama em uso de hormonioterapia nem sempre aderem ao tratamento, podendo facilitar a elaboração de intervenções.

CONTRIBUIÇÕES

Todos os autores contribuíram na concepção e/ou no planejamento do estudo; na obtenção, análise e interpretação dos dados; na redação e revisão crítica; e aprovaram a versão final a ser publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2019 [acesso 2020 abr 10]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>

2. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *JAMA*. 2019;321(3):288-300. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>
3. Hagen KB, Aas T, Kavaløy JT et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a 5-year prospective study. *Breast*. 2019;44:52-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.01.003>
4. Cheung WY, Lai EC, Ruan JY, et al. Comparative adherence to oral hormonal agents in older women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152(2):419-27. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3455-7>
5. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra050100>
6. Nguyen TM, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(3):427-45. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.12194>
7. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, et al. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jul;134(2):459-78. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2114-5>
8. Xu S, Yang Y, Tao W, et al. Tamoxifen adherence and its relationship to mortality in 116 men with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(2):495-502. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2286-z>
9. Stahlschmidt R, Ferracini AC, Souza CM, et al. Adherence and quality of life in women with breast cancer being treated with oral hormone therapy. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3799-3804. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04671-x>
10. Gökdoğan F, Kes D. Validity and reliability of the Turkish adherence to refills and medications scale. *Int J Nurs Pract*. 2017;23(5). doi: <https://doi.org/10.1111/ijn.12566>
11. Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:217047. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/217047>
12. Pourcelot C, Orillard E, Nallet G, et al. Adjuvant hormonal therapy for early breast cancer: an epidemiologic study of medication adherence. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;169(1):153-62. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4676-3>
13. Birand N, Boşnak AS, Diker Ö, et al. The role of the pharmacist in improving medication beliefs and adherence in cancer patients. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(8):1916-26. doi: <https://doi.org/10.1177/1078155219831377>
14. Ali EE, Cheung KL, Lee CP, et al. Prevalence and determinants of adherence to oral adjuvant endocrine therapy among breast cancer patients in Singapore. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2017;4(4):283-9. doi: <https://doi.org/10.4103/2347-5625.212864>
15. Marques PAC, Pierin AMG. Fatores que influenciam a adesão de pacientes com câncer à terapia antineoplásica oral. *Acta Paul Enferm*. 2008;21(2):323-9. doi: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002008000200015>
16. Aguiar KS. Validação de uma versão em português do instrumento Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) para avaliação de adesão ao tratamento com antineoplásicos orais [dissertação na Internet]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2019 [acesso 2021 jan 12]. Disponível em: <https://hdl.handle.net/1884/60845>
17. Lebrão ML, Laurenti R. Saúde, bem-estar e envelhecimento: o estudo SABE no município de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol*. 2005;8(2):127-41. doi: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2005000200005>
18. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74. doi: <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>
19. Kripalani S, Risser J, Gatti ME, et al. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Health*. 2009;12(1):118-23. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00400.x>
20. Park HY, Seo SA, Yoo H, et al. Medication adherence and beliefs about medication in elderly patients living alone with chronic diseases. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:175-81. doi: <https://doi.org/10.2147/PPA.S151263>
21. Sestak I, Smith SG, Howell A, et al. Early participant-reported symptoms as predictors of adherence to anastrozole in the International Breast Cancer Intervention Studies II. *Ann Oncol*. 2018;29(2):504-9. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx713>
22. Paranjpe R, John G, Trivedi M, et al. Identifying adherence barriers to oral endocrine therapy among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(2):297-305. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-05073-z>
23. Mohamed KEH, Elamin A. Adherence to endocrine therapy and its relation to disease-free survival among breast cancer patients visiting an out-patient clinic at Khartoum Oncology Hospital, Sudan. *J Eval Clin Pract*. 2020;26(6):1731-43. doi: <https://doi.org/10.1111/jep.13373>
24. Wulaningsih W, Garmo H, Ahlgren J, et al. Determinants of non-adherence to adjuvant endocrine treatment in women with breast cancer: the role of comorbidity. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;172(1):167-77. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4890-z>
25. Leite FMC, Bubach S, Amorim MHC, et al. Mulheres com diagnóstico de câncer de mama em tratamento com tamoxifeno: perfil sociodemográfico e clínico. *Rev Bras Cancerol*. 2011;57(1):15-1. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2011v57n1.680>

26. Blanchette PS, Lam M, Richard L, et al. Factors associated with endocrine therapy adherence among post-menopausal women treated for early-stage breast cancer in Ontario, Canada. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;179(1):217-27. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05430-6>
27. Tenti S, Correale P, Chelleschi S, et al. Aromatase inhibitors-induced musculoskeletal disorders: current knowledge on clinical and molecular aspects. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5625. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21165625>
28. Berkowitz MJ, Thompson CK, Zibecchi LT, et al. How patients experience endocrine therapy for breast cancer: an online survey of side effects, adherence, and medical team support. *J Cancer Surviv.* 2021;15(1):29-39. doi: <https://doi.org/10.1007/s11764-020-00908-5>
29. Verbrugghe M, Verhaeghe S, Decoene E, et al. Factors influencing the process of medication (non-)adherence and (non-)persistence in breast cancer patients with adjuvant antihormonal therapy: a qualitative study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017;26(2). doi: <https://doi.org/10.1111/ecc.12339>
30. Milata JL, Otte JL, Carpenter JS. Oral endocrine therapy nonadherence, adverse effects, decisional support, and decisional needs in women with breast cancer. *Cancer Nurs.* 2018;41(1):E9-E18. doi: <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000430>
31. Chlebowski RT, Geller ML. Adherence to endocrine therapy for breast cancer. *Oncology.* 2006;71(1-2):1-9. doi: <https://doi.org/10.1159/000100444>
32. Banning M. Adherence to adjuvant therapy in post-menopausal breast cancer patients: a review. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2012;21(1):10-9. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2011.01295.x>
33. Grunfeld EA, Hunter MS, Sikka P, et al. Adherence beliefs among breast cancer patients taking tamoxifen. *Patient Educ Couns.* 2005;59(1):97-102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pec.2004.10.005>

Recebido em 5/5/2021
Aprovado em 13/8/2021