

# Predictores de la No Adherencia y la No Persistencia de la Terapia Hormonal Adyuvante en Mujeres con Cáncer de Mama: Revisión Sistemática de la Literatura

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2025v71n4.5090ES>

*Preditores para Não Adesão e Não Persistência à Terapia Hormonal Adjuvante em Mulheres com Câncer de Mama: Revisão Sistemática da Literatura*

Predictors for Non-Adherence and Non-Persistence to Adjuvant Hormone Therapy in Women with Breast Cancer: Literature Systematic Review

Fernanda Venâncio Soares de Sousa<sup>1</sup>; Anna Paula de Sá Borges<sup>2</sup>; Maria Ângela Ribeiro<sup>3</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** La terapia hormonal adyuvante reduce la recurrencia de la enfermedad y la mortalidad en mujeres con cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Sin embargo, muchos estudios sugieren que el tratamiento del cáncer de mama con terapia endocrina se ve comprometido por no adherencia y no persistencia. **Objetivo:** Identificar los predictores de baja adherencia y/o no persistencia que perjudican los buenos resultados del tratamiento con endocrinoterapia en pacientes con cáncer de mama. **Método:** Revisión Sistemática de la Literatura realizada en MEDLINE/PubMed, Embase y Scopus. Los estudios elegibles para esta revisión se seleccionaron mediante la aplicación Rayyan QCRI, se analizaron y clasificaron de acuerdo con la jerarquía de niveles de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluations* (GRADE), y se calculó la confiabilidad entre evaluadores (coeficiente Kappa). La obra fue archivada en el Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO) y publicada con el número CRD42021212788. **Resultados:** Se identificaron predictores en 21 artículos con metodología cuantitativa. Estos predictores se agruparon en siete categorías de la siguiente manera: reacciones adversas, tipos de medicamentos, duración del tratamiento, factores psicológicos, ubicación geográfica, polifarmacia/comorbilidades y aspectos relacionados con el seguimiento por el equipo multidisciplinario, considerados responsables de la no adherencia y/o no persistencia a la terapia endocrina. **Conclusión:** Los predictores de reacciones adversas, el uso de tamoxifeno y la duración prolongada del tratamiento se asociaron con la falta de adherencia y la falta de persistencia a la terapia hormonal para el cáncer de mama. **Palabras clave:** Neoplasias de la Mama/terapia; Cumplimiento y Adherencia al Tratamiento; Tamoxifeno; Inhibidores de la Aromatasa.

## RESUMO

**Introdução:** A terapia hormonal adjuvante em mulheres com câncer de mama receptor hormonal positivo reduz a recorrência da doença e a mortalidade. No entanto, muitos estudos sugerem que o tratamento para o câncer de mama com terapia endócrina é comprometido pela não adesão e não persistência. **Objetivo:** Identificar os preditores de não adesão e/ou não persistência que prejudicam os bons resultados do tratamento com terapia endócrina em pacientes com câncer de mama. **Método:** Revisão sistemática da literatura realizada por meio do MEDLINE/PubMed, Embase e Scopus. Os estudos elegíveis para esta revisão foram selecionados por meio do aplicativo Rayyan QCRI, analisados e classificados segundo a hierarquia dos níveis de evidência *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) e a confiabilidade entre os examinadores (coeficiente Kappa). O trabalho foi protocolado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) e publicado sob n.º CRD42021212788. **Resultados:** Foram identificados preditores em 21 artigos, com metodologia quantitativa. Esses preditores foram agrupados em sete categorias da seguinte forma: reações adversas, tipo de medicamento, tempo de tratamento, fatores psicológicos, localização geográfica, polifarmácia/comorbidades, aspectos relacionados ao acompanhamento da equipe multiprofissional, considerados responsáveis por não adesão e/ou não persistência à terapia endócrina. **Conclusão:** Os preditores reações adversas, o uso do tamoxifeno e o longo tempo de tratamento estiveram associados à não adesão e à não persistência à terapia endócrina do câncer de mama. **Palavras-chave:** Neoplasias da Mama/terapia; Cooperação e Adesão ao Tratamento; Tamoxifeno; Inibidores de Aromatase.

## ABSTRACT

**Introduction:** Adjuvant hormone therapy reduces disease recurrence and mortality in women with hormone receptor-positive breast cancer. However, many studies suggest that breast cancer treatment with endocrine therapy is compromised by non-adherence and non-persistence. **Objective:** To identify the predictors of non-adherence and/or non-persistence that impair the good results of treatment with endocrine therapy in breast cancer patients. **Method:** Systematic Literature Review performed using MEDLINE/PubMed, Embase, and Scopus. Eligible studies for this review were selected using the Rayyan QCRI application, analyzed, and classified according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluations (GRADE) hierarchy of levels of evidence, and inter-rater reliability (Kappa coefficient) was calculated. The study was filed in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) and published under number CRD42021212788. **Results:** Predictors were identified in 21 articles with quantitative methodology. These predictors were grouped into seven categories as follows: adverse reactions, types of medications, duration of treatment, psychological factors, geographic location, polypharmacy/comorbidities and aspects related to monitoring by the multidisciplinary team, considered responsible for non-adherence and/or non-persistence with endocrine therapy. **Conclusion:** The predictors of adverse reactions, tamoxifen use, and long treatment duration were associated with non-adherence and non-persistence to endocrine therapy for breast cancer. **Key words:** Breast Neoplasms/therapy; Treatment Adherence and Compliance; Tamoxifen; Aromatase Inhibitors.

<sup>1</sup>Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Faculdade de Medicina, Programa de Residência em Área Profissional da Saúde (PRAPS). Uberlândia (MG), Brasil. E-mail: fvenancio2002@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-1934-1254>

<sup>2</sup>Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto (SP), Brasil. Universidade Estadual de Goiás (UEG), Instituto de Ciências da Saúde e Biológicas, Curso de Farmácia. Itumbiara (GO), Brasil. E-mail: [anna.borges@ueg.br](mailto:anna.borges@ueg.br). Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-0668-1957>

<sup>3</sup>Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica. Belo Horizonte (MG), Brasil. UFU, Hospital de Clínicas, Unidade de Farmácia Clínica e Dispensação Farmacêutica, Ebserh. Uberlândia (MG), Brasil. E-mail: [maria.ribeiro.9@ebserh.gov.br](mailto:maria.ribeiro.9@ebserh.gov.br). Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-1522-4299>

**Dirección para correspondencia:** Anna Paula de Sá Borges. Rua Ronan Manoel Pereira Floriano Peixoto, 792, Apto. 101 – Segismundo Pereira. Uberlândia (MG), Brasil. CEP 38408-274. E-mail: [anna.borges@ueg.br](mailto:anna.borges@ueg.br)



## INTRODUÇÃO

El cáncer de mama es la neoplasia con mayor incidencia y mortalidad en la población femenina en el mundo<sup>1,2</sup>. Se estima que, para cada año del trienio 2023-2025 en el Brasil, ocurran 73 610 casos nuevos, una tasa de incidencia de 41,89 casos por cada 100 000 mujeres<sup>3</sup>. Vale mencionar que aproximadamente tres cuartos de los cánceres de mama son positivos para receptores hormonales y son tratables con terapia endocrina<sup>4</sup>.

La terapia endocrina del cáncer de mama es un tratamiento que suprime la producción hormonal o que interfiere en la señalización del receptor de hormonas para prevenir el crecimiento del tumor, y puede ser usada por hasta diez años después del diagnóstico. Los tratamientos hormonales endocrinos adyuvantes más comunes para mujeres con cáncer de mama receptor hormonal positivo comprenden el tamoxifeno y los inhibidores de la aromataza (IA)<sup>5</sup>. El tamoxifeno tiene la acción de bloquear la señalización por medio del receptor de estrógeno. Por otro lado, los inhibidores de aromataza bloquean la síntesis de estrógeno, siendo los medicamentos de uso común el anastrozol, exemestano y letrozol de tercera generación<sup>6</sup>.

La terapia endocrina aumenta la sobrevida global de las pacientes, y está asociada a la reducción del riesgo de recurrencia del cáncer de mama y de la mortalidad<sup>5,7</sup>. Además, por ser administrada por vía oral, facilita el tratamiento, puesto que esta vía no es invasiva, no requiere técnicas estériles de administración ni la presencia del profesional de salud. Por otro lado, debido a que el tratamiento queda condicionado solo a la paciente, hay una gran preocupación con la no adherencia y la no persistencia al tratamiento<sup>8</sup>. Vale mencionar que la no adherencia al tratamiento sucede cuando un paciente no toma el medicamento conforme con lo prescrito durante el período de tratamiento, mientras que la no persistencia ocurre cuando un paciente interrumpe el tratamiento continuamente por un período prolongado de tiempo<sup>9</sup>.

De acuerdo con Teixeira et al.<sup>8</sup>, existen aspectos relacionados con el paciente y la terapia que pueden interferir en la no adherencia y no persistencia al tratamiento oral del cáncer de mama. Entre los aspectos relacionados con el paciente, se citan edad, debilidades cognitivas, grado de educación, relación con el profesional de salud, complejidad del tratamiento, olvido, dificultades de locomoción, factores emocionales como depresión y ansiedad, falta de información sobre la enfermedad y el horario de uso del medicamento. En cuanto a los aspectos referentes al medicamento, pueden citarse las reacciones adversas, las interacciones medicamentosas, las interacciones con alimentos, la sobredosis, la variación en la absorción del medicamento y la polifarmacia.

Las tasas de no adherencia y la no persistencia a la terapia endocrina adyuvante presentan variaciones entre los estudios que van del 16,0% al 50,5%<sup>10-14</sup>. Yussof et al.<sup>11</sup> mostraron que la adherencia a la terapia endocrina adyuvante se reduce del primero al quinto año de tratamiento, y, en el quinto año, en promedio, un tercio de los pacientes no se adhiere al tratamiento. Pistilli et al.<sup>12</sup> y Collin et al.<sup>13</sup> asociaron la no adherencia y la no persistencia a la terapia endocrina adyuvante a una mayor recurrencia y mortalidad de la enfermedad. Vale mencionar que estos hallazgos presentan relevancia social, clínica y económica, puesto que aumentan la recidiva de la enfermedad, la mortalidad de las mujeres y recarga al sistema de salud.

Por lo tanto, con la intención de orientar futuras investigaciones, políticas en salud y servicios clínicos, el objetivo de esta revisión es identificar los predictores de no adherencia y/o no persistencia que perjudican los buenos resultados del tratamiento con terapia endocrina en pacientes con cáncer de mama.

## MÉTODO

Revisión sistemática previamente ingresada en el *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO<sup>15</sup>), publicada con n.º CRD42021212788 y elaborada de acuerdo con la estrategia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalysis* (PRISMA)<sup>16</sup> de 2017 a 2022.

Para la conducción de esta revisión sistemática, se siguieron ocho etapas: 1 – definición de la pregunta de investigación, con la población y la intervención deseada detallada; 2 – identificación de las bases de datos, de los descriptores y de las palabras clave; 3 – elaboración de las estrategias de búsqueda para cada medicamento correspondiente a la terapia endocrina (tamoxifeno, anastrozol, letrozol y exemestano); 4 – establecimiento de criterios de inclusión y exclusión; 5 – búsqueda en las bases de datos; 6 – comparación de las búsquedas de los examinadores y definición de la selección inicial de los estudios; 7 – aplicación de los criterios de inclusión y justificación de las exclusiones de todos los estudios excluidos de la revisión; 8 – elaboración del texto del artículo sintetizando las informaciones puestas a disposición por los artículos incluidos en la revisión, y presentación de la conclusión, que informa las evidencias relacionadas con el objetivo de la investigación.

La pregunta de investigación fue definida mediante la estrategia *patient-intervention-comparison-outcomes-studies* (PICOS) con los siguientes elementos: el acrónimo P se refirió a la población (mujeres en uso de terapia hormonal para el cáncer de mama); el I a la intervención

(evaluación de la adherencia y de la persistencia durante la terapia endocrina); el C se relaciona con la comparación (evaluación de la adherencia entre diferentes características clínicas y sociales de estas pacientes); O (*outcome* = resultado): identificación de predictores de no adherencia y no persistencia. S (*study*): estudios de ensayo clínico aleatorizado, ensayo clínico sin aleatorización, estudio de cohorte, estudio cohorte retrospectivo, estudio transversal, estudio de cohorte prospectivo, estudio observacional y estudio de caso control.

De esta forma, se estructuró la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los predictores de no adherencia y/o no persistencia a la terapia endocrina disponibles en la literatura? Las bases MEDLINE/PubMed, Embase y Scopus fueron definidas como fuentes de datos.

La búsqueda se realizó usando los parámetros descritos en los criterios de elegibilidad, en las bases anteriormente citadas, variando descriptores Mesh/DeCs y operadores booleanos con la ayuda de tres estrategias de investigación conforme se describen a continuación: **estrategia de investigación 1:** “breast neoplasms” AND “Medication Adherence” AND “Endocrine Therapy” OR Tamoxifen. **Estrategia de investigación 2:** “breast neoplasms” AND “Medication Adherence” AND “Endocrine Therapy” OR Anastrozole. **Estrategia de investigación 3:** “breast neoplasms” AND “Medication Adherence” AND “Endocrine Therapy” AND “medication therapy management” OR “Comprehensive Medication Management” OR tamoxifen OR anastrozole. Todas las estrategias de búsqueda fueron aplicadas en todas las bases de datos.

Para la selección de los artículos, se incluyeron estudios cuantitativos en el período de 2017 a 2022 que reclutaron a mujeres con 18 años o más, con prescripción de terapia endocrina para tratamiento de cáncer de mama, que trataban sobre adherencia o persistencia al tratamiento. Fueron excluidos los artículos que evaluaron la terapia endocrina como prevención del cáncer de mama, estudios direccionados a triaje o diagnóstico, o sea, que no tenía relación con el objetivo de la investigación, anales de congresos, solo resúmenes, revisiones, artículos con versión texto completo no disponible y proyectos.

Todos los artículos encontrados en la búsqueda inicial fueron analizados por dos investigadores, de forma independiente, entrenados para evaluar títulos y resúmenes, a través de la aplicación *Rayyan Qatar Computing Research Institute* (Rayyan QCRI)<sup>17</sup> entre el 4 de agosto y el 3 de septiembre de 2022.

El Rayyan QCRI ayuda a los autores de revisiones sistemáticas a realizar su trabajo de manera rápida y fácil, permitiendo la exportación de los estudios de una base de datos determinada hacia el programa y la exposición

de títulos y resúmenes, con el cegado del investigador auxiliar, lo que garantiza veracidad en la selección de las informaciones, esmero y precisión metodológica<sup>17</sup>.

Los estudios que presentaron divergencia fueron enviados hacia un tercer investigador, responsable por tomar la decisión de inclusión o exclusión. Posteriormente, se realizó un análisis crítico del íntegro de los artículos.

La recopilación de datos se realizó usando un formulario electrónico elaborado para este fin, conteniendo las siguientes variables: autores, año de publicación, país de origen, diseño del estudio, muestra y calidad de la evidencia. Los estudios fueron analizados y clasificados, según la jerarquía de los niveles de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluations* (GRADE)<sup>18</sup>: 1 – Evidencia alta: ensayos clínicos bien delineados, con muestra representativa. Hay fuerte confianza de que el verdadero efecto esté próximo de aquel estimado. 2 – Evidencia moderada: estudios observacionales bien delineados, con hallazgos consistentes. Hay confianza moderada en el efecto estimado. 3 – Evidencia baja: ensayos clínicos con limitaciones moderadas. La confianza en el efecto es limitada<sup>18</sup>.

La confiabilidad entre los examinadores fue medida con la función kappa<sup>19</sup>. Los cálculos resultaron en un valor de Kappa de 0,8 considerado excelente.

## RESULTADOS

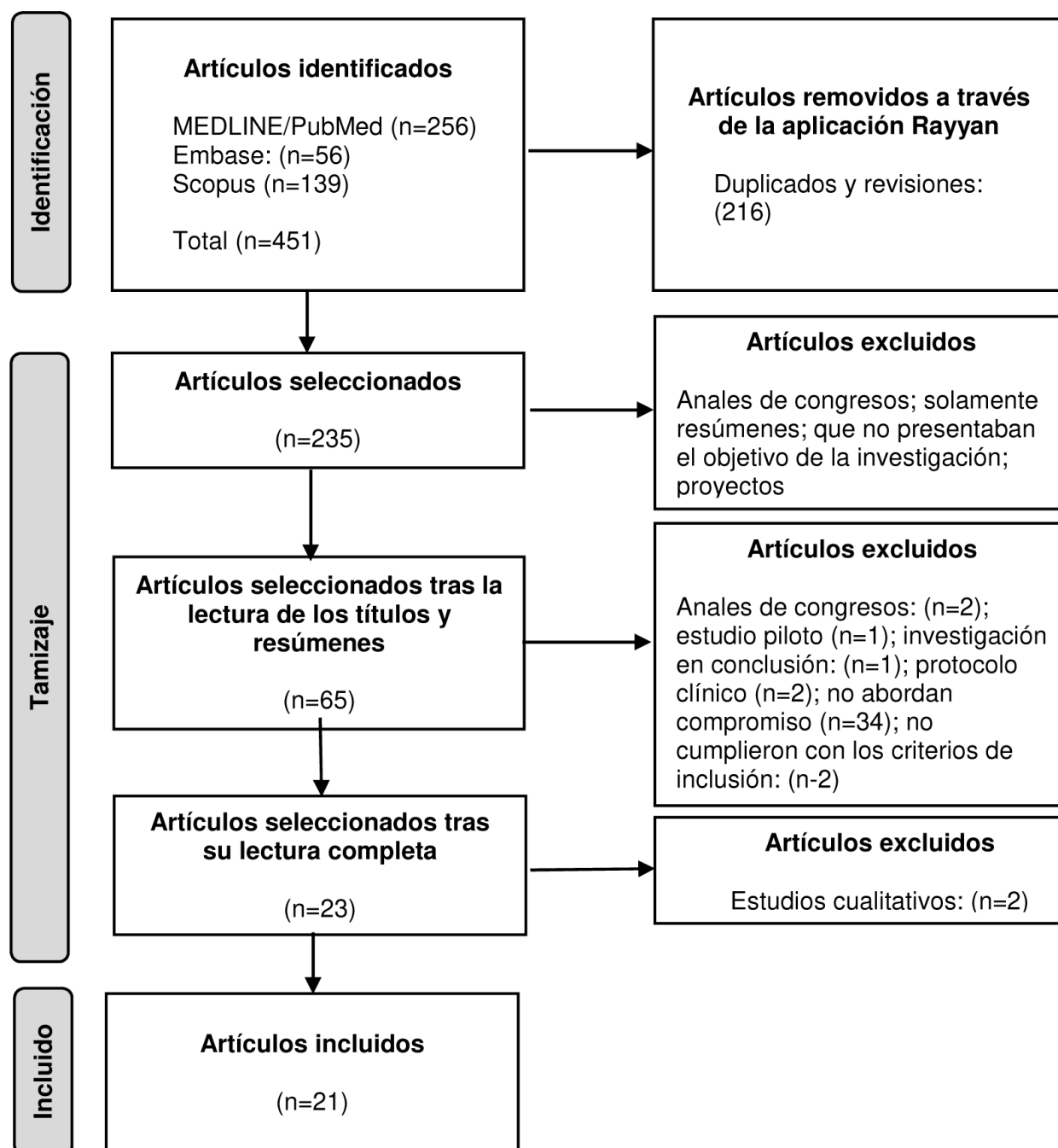
Se encontraron en total 451 artículos en las bases de datos seleccionadas, siendo 216 removidos en la fase de identificación de la selección. En la fase de tamizaje, 214 no cumplieron con los criterios de inclusión, resultando en una muestra con 21 artículos (Figura 1).

De los 21 estudios seleccionados, tres (14,3%) presentaron alta calidad de evidencia; ocho (38,1%) moderada; y diez (47,6%) baja. En el Cuadro 1<sup>20-40</sup> se presentan los artículos seleccionados, enfatizando los autores, método utilizado, el número de la muestra, el país de origen y el nivel de evidencia científica.

En el Cuadro 2<sup>20-40</sup> es posible observar, entre los estudios analizados, cuáles fueron los métodos de evaluación de adherencia y los predictores de no adherencia y no persistencia a la terapia medicamentosa.

Para evaluar las causas de no adherencia y no persistencia, diez (47,61%)<sup>28,29,31,34-40</sup> estudios presentaron como principal método la cuantificación de suplemento diario, tasa de posesión y dispensación, y nueve (42,85%), herramientas de autoinformado<sup>20-22,26,27,32,33</sup>. Otros dos estudios<sup>23,25</sup> utilizaron parámetros laboratoriales y ambulatorios, siendo las herramientas de uno de los estudios la dosificación serológica<sup>23</sup>, y del otro, la evaluación ambulatoria de parámetro del sueño<sup>25</sup>.





**Figura 1.** Flujograma con base en estrategia de base de estudios, para la selección de los artículos, de acuerdo con el modelo PRISMA 2020  
**Fuente:** Adaptado de PRISMA 2020<sup>16</sup>.

Para la identificación del suplemento diario, tasa de posesión de medicamentos y dispensación, las principales fuentes de datos utilizadas fueron número de prescripciones y suministro total de medicamentos por período de terapia. Entre los estudios de autoinforme, los principales instrumentos utilizados fueron la subescala endocrina de la evaluación funcional de la terapia del cáncer (FACTES), presente en cuatro (44,44%)<sup>23,26,27,33</sup>, el cuestionario de creencias sobre medicina (BMQ) en tres (33,3%)<sup>22,32,33</sup> y en dos (22,2%) el Morisky de ocho ítems,

escala de adherencia a la medicación (MMAS-8)<sup>24,30</sup>. Vale destacar que ocho (38,1%)<sup>20,22-24,26,27,32,33</sup> de los 21 artículos utilizaron más de una herramienta para identificar las causas de no adherencia y no persistencia.

En lo que respecta a los principales factores relacionados con la no adherencia y no persistencia a la terapia medicamentosa, estos fueron agrupados en siete categorías: 1 – reacciones adversas (n=8), 2 – tipo de medicamento (n=3), 3 – tiempo de tratamiento (n=3), 4 – factores psicológicos (n=2), 5 – localización geográfica (n=3), 6 – polifarmacia/comorbilidades

Cuadro 1. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática

<b>Autores</b>	<b>Diseño</b>	<b>N</b>	<b>País</b>	<b>Calidad de la evidencia</b>
Conejo et al. <sup>20</sup>	Ensayo clínico aleatorizado	40	España	Alta
Berkowitz et al. <sup>21</sup>	Estudio de cohorte	2353	EE.UU.	Moderada
Sheppard et al. <sup>22</sup>	Estudio prospectivo	570	EE.UU.	Moderada
Helland et al. <sup>23</sup>	Estudio prospectivo	220	Noruega	Moderada
Hagen et al. <sup>24</sup>	Estudio prospectivo	138	Noruega	Moderada
Bhave et al. <sup>25</sup>	Ensayo clínico	49	EE.UU.	Alta
Smith et al. <sup>26</sup>	Estudio de cohorte prospectivo	321	EE.UU.	Moderada
Wagner et al. <sup>27</sup>	Ensayo clínico aleatorizado	686	EE.UU.	Alta
Hwang et al. <sup>28</sup>	Estudio retrospectivo	338	EE.UU.	Baja
Cavazza et al. <sup>29</sup>	Estudio retrospectivo	40 455	Italia	Baja
Xu et al. <sup>30</sup>	Estudio transversal	760	China	Baja
Haskins et al. <sup>31</sup>	Estudio de cohorte	21 894	EE.UU.	Moderada
Salgado et al. <sup>32</sup>	Estudio transversal	279	EE.UU.	Baja
Sutton et al. <sup>33</sup>	Estudio de cohorte	592	EE.UU.	Moderada
Lee et al. <sup>34</sup>	Estudio de cohorte retrospectivo	3580	EE.UU.	Baja
Ternoven et al. <sup>35</sup>	Estudio de cohorte retrospectivo	2656	Australia	Baja
Heiney et al. <sup>36</sup>	Estudio de cohorte retrospectivo	1532	EE.UU.	Baja
Farias et al. <sup>37</sup>	Estudio de cohorte retrospectivo	1240	EE.UU.	Baja
Camacho et al. <sup>38</sup>	Estudio observacional	18 054	EE.UU.	Baja
Calip et al. <sup>39</sup>	Estudio de cohorte retrospectivo	40 009	EE.UU.	Baja
Lopes et al. <sup>40</sup>	Estudio de caso control	1531	Australia	Moderada

(n=1) y 7 – aspectos relacionados con el acompañamiento por el equipo multiprofesional (n=1) (Cuadro 2).

De los estudios seleccionados para la presente revisión, ocho (38,1%) (Cuadro 2) abordaron las reacciones adversas como una de las principales causas de no adherencia y no persistencia a la terapia endocrina. Vale destacar que estos estudios trabajaron con diversos métodos de análisis de las reacciones adversas y con focos de investigación.

Xu et al.<sup>30</sup> identificaron que el 30,3% de las mujeres en uso de la terapia endocrina interrumpió el tratamiento debido a la presencia de reacciones adversas. De acuerdo con Hagen et al.<sup>24</sup>, la estimación de discontinuación de la terapia endocrina en 60 meses fue del 38,0%, y destacaron el sobrepeso u obesidad como reacciones adversas significativamente dependientes del tiempo de terapia endocrina, y un factor predictivo para su interrupción.

De acuerdo con Berkowitz et al.<sup>21</sup>, las reacciones adversas más prevalentes a la terapia endocrina tanto en

mujeres con cáncer en estadio inicial como en metastásico (74,6% vs. 77,7%) fueron las musculoesqueléticas. Los autores informan además que el uso de la terapia endocrina oral estuvo asociado al agravamiento de síntomas endocrinos, fatiga y disturbios del sueño, lo que resultó en discontinuación de la terapia.

Sheppard et al.<sup>22</sup> identificaron los síntomas gastrointestinales, ginecológicos neuropsicológicos, vasomotores y óseos como los principales predictores de no adherencia a la terapia endocrina. Además, los factores psicosociales, como apoyo tangible, creencias de necesidad de medicamentos, preocupaciones con medicamentos y religiosidad también impulsaron este comportamiento. En total, el 35,0% de las mujeres informó por lo menos un comportamiento de no adherencia, siendo el más común el olvido de tomar el medicamento (26,4%). Las mujeres que presentaban puntajes más elevados de síntomas generales estaban menos propensas a la adherencia.



**Cuadro 2.** Características de los estudios respecto a los métodos utilizados para identificar predictores de no adherencia y no persistencia

<b>Autores</b>	<b>Métodos de evaluación de la adherencia</b>	<b>Predictores de no adherencia y no persistencia</b>
Conejo et al. <sup>20</sup>	Cuestionarios autoinformados sobre el estado mental y su perfil de estado de humor (POMS), evaluación de fatiga (Quickpiper) y calidad de vida (EORTC QLQ-C30)	Reacción adversa
Berkowitz et al. <sup>21</sup>	La herramienta Survey Monkey con 33 preguntas objetivas y 13 preguntas con comentarios abiertos	Reacción adversa
Sheppard et al. <sup>22</sup>	Evaluación funcional de los síntomas endocrinos de la terapia del cáncer, cuestionarios de creencias sobre medicina (BMQ) y escala de religiosidad de Lukwago	Reacción adversa
Helland et al. <sup>23</sup>	Muestra de suero, cuestionarios mapeando efectos colaterales, evaluación funcional de la terapia del cáncer - síntomas endocrinos (FACT-ES)	Reacción adversa
Hagen et al. <sup>24</sup>	Escala Morisky de adherencia a la medicación (MMAS-8), inventario subjetivo de reclamaciones de salud (SHC) y cuestionario de calidad de información del paciente (QPI)	Reacción adversa
Bhave et al. <sup>25</sup>	Medida realizada mediante la actigrafía	Reacción adversa
Smith et al. <sup>26</sup>	Resultado informado por el paciente (PROMIS), subescala endocrina de la evaluación funcional de la terapia del cáncer – medida de síntoma endocrino (FACT-ES); y la escala <i>medical outcomes study sexual problems</i> (MOS-SP)	Reacción adversa
Wagner et al. <sup>27</sup>	Evaluación funcional de la terapia del cáncer – síntomas endocrinos (FACT-ES), síntomas relacionados con el tratamiento, <i>trial outcome index</i> (TOI)	Reacción adversa
Hwang et al. <sup>28</sup>	Suplemento diario (PDC) en seis meses	Tipo de medicamento
Cavazza et al. <sup>29</sup>	Proporción de días cubiertos (PCD) en 365 días	Tiempo de tratamiento
Xu et al. <sup>30</sup>	Escala de Morisky de adherencia a la medicación (MMAS); ¿alguna incomodidad con este medicamento?	Tipo de medicamento
Haskins et al. <sup>31</sup>	“Proporción de días cubiertos” (PDC = días cubiertos por prescripciones y terapia endocrina/días de acompañamiento)	Tiempo de tratamiento
Salgado et al. <sup>32</sup>	Subescala del cuestionario de creencias sobre medicamentos (BMQ), la evaluación de escala de preocupaciones del sobreviviente (ASC), la escala de depresión del cuestionario (PHQ-8)	Factores psicológicos
Sutton et al. <sup>33</sup>	Creencia sobre medicamentos (BMQ), evaluación funcional del cáncer subescala de terapia endocrina (FACT-ES), escala de autoeficacia de comunicación y actitud para cáncer (CASE-cáncer) y de satisfacción del paciente	Factores psicológicos
Lee et al. <sup>34</sup>	Cálculo de tasa de posesión de medicamento (MPR)	Tipo de medicamento
Ternoven et al. <sup>35</sup>	Período de la dispensación. La no adherencia estuvo relacionada con la ausencia de dispensación superior a 180 días	Tiempo de tratamiento
Heiney et al. <sup>36</sup>	Análisis de las variables de raza y localización geográfica por autoinforme. La adherencia se calculó usando la tasa de posesión de medicamentos (MPR)	Localización geográfica
Farias et al. <sup>37</sup>	La adherencia fue estratificada por la tasa de posesión del medicamento (MPR)	Localización geográfica
Camacho et al. <sup>38</sup>	La adherencia a la terapia endocrina por raza y región geográfica fue evaluada mediante el índice de posesión de medicamentos (MPR)	Localización geográfica
Calip et al. <sup>39</sup>	Los índices de posesión de medicamentos (MPR) fueron estimados para intervalos subsecuentes de 12 meses. Asociaciones entre polifarmacia y adherencia en la terapia endocrina adyuvante	Polifarmacia/ comorbilidades
Lopes et al. <sup>40</sup>	Los períodos de la dispensación eran considerados como baja adherencia en ausencia de dispensación superior a 180 días	Acompañamiento por equipo multiprofesional

Para Smith et al.<sup>26</sup>, las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes en el período 60 meses fueron disturbios del sueño (54,0%), síntomas endocrinos (53,0%), problemas sexuales (48,0%) y fatiga (46,0%). La probabilidad acumulativa de discontinuación fue del 23,0% en 48 meses. El tratamiento con inhibidor de aromatasas fue asociado a la mayor probabilidad de discontinuación que el tamoxifeno. Los síntomas endocrinos emergentes del tratamiento y los disturbios del sueño están asociados a la discontinuación de la terapia endocrina.

Conejo et al.<sup>20</sup> analizaron las principales reacciones adversas relacionadas con el uso de los inhibidores de aromatasas y constataron la presencia de dolores articulares, en la cervical, en el hombro, en la zona lumbar, en las manos y puños, estando los dolores en el hombro y en la cervical presentes en más del 80% de los pacientes. Para los autores, la toxicidad musculoesquelética puede ser una de las principales causas para la no adherencia y la no persistencia debido a la presencia de dolor.

Bhave et al.<sup>25</sup> observaron que la terapia con inhibidores de aromatasas estuvo íntimamente relacionada con la fatiga causando cambios en las funciones diurnas de los pacientes. En otro estudio, Wagner et al.<sup>27</sup> identificaron que las principales reacciones adversas al uso de inhibidores de aromatasas anastrozol y exemestano fueron respectivamente: dolores en las articulaciones (36,1% y 32,5%), oleadas de calor (29,9% y 29,1%), disminución de la libido (23,7% y 24,07%), fatiga (15,2% y 24,0%) y sudor nocturno (17,7% y 17,2%). Fue posible constatar que el dolor articular predomina en esta clase de medicamento, y que el 36,2% pacientes discontinuó el tratamiento antes de completar cinco años, y presentó como justificación la presencia de las reacciones adversas.

Adicionalmente, el estudio de Helland et al.<sup>23</sup> buscó dilucidar posibles asociaciones entre reacciones adversas, concentraciones metabólicas del tamoxifeno y la adherencia. Las principales reacciones adversas encontradas fueron oleadas de calor (87,0%) en las mujeres en el período de un año, y el 40,0% presentó esta reacción grave en un período comprendido de tres años, dolores en las articulaciones (30,2%), reducción de la libido (26,1%) y sequedad vaginal (18,5%). La tasa de discontinuación del tratamiento obtenida mediante la base de datos de prescripción noruega (NorPD) fue del 17,9%, y el monitoreo de las concentraciones metabólicas del tamoxifeno demostraron tasa de semejanza. Los autores concluyeron que las náuseas, sequedad vaginal y el estado virgen de quimioterapia fueron factores de riesgo significativos para la discontinuación del tamoxifeno.

El tiempo de tratamiento de la quimioterapia también fue un factor que estuvo asociado a la adherencia y a la

continuidad a la terapia endocrina del cáncer de mama. Xu et al.<sup>30</sup> señalaron al tiempo de tratamiento como determinante para la persistencia. El estudio demostró una tasa de no persistencia del 13,4% y, en el quinto año, el 22,6% de las mujeres discontinuó el tratamiento. En cuanto a la adherencia, el promedio de los cinco años fue del 7,4% de las mujeres con baja adherencia al tratamiento, 42% con media y 50,7% elevada.

Ternoven et al.<sup>35</sup> demostraron que el 45,8% de las mujeres discontinuaron la terapia endocrina en cinco años; el tiempo promedio del abandono estuvo alrededor de 2,6 años. La probabilidad de discontinuación en un año fue del 11,3%; después de dos años, 19,2%; aumentando al 47,9% después de cinco años. Las mujeres pasibles de discontinuar eran más jóvenes y normalmente estaban en tratamiento con el tamoxifeno (46,1 vs. 40,0). Vale mencionar que el 45,8% de las mujeres retornó al tratamiento en un período de 182 días.

Otro factor de no persistencia y no adherencia a la quimioterapia estuvo asociado a los factores psicológicos relacionados con el diagnóstico de salud mental, que podría ser desde depresión o algún trastorno diagnosticado, y la creencia<sup>31-33</sup>. Cavazza et al.<sup>29</sup> estudiaron la posibilidad de que las comorbilidades influyan en la adherencia. Mujeres diagnosticadas con depresión presentaron efecto negativo en lo tocante a la adherencia al final de cinco años (OR: 0,66; IC 95% 0,58-0,74) y dos años (OR: 0,86; 95% CI 0,78-0,95).

Haskins et al.<sup>31</sup> realizaron un estudio de cohorte para identificar participantes con enfermedades mentales preexistentes al diagnóstico de cáncer de mama. Del total de individuos seleccionados, el 24,9% presentó alguna enfermedad mental, y un quinto de estos nunca empezó la terapia endocrina. Tanto el inicio de la terapia endocrina como la continuidad de la terapia fueron menores en individuos diagnosticados con alguna enfermedad mental. Los pacientes con alguna enfermedad mental, depresión unipolar, depresión bipolar, demencia, delirio y psicosis no esquizofrénica presentaron menor probabilidad de iniciar el tratamiento. La discontinuación fue más común en pacientes con “alguna enfermedad mental”, ansiedad, psicosis no esquizofrénica, uso de drogas ilícitas y trastornos por el uso de alcohol.

Salgado et al.<sup>32</sup> investigaron la cuestión de la creencia relacionada con las características sociodemográficas y clínicas en mujeres en uso de inhibidores de aromatasas. De los individuos investigados, el 30,0% informó depresión leve y el 69,2% presentó reacciones adversas con la clase del medicamento. Mujeres mayores de 70 años presentaron menos miedo de recurrencia del cáncer, menor preocupación con la salud y tendencia a una menor necesidad en lo referente a las creencias. Las creencias sobre

medicamentos resultaron en la perspectiva de “necesidad y preocupación”. Las creencias de necesidad mayor fueron asociadas al aumento en el número de medicamentos prescritos. Sobre las creencias de preocupación, estas fueron más elevadas en mujeres con depresión ‘leve’ y ‘moderada a grave’, con presencia de reacción adversa y en aquellas que interrumpieron la terapia con otro medicamento. Adicionalmente, se detectó que la creencia de preocupación estaba relacionada con la condición de la enfermedad y con la preocupación con la salud.

Por otro lado, el estudio de Sutton et al.<sup>33</sup>, que también trata sobre el tema de creencia, reveló que las mujeres estaban relativamente satisfechas con sus cuidados. La edad y la raza no fueron predictores de preocupación de las mujeres. Las creencias de mayor preocupación estaban referidas a los ingresos familiares. Las mujeres pertenecientes a las familias que tenían unos ingresos superiores a USD 100 000 (B: 0,08; IC 95%: 0,06 a 0,10,  $p < 0,001$ ) y mayores puntajes de religiosidad (B: 0,05; IC 95%: 0,01 a 0,08;  $p = 0,007$ ) fueron clasificadas en el grupo de las mujeres con más preocupación que el grupo de las participantes con ingresos inferiores.

Algunos estudios investigaron la localización geográfica como factor de no adherencia y no persistencia<sup>36-38</sup>. Heiny et al.<sup>36</sup> observaron que mujeres europeas y americanas que vivían en áreas urbanas tuvieron una tasa de posesión de medicamentos estadísticamente significativa comparada con las mujeres afroamericanas. La proporción de mujeres con adherencia a la terapia endocrina fue mayor en aquellas que residían en la zona urbana (75,9%) comparadas con aquellas de la zona rural (24,1%). Otro estudio demostró que las mujeres que vivían en la región fronteriza con México tenían menos del 70,0% de probabilidades de continuar la terapia endocrina<sup>37</sup>.

Camacho et al.<sup>38</sup> evaluaron los aspectos relacionados con el color y con la localización geográfica de las pacientes. Aquellas autodeclaradas blancas, negras y otras presentaron un comportamiento de adherencia del 77%, 74% y 80%, respectivamente. En lo que respecta a la localización geográfica, se observaron diferentes tasas de iniciación y adherencia al tratamiento. Pacientes que viven lejos de los centros de distribución de los medicamentos tienden a la baja adherencia a la terapia endocrina.

Otra condición que puede influir en la adherencia y la persistencia al tratamiento es la polifarmacia. Calip et al.<sup>39</sup> realizaron un estudio abordando la polifarmacia para investigar si esta condición implicaba la adherencia al tratamiento endocrino en pacientes tratando el cáncer de mama. Entre las participantes, el 30,0% no usaba otros medicamentos y el 36,0% presentaba comorbilidades y utilizaban varios medicamentos.

El equipo multiprofesional está entre los predictores de adherencia encontrados entre los artículos seleccionados.

El estudio de Lopez et al.<sup>40</sup> investigó pacientes que pasaron por diversas especialidades médicas. Se notó que las pacientes que descontinuaban la terapia endocrina no estaban haciendo el acompañamiento con clínicos generales y cirujanos/oncólogos (48,3% vs. 78,9%,  $p < 0,001$ ). Finalmente, el autor resalta la importancia de estos profesionales en la adherencia y observa que el 79,0% de las mujeres que descontinuaron con el medicamento no había sido consultado por un médico clínico.

En el estudio de Lee et al.<sup>34</sup>, se ofreció un sistema de salud integrado (KPNC), en el intento de auxiliar a los pacientes en la adherencia a la terapia endocrina. Después de la implementación del programa, hubo un aumento absoluto en las tasas de adherencia en el primero, segundo y tercer año de la terapia endocrina del 4,2%, 4,6% y 4,9%, respectivamente.

## DISCUSIÓN

En los estudios seleccionados, se observó un predominio de reacciones adversas como el principal factor de investigación de la no adherencia y no persistencia a la terapia endocrina. Las tasas de no persistencia al tratamiento en los estudios que analizaron las reacciones adversas variaron del 17,9% al 38,8%. Los resultados encontrados corroboran los hallazgos de otros estudios<sup>41-43</sup>. Entre las principales reacciones adversas relacionadas con la no adherencia y con la no persistencia, están aquellas ligadas al sistema musculoesquelético<sup>20,21,23,27</sup>, en especial en mujeres en uso de los inhibidores de aromatasas.

De acuerdo con Toivonen et al.<sup>42</sup>, el dolor en las articulaciones limita las tareas domésticas, cuidados personales y hasta tareas simples, como levantarse de la cama por la mañana. Estos datos también remiten a la fatiga y a dolores musculares presentados en los resultados de la categoría relacionada con las reacciones adversas.

Otras reacciones adversas mencionadas en los artículos y que presentan relación con la no adherencia y no persistencia fueron el bochorno, sudor nocturno, disturbios del sueño, reducción de la libido y sequedad vaginal, y estuvieron más presentes en pacientes en uso de tamoxifeno. Estas reacciones adversas comprenden síntomas de la menopausia inducida por la terapia endocrina del cáncer de mama.

Pacientes en el climaterio en la fase premenopausia pueden entrar en la menopausia inducida mediante la terapia endocrina del cáncer de mama. El sufrimiento asociado a los síntomas de la menopausia inducida y la incidencia de otras reacciones adversas contribuyen para aumentar las creencias negativas sobre la terapia hormonal del cáncer de mama y la dificultad en tolerar el tratamiento, llevando a la no persistencia al tratamiento<sup>44-47</sup>. De acuerdo



con Botelho et al.<sup>10</sup>, la no persistencia al tratamiento sucede, muchas veces, por el hecho de que estos eventos limitan la calidad de vida de estas mujeres.

Aunque las reacciones adversas estén presentes tanto en pacientes en uso de inhibidores de aromatasa como en aquellos en uso de tamoxifeno, varios estudios demostraron que los pacientes que usan los quimioterápicos de la clase inhibidores de aromatasa son más propensos a la adherencia<sup>22,28-30,39</sup>. Además, el tiempo de tratamiento estuvo relacionado con un aumento de la no persistencia a la terapia endocrina en ambas terapias<sup>29,30,34,35</sup>.

Un estudio de revisión sistemática y metaanálisis<sup>48</sup> evaluó el tiempo ideal de extensión de la terapia endocrina con inhibidor de aromatasa, y mostró una mejora en la no recidiva del cáncer de mama al extender la terapia de cinco a siete u ocho años, especialmente en pacientes con tamaño de tumor  $\geq 2$  cm receptor de estrógeno, receptor de progesterona positivos, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 positivo o negativo y quimioterapia anterior. Aun así, el análisis de eventos adversos reveló un aumento significativo en la incidencia de artralgia, osteoporosis, fracturas óseas y astenia. Como fue visto anteriormente, los eventos adversos conforman una barrera para la adherencia a la terapia endocrina. De acuerdo con Xu et al.<sup>30</sup>, mujeres en uso de inhibidores de aromatasa tienden a tener una mayor reducción en la persistencia al tratamiento en el primer y segundo año. Ternoven et al.<sup>35</sup> demostraron un aumento de no persistencia del 11,3% del primer año de tratamiento al 47,9% en el quinto año. La identificación de factores que puedan beneficiar la adherencia de pacientes con cáncer de mama puede reducir las tasas de recidiva de la enfermedad.

Sobre los factores psicológicos, estos pueden ser corresponsables por la no adherencia a la terapia endocrina. En pacientes con enfermedades mentales, la adherencia a la terapia endocrina permanece por debajo de lo ideal, empeorando innecesariamente la recurrencia del cáncer y el riesgo de mortalidad<sup>31</sup>.

Mausbach et al.<sup>49</sup> identificaron a la depresión como un predictor del éxito de la terapia endocrina adyuvante. Otro estudio, con método intervencionista para mejorar la adherencia a la terapia endocrina en mujeres con cáncer de mama, mostró que aquellas que presentaban menos síntomas de ansiedad y depresivos tuvieron mejor adherencia a la terapia endocrina<sup>50</sup>. La identificación previa de enfermedades mentales puede ayudar a definir pacientes con menor adherencia y mayor riesgo de abandono del tratamiento. Además, puede orientar al equipo de salud para implementar intervenciones específicas a este subgrupo de pacientes. Siendo así, evaluar y apoyar mujeres con cáncer de mama diagnosticadas con enfermedades mentales previas impactaría positivamente en la adherencia al tratamiento<sup>31,49,50</sup>.

La ubicación geográfica puede ser un problema para pacientes en tratamiento de cáncer de mama. Debido a que el tratamiento comprende medicamentos de alto costo, en muchos países, su recojo está centralizado en municipios de mediano y gran porte. En el Brasil, los centros para el tratamiento del cáncer están localizados en ciudades polos de las regiones del país o capitales. Esto puede hacer inviable el acceso al medicamento, aunque el tratamiento esté financiado por el Sistema Único de Salud (SUS) o seguros privados de salud, garantizando el acceso al ciudadano<sup>51,52</sup>. De este forma, la ubicación de la vivienda puede representar un problema para la adherencia al tratamiento.

Por otro lado, el estudio de Botelho et al.<sup>10</sup> mostró que pacientes que viven en la Gran São Paulo presentaron menor adherencia al tamoxifeno. Este hallazgo muestra que hay otros factores relacionados con la localización geográfica que pueden afectar la adherencia a la terapia.

Además, las comorbilidades preexistentes o adquiridas a lo largo del tratamiento con terapia endocrina pueden afectar el comportamiento de adherencia de la hormonoterapia. De acuerdo con Brito et al.<sup>53</sup>, las enfermedades crónicas exigen cambios comportamentales de los pacientes que pueden afectar el cumplimiento del tratamiento. No obstante, la enfermedad diagnosticada puede ser un predictor de adherencia. En el estudio de Calip et al.<sup>39</sup>, las mujeres con hipertensión arterial y dislipidemia presentaron mayor adherencia a la terapia endocrina cuando se comparan con aquellas con depresión, ansiedad, entre otras enfermedades mentales.

Respecto al equipo de salud, Heiney et al.<sup>36</sup> refieren que, cuando está compuesto por profesionales médicos, los pacientes presentan mejores tasas de adherencia. Guedes et al.<sup>14</sup> encontraron en su estudio una relación directa entre la cantidad de consultas médicas y la persistencia al tratamiento, puesto que estas proveen informaciones sobre el tratamiento, reacciones adversas y sus manejos, y apoyo emocional. Sin embargo, es imprescindible que el equipo sea multiprofesional con especialidades médicas y no médicas en el contexto del tratamiento para el cáncer de mama<sup>36</sup>.

Esta revisión mostró un panorama de lo que se describe en la literatura sobre los predictores de no adherencia y/o no persistencia a la terapia endocrina. Aunque tenga todos los elementos de las revisiones sistemáticas de la literatura como pregunta de investigación, selección con cegado por más de un evaluador, estrategias de búsqueda y criterios de elegibilidad para la selección de los artículos, aun así presenta muchas limitaciones; una de ellas sería los innumerables artículos encontrados para correlacionar con la propuesta del estudio, otros estudios diversos que no fueron seleccionados o que no vieron en la búsqueda de las

bases de datos, y la principal es la imposibilidad de realizar un metaanálisis en función de la calidad heterogénea de los estudios encontrados.

## CONCLUSIÓN

El estudio identificó siete categorías de predictores de no adherencia y persistencia. Las reacciones adversas fueron las variables más investigadas y que están directamente asociadas a la no adherencia y no persistencia. Otro punto crucial estuvo relacionado con el tipo de medicamento, siendo posible observar que las mujeres en tratamiento con tamoxifeno presentan mayores tasas de no adherencia y no persistencia cuando se compara con los inhibidores de aromataza. El tiempo de tratamiento también fue un predictor negativo de adherencia, o sea, cuanto mayor es el tiempo utilizando la terapia endocrina, menor es la adherencia y persistencia. En referencia a las características sociodemográficas, factores psicológicos, presencia de comorbilidades y presencia del equipo multiprofesional, deben alentarse más estudios clínicos aleatorizados para aclarar la real influencia de esas variables en la adherencia y persistencia a la terapia endocrina, así como estudios con manejo de estos predictores.

## APORTES

Todas las autoras contribuyeron en la concepción y en el planeamiento del estudio; en el análisis e interpretación de los datos; en la redacción y revisión crítica; y aprobaron la versión final a publicarse.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Nada a declarar.

## DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Todos los contenidos subyacentes al texto del artículo están dentro del manuscrito.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Universidad Federal de Uberlândia, Programa de Residencia en el Área Profesional de la Salud (PRAPS), Ministerio de Educación (MEC).

## REFERENCIAS

1. International Agency for Research on Cancer [Internet]. Lyon: IARC; ©1965-2025. Cancer topics: breast cancer. [Acesso 2025 jan 20]. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/cancer-type/breast-cancer/>
2. Pramesh CS, Badwe RA, Bhoo-Pathy N, et al. Priorities for cancer research in low- and middle-income countries: a global perspective. *Nat Med.* 2022;28:649-57. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01738-x>
3. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Rio de Janeiro: INCA [2000]. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil, 2022 maio 31. [Acesso 2025 jan 25]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>
4. Cardoso F, Spence D, Mertz S, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005-2015). *Breast.* 2018;39:131-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.03.002>
5. Haque R, Ahmed SA, Fisher A, et al. Effectiveness of aromatase inhibitors and tamoxifen in reducing subsequent breast cancer. *Cancer Med.* 2012;1(3):318-27. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.37>
6. Perez EA. Safety profiles of tamoxifen and the aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol.* 2007;18(Supl 8):viii26-35. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm263>
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1341-52. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1)
8. Teixeira AR, Ruiz BM, Cardoso NR, et al. Adesão ao tratamento com antineoplásicos orais em pacientes com câncer de mama. *Rev Bras Ciênc Biomed.* 2020;1(3):110-21. doi: <https://doi.org/10.46675/rbcm.v1i2.24>
9. Karve S, Cleves MA, Helm M, et al. Boa e baixa adesão: ponto de corte ideal para medidas de adesão usando dados de reivindicações administrativas. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:2303-10. doi: <https://doi.org/10.1185/03007990903126833>
10. Botelho LO, Sañudo A, Facina G, et al. Adesão à terapia hormonal adjuvante com Tamoxifeno e Anastrozol utilizando ARMS-12 e MMAS-4. *Rev Bras Cancerol.* 2022;68(2):e-121960. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n2.1960>
11. Yussof I, Mohd Tahir NA, Hatah E, et al. Factors influencing five-year adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer patients: a systematic review. *Breast.* 2022;62:22-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.01.012>
12. Pistilli B, Paci A, Ferreira AR, et al. Serum detection of nonadherence to adjuvant tamoxifen and breast cancer recurrence Risk. *J Clin Oncol.* 2020;38(24):2762-72. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01758>
13. Collin LJ, Cronin-Fenton DP, Ahern TP, et al. Early discontinuation of endocrine therapy and recurrence of breast cancer among premenopausal women. *Clin*

- Cancer Res. 2021;1;27(5):1421-8. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-3974>
14. Guedes JBR, Guerra MRG, Alvim MM, et al. Factors associated with adherence and persistence to hormonal therapy in women with breast cancer. *Rev bras epidemiol.* 2017;20(4):636-49. doi: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700040007>
15. University of York. Centre for Reviews and Dissemination [Internet]. New York: University of York; 2019. PROSPERO - International prospective register of systematic reviews. 2023. [acesso 2025 jun 31]. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42021212788>
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1006-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005>
17. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(210):1-10. doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
18. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>
19. Miot HA. Análise de concordância em estudos clínicos e experimentais. *J Vasc Bras.* 2016;15(2):89-92. doi: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.004216>
20. Conejo I, Pajares B, Alba E, et al. Effect of neuromuscular taping on musculoskeletal disorders secondary to the use of aromatase inhibitors in breast cancer survivors: a pragmatic randomised clinical trial. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18:180. doi: <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2236-3>
21. 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://www.doi.org/10.1007/s11764-020-00908-5>
22. Sheppard VB, Sutton AL, Hurtado-de-Mendoza A, et al. Race and patient-reported symptoms in adherence to adjuvant endocrine therapy: a report from the women's hormonal initiation and persistence study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(4):699-709. doi: <https://www.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0604>
23. Helland T, Hagen KB, Haugstøyl ME, et al. Drug monitoring of tamoxifen metabolites predicts vaginal dryness and verifies a low discontinuation rate from the norwegian prescription database. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;177(1):185-95. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05294-wb>
24. Hagen KB, Aas T, Kvaløy 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>
25. Bhavé MA, Speth KA, Kidwell KM, et al. Effect of aromatase inhibitor therapy on sleep and activity patterns in early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(2):168-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.12.012>
26. Smith KL, Verma N, Blackford AL, et al. Association of treatment-emergent symptoms identified by patient-reported outcomes with adjuvant endocrine therapy discontinuation. *npj Breast Cancer.* 2022;8(53):00414-0. doi: <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00414-0>
27. Wagner LI, Zhao F, Goss PE, et al. Patient-reported predictors of early treatment discontinuation: treatment-related symptoms and health-related quality of life among postmenopausal women with primary breast cancer randomized to anastrozole or exemestane on NCIC Clinical Trials Group (CCTG) MA.27 (E1Z03). *Breast Cancer Res Treat.* 2018;169(3):537-48. doi: <https://doi.org/10.1007%2Fs10549-018-4713-2>
28. Hwang GS, Paranjpe R, Opsomer C, et al. Oral endocrine therapy agent, race/ethnicity, and time on therapy predict adherence in breast cancer patients in a large academic institution. *Clin Breast Cancer.* 2020;20(6):520-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.06.004>
29. Cavazza M, Banks H, Ercolanoni M, et al. Factors influencing adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer-treated women: using real-world data to inform a switch from acute to chronic disease management. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;183(1):189-99. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05748-6>
30. Xu H, Jin F, Zhang XJ, et al. Adherence status to adjuvant endocrine therapy in chinese women with early breast cancer and its influencing factors: a cross-sectional survey. *Cancer Med.* 2020; 9(11):3703-3713. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.3017>
31. Haskins CB, McDowell BD, Carnahan RM, et al. Impact of preexisting mental illness on breast cancer endocrine therapy adherence. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(1):197-208. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5050-1>
32. Salgado TM, Davis EJ, Farris KB, et al. Identifying socio-demographic and clinical characteristics associated with medication beliefs about aromatase inhibitors among postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;163(2):311-9. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.4751>
33. Sutton AL, Salgado TM, He J, et al. Sociodemographic, clinical, psychosocial, and healthcare-related factors



- associated with beliefs about adjuvant endocrine therapy among breast cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2020;28(9):4147-54. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05247-5>
34. Lee C, Check DK, Manace Brenman L, et al. Adjuvant endocrine therapy for breast cancer patients: impact of a health system outreach program to improve adherence. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;180(1):219-26. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05539-z>
  35. Ternoven HE, Daniels B, Tang M, et al. Patterns of endocrine therapy in a national cohort of early stage HER2-positive breast cancer patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(6):812-20. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.4751>
  36. Heiney SP, Truman S, Babatunde OA, et al. Racial and geographic disparities in endocrine therapy adherence among younger breast cancer survivors. *Am J Clin Oncol*. 2020;43(7):504-9. doi: <https://doi.org/10.1097/JCO.0000000000000696>
  37. Farias AJ, Wu WH, Du XL. Racial and geographic disparities in adherence and discontinuation to adjuvant endocrine therapy in Texas Medicaid-insured patients with breast cancer. *Med Oncol*. 2018;35(113):e1168-6. doi: <https://doi.org/10.1007/s12032-018-1168-6>
  38. Camacho FT, Tan X, Alcalá HE, et al. Impact of patient race and geographical factors on initiation and adherence to adjuvant endocrine therapy in medicare breast cancer survivors. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(24):e7147. doi: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000007147>
  39. Calip GS, Xing S, Jun DH, et al. Polypharmacy and adherence to adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *J Oncol Pract*. 2017;13(5):e451-62. doi: <https://doi.org/10.1200/JOP.2016.018317>
  40. Lopez D, Kemp-Casey A, Saunders C, et al. Clinical consultations and investigations before and after discontinuation of endocrine therapy in women with primary breast cancer. *Public Health Res Pract*. 2017;27(3):e2731726. doi: <https://doi.org/10.17061/phrp2731726>
  41. Yusuf M, Nathan M, Wiley A, et al. Predictors of increased risk for early treatment non-adherence to oral anti-estrogen therapies in early-stage breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2021;185:53-62. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05920-y>
  42. Toivonen KI, Williamson TM, Carlson LE, et al. Potentially modifiable factors associated with adherence to adjuvant endocrine therapy among breast cancer survivors: a systematic review. *Cancers*. 2021;13(107):e13010107. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13010107>
  43. Cunha NF, Querino RA, Wolkers PCB, et al. Fatigue management experiences from women undergoing chemotherapy: self-care strategies. *Esc Anna Nery*. 2019;23(4):e20190097. <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2019-0097>
  44. Kidwell KM, Harte SE, Hayes DE, et al. Patient-reported symptoms and discontinuation of adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Cancer*. 2014;120(16):2403-11. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.28756>
  45. 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>
  46. Rosenberg SM, Stanton AL, Petrie KJ, et al. Symptoms and symptom attribution among women on endocrine therapy for breast cancer. *Oncologist*. 2015;20(6):598-604. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0007>
  47. Nestoriuc Y, von Blanckenburg P, Schuricht F, et al. Is it best to expect the worst? Influence of patients' side-effect expectations on endocrine treatment outcome in a 2-year prospective clinical cohort study. *Ann Oncol*. 2016;27(10):1909-15. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw266>
  48. Ying Z, Linxun L, Kechang Z, et al. Optimal extension time after initial endocrine therapy for postmenopausal hormone receptor-positive early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2025;25(156):e03610-9. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-025-03610-9>
  49. Mausbach BT, Schwab RB, Irwin SA. Depression as a predictor of adherence to adjuvant endocrine therapy (AET) in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152(2):239-46. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3471-7>
  50. Walsh EA, Post K, Massad K, et al. Identification of patient subgroups who benefit from a behavioral intervention to improve adjuvant endocrine therapy adherence: a randomized-controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2024;204(3):547-59. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07228-z>
  51. Presidência da República (BR). Lei nº12.880 de 12 de Novembro de 2013. Altera a Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, que “dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde”, para incluir tratamentos entre as coberturas obrigatórias. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*. 2013 nov 13; Edição 221-A, Seção 1:1.
  52. Ministério da Saúde (BR). Lei nº 9.545, de 3 de Junho de 1998. Dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde. *Diário Oficial da União [Internet]*, Brasília, DF. 1998 jun 4 [acesso 2025 jan 25]; Edição

105; Seção 1:1. Available: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9656compilado.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9656compilado.htm)

53. Brito C, Portela MC, Vasconcellos MT. Fatores associados à persistência à terapia hormonal em mulheres com câncer de mama. *Rev Saúde Pública*. 2014;48(2):284-95. doi: <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2014048004799>

Recebido em 15/1/2025  
Aprovado em 31/7/2025

