

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS APLICADAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GESTÃO E ECONOMIA DA SAÚDE**

**ARIANE ALVES ALENCAR DO RÊGO**

**AVALIAÇÃO DO PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO, ADESÃO E CUSTO DIRETO  
DA TERAPIA HORMONAL PARA CÂNCER DE MAMA EM PACIENTES DE UMA  
UNIDADE DE ALTA COMPLEXIDADE EM ONCOLOGIA DE RECIFE**

**RECIFE**

**2018**

Ariane Alves Alencar do Rêgo

AVALIAÇÃO DO PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO, ADESÃO E CUSTO DIRETO DA  
TERAPIA HORMONAL PARA CÂNCER DE MAMA EM PACIENTES DE UMA  
UNIDADE DE ALTA COMPLEXIDADE EM ONCOLOGIA DE RECIFE

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Gestão e Economia da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito para obtenção do grau de Mestre Profissional em Gestão e Economia da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Moacyr Jesus Barreto de Melo Rêgo

Coorientadora: Dra. Marina Ferraz Cordeiro

Recife

2018

Catálogo na Fonte  
Bibliotecária Ângela de Fátima Correia Simões, CRB4-773

- R343a Rêgo, Ariane Alves Alencar do  
Avaliação do perfil sociodemográfico, adesão e custo direto da terapia hormonal para câncer de mama em pacientes de uma unidade de alta complexidade em oncologia de Recife / Ariane Alves Alencar do Rêgo. - 2018.  
79 folhas: il. 30 cm.
- Orientador: Prof. Dr. Moacyr Jesus Barreto de Melo Rêgo e  
Coorientadora Prof.<sup>a</sup> Dra. Marina Ferraz Cordeiro  
Dissertação (Mestrado em Gestão e Economia da Saúde) – Universidade Federal de Pernambuco, CCSA, 2018.  
Inclui referências, apêndices e anexos.
1. Neoplasia da mama. 2. Terapia hormonal. 3. Custo. I. Rêgo, Moacyr Jesus Barreto de Melo (Orientador). II. Cordeiro, Marina Ferraz (Coorientadora). III. Título.
- 330.9 CDD (22. ed.) UFPE (CSA 2018 – 073)

ARIANE ALVES ALENCAR DO RÊGO

**Avaliação do perfil sociodemográfico, adesão e custo direto da terapia hormonal para  
câncer de mama em pacientes de uma unidade de alta complexidade em oncologia de  
Recife**

Dissertação apresentada à Universidade  
Federal de Pernambuco para obtenção do título  
de Mestre em Gestão e Economia da Saúde.

Aprovada em: 13/03/2018

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Moacyr Jesus Barreto de Melo Rêgo (Orientador)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Maíra Galdino da Rocha Pitta (Examinador interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Maísa Cavalcanti Pereira (Examinador externo)  
Prefeitura da Cidade do Recife

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Mônica Maria Henrique dos Santos (Examinador externo)  
Faculdade Pernambucana de Saúde

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por estar comigo em todos os dias, iluminando e guiando meus passos na superação das dificuldades e desafios enfrentados.

À minha família por sempre me incentivar a ir adiante e por toda a paciência durante esses dois anos.

A todos os familiares pela torcida.

Às minhas colegas de trabalho Eliane Vasconcelos e Maria José Tenório pela colaboração em todos os momentos da construção desse trabalho.

Às estudantes da graduação de Farmácia Amanda Silva e Ádeny Aragão pela participação na coleta das entrevistas.

Ao colega de trabalho Paulino Albuquerque pela contribuição na obtenção de dados.

Ao meu orientador Moacyr Barreto e a minha coorientadora Marina Ferraz pela dedicação, disponibilidade, incentivo e reconhecimento dos meus progressos.

Aos colegas de turma pela oportunidade de conhecermos as diferentes realidades e, ao mesmo tempo, compartilharmos saberes e experiências.

Aos pacientes pelo interesse em participar do estudo.

*"Ninguém caminha sem aprender a caminhar, sem aprender a fazer o caminho caminhando, refazendo e retocando o sonho pelo qual se pôs a caminhar."*

*Paulo Freire*

## RESUMO

O câncer é um problema de saúde pública mundial e sua incidência tem apresentado um aumento constante, sendo o câncer de mama o segundo tipo mais frequente entre as mulheres. Nas últimas décadas houve um grande avanço em relação à terapia, com considerável inclusão de tecnologias, melhorando a sobrevida das pacientes, que podem desenvolver metástases. O custo com o tratamento do câncer de mama inclui a hormonioterapia como um dos tratamentos sistêmicos, de longa duração e está entre as medidas terapêuticas com maior controle da doença. O tratamento hormonioterápico está relacionado com a redução do risco de recorrência e aumento da sobrevida, sendo a adesão fundamental para obtenção dos resultados esperados. O objetivo desse trabalho foi realizar uma avaliação do perfil sociodemográfico, da adesão e do custo direto da terapia hormonal para câncer de mama em uma Unidade de Alta Complexidade em Oncologia de Recife. Foi realizada uma entrevista com questionário contendo seis blocos, dentre eles o Teste de Morisky, Green e Levine para estimar adesão, e o questionário de Marques para avaliar fatores que podem influenciar a adesão. Também foi feito um levantamento do custo direto da aquisição dos medicamentos e comparado com o valor de repasse pelo SUS. Foram entrevistadas 101 mulheres, das quais 17 foram excluídas, pois estavam em tratamento há menos de 1 ano. A média de idade encontrada foi de 60 anos ( $\pm 11,78$ ). Quanto a etnia houve a predominância de cor não branca. No que se refere ao estado civil, a maioria das mulheres são não casadas (57%). Em relação a escolaridade 62% das mulheres apresenta nenhuma ou baixa escolaridade e apenas 11% tem nível superior. Quanto ao local de moradia, 70,2% vive na Região Metropolitana de Recife e 29,8% em cidades do interior de Pernambuco. A adesão encontrada foi de 63,1%. O número de prescrições dispensadas por tipo de hormônio a nível de farmácia ambulatorial no HC/UFPE, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2017, foi de 3.622 e o custo direto da dispensação foi de R\$ 178.476,00. A quantidade de procedimentos cobrados em Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) pelo HC/UFPE no mesmo período, referente à hormonioterapia do câncer de mama foi de 3.092 e o valor reembolsado foi de R\$ 451.484,05. Conclui-se que a adesão está abaixo da desejada, já que os intervalos mais usados estão entre 80% a 95%. O hospital mantém o processo regular de emissão de APAC, o que garante o repasse financeiro referente à terapia hormonal do câncer de mama. Entretanto, o total das APAC emitidas foi inferior ao número de dispensações realizadas, e o repasse poderia ser ainda maior.

Palavras-chave: Neoplasia da mama. Terapia hormonal. Custo. Adesão.

## ABSTRACT

Cancer is a worldwide public health problem and its incidence has steadily increased, with breast cancer being the second most frequent type among women. In the last decades there has been a great advance in the therapy, with considerable inclusion of technologies, improving the survival of the patients, who can develop metastases. The cost of breast cancer treatment includes hormone therapy as one of the long-term systemic treatments and is among the therapeutic measures with greater control of the disease. The hormone therapy is related to the reduction of the risk of recurrence and increase of survival, with adherence fundamental to obtain the expected results. The objective of this study was to evaluate the sociodemographic profile, adherence and direct cost of hormone therapy for breast cancer in a High Complexity Oncology Unit in Recife. A questionnaire interview was conducted containing six blocks, including the Morisky, Green and Levine Test to estimate adherence, and the Marques questionnaire to evaluate factors that may influence adherence. It was also made a survey of the direct cost of the acquisition of medicines and compared to the transfer value through SUS. A total of 101 women were interviewed, of whom 17 were excluded because they had been under treatment for less than 1 year. The mean age was 60 years ( $\pm 11.78$ ). As for ethnicity, there was predominance of non-white color. As far as marital status is concerned, the majority of women are unmarried (57%). Regarding schooling, 62% of the women had no or few schooling and only 11% had a higher education level. Regarding the place of residence, 70,2% live in the Metropolitan Region of Recife and 29,8% live in cities in the interior of Pernambuco. The adherence was 63,1%. The number of prescriptions dispensed by type of hormone at outpatient pharmacy level at the HC / UFPE, from January 2016 to December 2017, was 3.622 and the direct cost of the dispensation was R\$ 178.476,00. The number of procedures charged in High Complexity Procedures Authorization (APAC) by the HC / UFPE in the same period, related to breast cancer hormone therapy was 3.092 and the refunded value was R\$ 451.484,05. It is concluded that the adherence is below the ideal one, since the most used gaps are between 80% to 95%. The hospital maintains the regular process of issuing APAC, which guarantees the financial passthrough regarding the hormonal therapy of breast cancer. However, the total APAC issued was lower than the number of dispensations made, and the pass-through could be even higher.

**Keywords:** Breast neoplasm. Hormone therapy. Cost. Adherence.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Recomendações para detecção precoce do câncer de mama.....	17
Quadro 2 - Códigos dos procedimentos utilizados para cobrança da hormonioterapia do câncer da mama.....	27
Quadro 3 - Procedimentos relacionados ao estadiamento da doença e respectivos valores de repasse.....	30

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Recomendação para uso de hormonioterapia segundo MS.....	31
Tabela 2	- Recomendação de hormonioterapia adjuvante em tumores hormoniossensíveis (SBOC).....	32
Tabela 3	- Protocolo para uso de hormonioterapia no HC/UFPE.....	33
Tabela 4	- Variáveis Independentes.....	38
Tabela 5	- Informações Clínicas Gerais das pacientes em THA no HC/UFPE.....	40
Tabela 6	- Tratamentos realizados após diagnóstico de câncer.....	41
Tabela 7	- Número de pacientes por tipo de medicamento em uso e tempo de tratamento.....	41
Tabela 8	- Qualidade de vida das pacientes em uso de THA no HC/UFPE.....	42
Tabela 9	- Avaliação do Serviço.....	43
Tabela 10	- Prevalência da adesão à THA no HC/UFPE.....	43
Tabela 11	- Adesão relacionada ao medicamento em uso.....	44
Tabela 12	- Associação entre adesão e perfil sociodemográfico.....	44
Tabela 13	- Fatores que podem influenciar a adesão.....	45
Tabela 14	- Efeitos Marginais do Modelo Logit Ordenado para a adesão.....	47
Tabela 15	- Odd Ratio do Modelo Logit Ordenado para a adesão.....	48
Tabela 16	- Custo de aquisição dos hormônios no HC/UFPE.....	49
Tabela 17	- Prescrições dispensadas na Farmácia Ambulatorial $x$ custo da dispensação da THA no HC/UFPE.....	50
Tabela 18	- Nº de procedimentos cobrados em APAC $x$ valores repassados pelo SUS.	51

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMB	Associação Médica Brasileira
ANS	Agência Nacional de Saúde
APAC	Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade
APAC/ONCO	Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade em Oncologia
ASCO	( <i>American Society of Clinical Oncology</i> ) – Sociedade Americana de Oncologia Clínica
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
EA	Evento adverso
FBAGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
HER-2	( <i>Human Epidermal growth factor Receptor 2 gene</i> ) - gene do Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico tipo 2.
IA	Inibidor da Aromatase
IHQ	Imunohistoquímica
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
MS	Ministério da Saúde
NF	Nota Fiscal
OMS	Organização Mundial de Saúde
THA	Terapia Hormonal Adjuvante
TMX	Tamoxifeno
RE	Receptor de Estrogênio
RP	Receptor de Progesterona
SERM	<i>Selective Estrogen Receptor Modulator</i> – Modulador Seletivo do Receptor de Estrogênio
SBC	Sociedade Brasileira de Cancerologia
SBM	Sociedade Brasileira de Mastologia
SIA/SUS	Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
WHO	World Health Organization

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>1.2</b>	<b>Objetivos</b> .....	15
1.2.1	Objetivo geral.....	15
1.2.2	Objetivos específicos.....	15
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	16
<b>2.1</b>	<b>Câncer de mama: uma visão geral</b> .....	16
<b>2.2</b>	<b>Tratamento hormonal oral para o câncer de mama</b> .....	19
<b>2.3</b>	<b>Adesão a terapêutica hormonal</b> .....	22
<b>2.4</b>	<b>Custos com a terapia hormonal para o câncer de mama</b> .....	25
<b>2.5</b>	<b>Financiamento da hormonioterapia para o câncer de mama no SUS</b> .....	27
<b>2.6</b>	<b>Protocolos para hormonioterapia do câncer de mama</b> .....	30
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	34
<b>3.1</b>	<b>Delineamento do estudo</b> .....	34
<b>3.2</b>	<b>Local do estudo</b> .....	34
<b>3.3</b>	<b>Período de coleta</b> .....	34
<b>3.4</b>	<b>Tamanho e seleção da amostra</b> .....	34
3.4.1	Critérios de inclusão.....	35
3.4.2	Critérios de exclusão.....	35
<b>3.5</b>	<b>Fontes de dados</b> .....	35
3.5.1	Controle de dispensação de hormonioterapia do setor de farmácia do hc/ufpe...	35
3.5.2	Cálculo do custo direto.....	35
<b>3.6</b>	<b>Procedimentos de coleta de dados</b> .....	36
<b>3.7</b>	<b>Análise dos dados</b> .....	36
3.7.1	Variáveis analisadas.....	37
3.7.1.1	<i>Variáveis dependentes</i> .....	37
3.7.1.2	<i>Variáveis independentes</i> .....	37
<b>3.8</b>	<b>Considerações éticas</b> .....	38

<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>39</b>
<b>4.1</b>	<b>Descrição geral da população estudada.....</b>	<b>39</b>
<b>4.2</b>	<b>Adesão à hormonioterapia encontrada no hc/ufpe.....</b>	<b>43</b>
<b>4.3</b>	<b>Adesão relacionada ao perfil sociodemográfico.....</b>	<b>44</b>
<b>4.4</b>	<b>Adesão e fatores relacionados segundo teste de marques.....</b>	<b>44</b>
4.4.1	Efeitos marginais.....	47
4.4.2	Riscos relativos ou <i>odd ratios</i> .....	48
<b>4.5</b>	<b>Custos de aquisição / dispensação e valores repassados pelo SUS.....</b>	<b>48</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>52</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>58</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>59</b>
	<b>APÊNDICE A- QUESTIONÁRIO.....</b>	<b>68</b>
	<b>ANEXO A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECI -</b>	
	<b>DO.....</b>	<b>72</b>
	<b>ANEXO B- PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....</b>	<b>75</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública mundial, é a segunda principal causa de morte em todo o mundo e foi responsável por 8,8 milhões delas em 2015. Esse número, representa um aumento frente à média anual registrada em 2012, quando houve 8,2 milhões de mortes, e aproximadamente 70%, ocorrem em países de baixa e média renda (WHO, 2017). Os tipos de câncer mais incidentes no mundo foram pulmão (1,8 milhão), mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão) e próstata (1,1 milhão). Nos homens, os mais frequentes foram pulmão (16,7%), próstata (15,0%), intestino (10,0%), estômago (8,5%) e fígado (7,5%). Em mulheres, as maiores frequências foram encontradas na mama (25,2%), intestino (9,2%), pulmão (8,7%), colo do útero (7,9%) e estômago (4,8%) (FERLAY et al., 2013).

A estimativa para o Brasil, biênio 2018-2019, aponta a ocorrência de 600 mil novos casos de câncer, para cada ano. Os cânceres de próstata (68 mil) em homens e mama (60 mil) em mulheres serão os mais frequentes. Estes representam taxas de incidência de 31,7 e 29,5 por 100 mil habitantes, respectivamente, e são consideradas intermediárias e compatíveis com as apresentadas para países em desenvolvimento (INCA, 2018).

O câncer de mama é o segundo tipo mais frequente no mundo, sendo o mais comum e uma das principais causas de morte entre as mulheres, com 571 mil mortes em 2015 (WHO, 2015). No Brasil é a primeira causa de morte entre as mulheres, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados (SBO, 2014). Entre 2018 e 2019 são esperados 59.700 casos de câncer de mama, com um risco estimado de 56,33 casos a cada 100 mil mulheres. Para Pernambuco são esperados 2.680 casos novos, estimando a incidência de 54,37 casos novos a cada 100 mil mulheres, sendo 770 casos na capital Recife, o que representaria uma incidência de 85,34 casos novos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2018).

A etiologia do câncer de mama ainda não é totalmente esclarecida, embora haja elevado número de pesquisas envolvendo essa patologia. A interação de vários fatores exógenos aliado a fatores genéticos são considerados determinantes no desenvolvimento da doença (PINHO; COUTINHO, 2007). Entre eles destacam-se: idade da primeira menstruação menor do que 12 anos; menopausa após os 55 anos; nuliparidade; primeira gravidez após os 30 anos; uso de alguns anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal na menopausa, especialmente se por tempo prolongado; exposição à radiação ionizante; consumo de bebidas alcoólicas; dietas hipercalóricas; sedentarismo; e predisposição genética ((INCA, 2018).

As estratégias de detecção precoce de câncer visam ao diagnóstico de casos de câncer em fase inicial de sua história natural, podendo ter como resultado melhor prognóstico e

menor morbidade associada ao tratamento (INCA, 2015). O diagnóstico correto do câncer é essencial para um tratamento adequado e eficaz, porque cada tipo da doença precisa de um tratamento específico, que pode abarcar uma ou mais modalidades, tais como cirurgia, radioterapia ou quimioterapia, incluindo a hormonioterapia (OPAS/OMS, 2018).

Apesar das medidas de prevenção e dos avanços nas terapias, o câncer está entre as doenças que mais oneram o sistema de saúde e a sociedade (SECOLI, 2005). O impacto econômico do câncer é significativo e está aumentando constantemente, visto que a incidência também é crescente. Em 2010, o custo econômico anual total do câncer no mundo foi estimado em aproximadamente US \$ 1,16 trilhão (STEWART, 2014).

No Brasil, os estudos sobre custos na área de Oncologia são escassos, visto tratar-se de um tema amplo, que aborda procedimentos de alta complexidade, mão de obra especializada e inovações tecnológicas constantes, o que gera um alto custo para o sistema de saúde. Um estudo inédito avaliou o impacto do câncer na perda de produtividade dos países que compõem o BRICS (Brasil, Rússia, China, Índia e África do Sul) no ano de 2012 onde os gastos com o câncer somaram US \$ 46,6 bilhões, equivalentes a R\$ 150 bilhões por ano. Além disso, mostrou que a estimativa para o Brasil é que o país tenha um gasto de US \$ 4,6 bilhões anuais (R\$ 15 bilhões) e a 0,21% de toda a riqueza gerada (PEARCE et al., 2018).

De fato, as análises desses custos geram informações importantes para os gestores, que planejam e gerenciam serviços de saúde, dada a crescente necessidade e pressão por incorporação de novas tecnologias nessa área. Além disso, é comum nessa área, gastos excedentes ao que foi programado, o que torna ainda mais necessário o incentivo a estudos que gerem informações com finalidade de alcançar eficiência e agilidade nas tomadas de decisão (BRITO, 2004).

Um dos grandes gastos relacionados ao câncer é representado pelos medicamentos quimioterápicos uma vez que muitos deles são de alto custo. Neles está incluso o custo com a hormonioterapia, um dos tratamentos sistêmicos para o câncer de mama, determinado de acordo com o risco de recorrência, e está entre as medidas terapêuticas com maior controle da doença, visto que a grande maioria desse tipo de tumor expressa receptores hormonais positivos (BRASIL, 2008).

A terapia hormonal é diária, de uso prolongado, e pode provocar importantes efeitos colaterais nos pacientes que já utilizaram outros tratamentos com severos efeitos adversos. Porém, o uso de tais drogas para câncer de mama em estágio inicial pode reduzir o risco em 15 anos de recorrência e mortalidade por câncer, sendo recomendado como uma medida

preventiva em 75-80% dos casos da doença (BURSTEIN et al., 2010; GUEDES, 2016; MURPHY et al., 2012).

A fim de conhecer os custos com esse tratamento no HC/UFPE, foi feita uma análise a partir do custo direto da aquisição dos medicamentos, já que no processo de dispensação de hormonioterapia oral o custo relevante é o próprio medicamento. Além disso, a estimativa de adesão à hormonioterapia para o câncer de mama é um importante instrumento para o monitoramento dessas mulheres, contudo é desconhecida no HC/UFPE.

Considerando a contribuição dessa terapia no aumento da sobrevida das mulheres com câncer de mama, bem como o custo que envolve esses medicamentos, justifica-se estudar a adesão e os fatores relacionados a esse comportamento (ARAÚJO; FONSECA; SAAD, 2009; BRITO, 2014; GUEDES, 2016; JORNET et al., 2011). Portanto, espera-se que o estudo possa oferecer maior segurança aos tomadores de decisões no que diz respeito ao planejamento de ações que envolvem demandas de recursos financeiros no âmbito do sistema de saúde pública, levando-se em consideração a crescente demanda por credenciamento e incorporação de novas tecnologias nessa área. Ademais, o estudo buscou conhecer o perfil sociodemográfico dessas mulheres e os fatores relacionados que as levam a aderir à terapia.

## **1.2 Objetivos**

### **1.2.1 Objetivo geral**

Avaliar os aspectos econômicos do tratamento hormonal oral para o câncer de mama e a adesão à terapia das mulheres em tratamento no Hospital das Clínicas de Recife.

### **1.2.2 Específicos**

- Descrever o perfil sociodemográfico de pacientes em tratamento hormonal oral para o câncer de mama no Hospital das Clínicas da UFPE;
- Estimar a adesão à terapêutica hormonal das mulheres estudadas;
- Identificar os valores de aquisição com os medicamentos hormonioterápicos;
- Comparar os valores de aquisição com os reembolsados pelo SUS via SIA/SUS - APAC/ONCO.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Câncer de mama: uma visão geral

Na definição do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo, as metástases. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores ou neoplasias malignas (BRASIL, 2017).

O câncer, e especialmente o de mama é um problema de saúde pública em todo o mundo, devido às elevadas taxas de incidência e mortalidade (GIRIANELLI et al., 2014; GUEDES, 2016). Por existir uma grande variação nos tipos histológicos, os casos diferem no comportamento clínico e no prognóstico (BRITO, 2014). Em países como Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Holanda, Dinamarca e Noruega, tem-se observado um aumento na incidência desse tipo de câncer, porém, uma redução na mortalidade, fato este, associado à detecção precoce da doença (INCA, 2004). No Brasil, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas (14 óbitos a cada 100 mil mulheres em 2013), apesar de ser considerado um câncer relativamente de bom prognóstico, se diagnosticado e tratado oportunamente (INCA, 2015). Em Pernambuco, a taxa de mortalidade é uma das mais altas do Nordeste, 11,98 óbitos a cada 100 mil mulheres até o ano de 2010, com projeção de 14,70 óbitos a cada 100 mil mulheres até 2020 (BARBOSA et al., 2015).

As estratégias para a detecção precoce do câncer de mama são o diagnóstico precoce e o rastreamento. A primeira dá-se através de orientação para que a mulher realize a autopalpação/observação das mamas, bem como, que a mulher seja estimulada a procurar esclarecimento. Na segunda estratégia o exame de rastreio é ofertado às mulheres que oportunamente chegam às unidades de saúde e às mulheres na faixa etária alvo que são formalmente convidadas para os exames periódicos (INCA, 2016; WHO, 2007).

Para a detecção precoce do câncer de mama, desde 2004 o Ministério da Saúde (MS) faz as seguintes recomendações, conforme Quadro 1. De acordo com o MS, os grupos com risco elevado para desenvolvimento de câncer de mama são: mulheres com história familiar de pelo menos um parente de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com diagnóstico de câncer de mama, abaixo dos 50 anos de idade; mulheres com diagnóstico histopatológico de lesão mamária proliferativa com atipia ou neoplasia lobular *in situ*; mulheres com história familiar de pelo menos um parente de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com diagnóstico de câncer de

mama bilateral ou câncer de ovário, em qualquer faixa etária; mulheres com história familiar de câncer de mama masculino (BRASIL, 2004).

Quadro 1 – Recomendações para detecção precoce do câncer de mama.

Mulheres a partir de 40 anos	Rastreamento por meio do exame clínico da mama.
Mulheres com idade entre 50 a 69 anos	Rastreamento por mamografia, com o máximo de dois anos entre os exames.
Mulheres a partir dos 35 anos	Exame clínico da mama e mamografia anual, para as mulheres pertencentes a grupos populacionais com risco elevado de desenvolver câncer de mama.

Fonte: MS/INCA, 2004.

O diagnóstico do câncer é realizado através de exames de ultrassonografia e mamografia, e confirmado por exame de biópsia. Posteriormente ao diagnóstico, é necessário definir o estadiamento da doença, o que é feito através de exame clínico, histopatológico, imagenologia, citologia e estudos laboratoriais como o dos marcadores tumorais, e é fundamental para definir a terapêutica mais adequada (MS, 2008). Definido o estadiamento do tumor, ou seja, a extensão da doença, inicia-se o tratamento específico para cada caso, cuja finalidade é a cura, se diagnosticada no início, ou o prolongamento da vida útil e a melhora na qualidade de vida, se houver evidências de metástase à distância (INCA, 2016; WHO, 2002).

O tratamento é iniciado e abordado por equipe multiprofissional composta por médicos, enfermeiros, farmacêuticos, nutricionistas, psicólogos, fisioterapeutas, visando abordagem multidisciplinar integrada, cujos resultados serão mais efetivos do que intervenções isoladas, e é composto pelas modalidades terapêuticas: loco-regional – cirurgia e radioterapia, e sistêmica – quimioterapia e hormonioterapia (WHO, 2002).

O tipo de cirurgia depende do tipo de tumor, e pode ser conservadora, com a retirada apenas do tumor, ou mastectomia (não-conservadora), com a retirada da mama e reconstrução mamária. A mastectomia pode ser simples, quando se retira toda a mama e alguns dos gânglios linfáticos axilares, ou radical modificada, quando se retira a mama, a maioria dos gânglios linfáticos axilares, podendo incluir a retirada da fáscia, que cobre os músculos torácicos (BRASIL, 2008). Após a cirurgia a radioterapia pode ser indicada, com a finalidade de destruir as células remanescentes (INCA, 2016).

O tratamento sistêmico, é composto por quimioterapia, hormonioterapia e o anticorpo monoclonal do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (anti-HER-2) (AMB & ANS, 2009), e deve ser baseado de acordo com o risco de recorrência (idade da paciente, comprometimento linfonodal, tamanho tumoral, grau de diferenciação), assim como das características tumorais que ditarão a terapia mais apropriada (BRASIL, 2014). A seleção das opções terapêuticas deve basear-se na evidência do melhor tratamento existente, atendendo aos recursos disponíveis (WHO, 2017).

A quimioterapia é o uso combinado de fármacos de aplicação intravenosa ou oral com a finalidade de atingir as células cancerosas em diferentes fases do ciclo celular, e que também atinge células normais de crescimento rápido (INCA, 2016; WHO, 2002). De acordo com as suas finalidades, a quimioterapia é classificada em: curativa, quando é usada com o objetivo de se conseguir o controle completo do tumor; adjuvante, quando se segue à cirurgia curativa, tendo o objetivo de esterilizar células residuais locais e circulantes, diminuindo a incidência de metástases à distância; neoadjuvante, quando indicada para se obter a redução parcial do tumor, visando a permitir uma complementação terapêutica com a cirurgia e/ou radioterapia; e paliativa, usada com a finalidade de melhorar a qualidade da sobrevida do paciente (MS/INCA, 2004).

O uso da terapia sistêmica com anticorpo monoclonal humanizado anti-HER-2 é utilizado na quimioterapia do carcinoma de mama que superexpressa o HER-2 (BRASIL, 2014). Os receptores do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2) são receptores transmembrana que, em condições normais, regulam o crescimento, a proliferação e a sobrevida celular (YARDEN, 2001). Cerca de 20% das pacientes com câncer de mama invasivo apresentam superexpressão ou amplificação do HER-2 (AMB; ANS, 2009; BRASIL, 2014), e, portanto, a pesquisa do proto-oncogene HER-2 deve ser incorporada à decisão clínica juntamente com os receptores hormonais para uma adequada escolha da terapia adjuvante (SBOC, 2011).

A terapia hormonal adjuvante (THA) ou hormonioterapia consiste no uso de substâncias semelhantes ou supressoras de hormônios para inibir o crescimento do tumor ((BARNER, 2010) e há décadas, está associada à melhoria da sobrevida livre da doença e da taxa de mortalidade, reduzindo assim a recorrência (BRASIL, 2005), sendo indicada a todas as pacientes com receptores hormonais positivos (BRASIL, 2015).

## 2.2 Terapia hormonal oral para o câncer de mama

O papel dos hormônios no tratamento do câncer de mama tem sido reconhecido por mais de um século, desde que foram publicadas as observações sobre o efeito da cirurgia de retirada dos ovários (ooforectomia) em pacientes com câncer de mama metastático, antes inoperáveis (BEATSON, 1986; LOVE; PHILIPS, 2002). Desde então, foram múltiplas as tentativas de tratar casos de câncer de mama por meio de manipulações hormonais, e tem-se obtido grandes evidências para obtenção de consenso a esse respeito (BRITO, 2014; SBC; SBM; FBAGO, 2011).

O desenvolvimento das glândulas mamárias dá-se a partir de altas quantidades de estrogênio e progesterona liberadas durante a puberdade, e são muito sensíveis à ação dos hormônios sexuais. Durante a menopausa, com a inatividade dos ovários, as concentrações de estrogênio circulante caem significativamente, mas a produção hormonal permanece pela ação das glândulas suprarrenais, que atuam como via alternativa de produção hormonal. Nesta fase, o tecido adiposo é a principal fonte de estrogênio, e a obesidade pós menopausa é um fator de risco importante para o desenvolvimento do câncer de mama (ADAMI et al., 2008; CONROY et al., 2011; MUNSELL et al., 2014; GUEDES, 2016).

Como a hormonioterapia baseia-se na utilização de antagonistas dos hormônios que estimulam o crescimento tumoral, é imprescindível a avaliação dos receptores do tumor de cada paciente (ADAMI; HUNTER; TRICHOPOULOS, 2008; BRASIL, 2013c), visto que na presença de neoplasias, ocorre uma desorganização da estrutura celular, o que ocasiona a diminuição ou até mesmo o desaparecimento dos receptores de estrogênio e progesterona (FARIA et al., 1994). O uso da terapia hormonal adjuvante tem um importante papel no manejo da doença na maioria das mulheres, já que 60% a 80% apresentam positividade para o receptor de estrogênio (RE+), fazendo da hormonioterapia uma das principais estratégias para a redução da mortalidade por câncer de mama na atualidade (GUEDES, 2016; INCA, 2016; SBC; SBM; FBAGO, 2011).

A dosagem de receptores hormonais mais utilizada é através do método imunohistoquímico (IHQ), cujo propósito é reconhecer antígenos e assim identificar e classificar células específicas dentro de uma população celular (CAPELOZZI, 2009). A técnica descreve a positividade de receptores de estrogênio (RE) e progesterona (RP) com percentual de acometimento, sendo o resultado assim expresso: RE positivo alto (+++), com mais de 75%; RE positivo médio (++) , de 25% a 75%; RE positivo baixo, de 10% a 25%; e RE negativo (-), com <10%. Quanto menor for o percentual de RE, menor e menos duradoura será a resposta à hormonioterapia do câncer mamário (BRASIL, 2016).

Para as mulheres com RH positivos, as opções de tratamento hormonal adjuvante são o tamoxifeno (TMX) na dose de 20 mg/dia, indicado em mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa, ou um inibidor da aromatase (IA), que é indicado apenas para mulheres na pós-menopausa. Os IA incluem o anastrozol (1 mg/dia), letrozol (2,5 mg/dia) e exemestano (25 mg/dia).

O tamoxifeno, medicamento mais utilizado na prática clínica, pertence à classe dos SERMS - Modulador Seletivo dos Receptores de Estrogênio (*Selective Estrogen Receptor Modulator*), é um agente antiestrogênico que se liga aos receptores de estrogênio, presentes em uma parcela das neoplasias de mama (OLIVEIRA et al., 2012). Essa interação leva ao bloqueio de processos fundamentais da transcrição celular e vias de sinalização da transdução necessárias para o crescimento celular e proliferação. Desenvolvido na década de 70, esse medicamento é uma opção bem estabelecida de tratamento hormonal adjuvante (FORBES et al., 2008), e sua utilização é o fator mais importante na redução da mortalidade por câncer de mama nas últimas décadas, nos países ocidentais (BARRON et al., 2007), tendo sido considerado o padrão ouro no tratamento endócrino do câncer de mama (MORENO; CAPOBIANCO, 2015).

Embora os benefícios associados ao tamoxifeno superem os efeitos adversos que o mesmo pode desencadear, a utilização dessa droga está associada a um aumento no risco de desencadeamento de câncer de endométrio, de trombose venosa, sangramento vaginal e de embolia pulmonar (COLEMAN, 2003; TAMAKI et al., 2002). Outros efeitos colaterais são: fogachos, corrimento vaginal, irritação, osteopenia e osteoporose, fraturas patológicas, catarata, dentre outros (LEAL; CUBERO; DEL GIGLIO, 2010; RIGGS; HARTMANN, 2003).

Já os IA atuam pela supressão do nível sérico de estrogênio, a partir da inibição da enzima aromatase, que é responsável pela conversão periférica de androgênio em estrogênio. Ao inibir a ação da enzima, os IA impedem a transformação dos hormônios sexuais liberados pela suprarrenal em estrógeno, privando as células malignas desse fator de crescimento. Devido à sua atuação periférica, os IA não são efetivos nas pacientes na pré-menopausa, por estarem relacionados ao aumento da estimulação ovariana (EBCTCG, 2008; PRITCHARD, 2004).

Os IA são classificados como de 1ª, 2ª, ou 3ª geração, de acordo com a cronologia, e como tipo 1 e tipo 2, de acordo com o mecanismo de ação. Os tipos 1 são os inibidores esteroides, e se ligam irreversivelmente à molécula da aromatase. Os tipos 2 são não esteroides, e se ligam de forma reversível à molécula da aromatase. Os mais utilizados na

prática clínica atual são os de terceira geração: anastrozol e letrozol (tipo 2); e o exemestano (tipo 1) (LEAL; CUBERO; DEL GIGLIO, 2010; SMITH; DOWSETT, 2003). Na maioria dos casos, o tratamento inicial com IA fica restrito apenas para aquelas mulheres enquadradas na categoria de alto risco, como naquelas com história trombofílica, doença cerebrovascular ou carcinoma de endométrio, para as quais o uso do tamoxifeno fica contraindicado (DOWSETT et al., 2010), e implica na avaliação da densidade óssea e uso de cálcio e vitamina D, além de prática de exercício físico, por conta do aumento do risco de perda óssea associado ao tratamento (BRITO, 2014; GOLDBIRTSCH et al., 2007).

Os efeitos colaterais associados aos IA são fogachos, artralgia, dores musculoesqueléticas, tosse, osteopenia/osteoporose, náusea/vômito, edema, cefaleia, tosse, faringite, mudança de humor, angina, hipertensão, eritema cutâneo, hipercolesterolemia, constipação, ganho de peso, fadiga, dispneia, tosse, dor abdominal, hipertensão, hiperidrose, insônia, depressão, dor, elevação da fosfatase alcalina (LEAL; CUBERO; DEL GIGLIO, 2010). Observa-se também que pacientes sob tratamento com tamoxifeno mostram mais fenômenos tromboembólicos e sangramento vaginal, quando comparadas àquelas em uso do letrozol. No entanto, em relação à ocorrência de fraturas e maior número de eventos cardíacos, verifica-se uma frequência significativamente maior mediante uso dos IA (ATAC, 2008; BIG, 2005; BUZDAR et al., 1997).

Em breve revisão sobre o tema, a Sociedade Brasileira de Oncologia (SOB), no Manual de Condutas de 2011, preconiza que um dos critérios para escolha da hormonioterapia em pacientes com câncer de mama é a responsividade endócrina, através da análise dos receptores de estrógeno e progesterona (SOB, 2017). A Associação Médica Brasileira (AMB) e o Conselho Federal de Medicina (CFM) no Projeto Diretrizes de 2001 para o Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama, recomenda a hormonioterapia adjuvante com Tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos e deve ser empregada em todas as pacientes com receptor hormonal positivo, sendo o benefício observado nas pacientes na pré ou pós-menopausa, com ou sem utilização de quimioterapia (AMB/CFM, 2009). O Instituto Nacional do Câncer – INCA, estabeleceu como critério para uso da hormonioterapia em suas unidades, a positividade de pelos menos um dos receptores hormonais (INCA, 2001).

A *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), realizou entre os anos de 2009 e 2013, uma revisão sistemática a respeito da duração ótima do tratamento, com intuito de atualizar a diretriz de prática clínica em terapia endócrina adjuvante. Desfechos de interesse incluíram a sobrevivência, a recorrência da doença e eventos adversos, e como resultado obteve-se novas recomendações. Embora as diretrizes anteriores da ASCO recomendassem 5

anos de hormonioterapia, evidências sugerem que deve ser oferecido a duração total de 10 anos de tratamento (BURSTEIN et al., 2014; GUEDES, 2016). O Consenso de Saint Galle também recomenda a positividade para os receptores de estrogênio e progesterona, e em encontro ocorrido em março de 2017, endossou que a hormonioterapia por 10 anos deve ser considerada em pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo de alto risco de recidiva (CURIGLIANO et al., 2017).

A THA foi regulamentada no Sistema Único de Saúde (SUS) em 2001 e está publicada no manual de bases técnicas para Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) do Ministério da Saúde (MS). Em 2008, com a adoção da tabela unificada de procedimentos no SUS, o MS atualizou as bases técnicas em oncologia. Dentre as recomendações sobre autorização de procedimentos de hormonioterapia no SUS é necessário a comprovação da sensibilidade do tumor ao tratamento hormonioterápico, por meio da determinação de receptor hormonal positivo (BRASIL/INCA, 2008). É importante ressaltar que a pesquisa de receptor hormonal também tem cobertura pelo SUS, e esse é um dos critérios necessários para o credenciamento em oncologia, seja realizando o exame na própria instituição de saúde, seja através de contrato formal com outra instituição (BRITO, 2014).

### **2.3 Adesão à terapêutica hormonal**

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define adesão ou aderência como a extensão na qual o comportamento do indivíduo – em relação à tomada da medicação, observância à dieta ou condução de mudanças no estilo de vida – coincide com as recomendações dadas pelo serviço de saúde (SABATE, 2003). O conceito de adesão é dinâmico, complexo, multidimensional e mede a resposta do paciente às recomendações do prescritor (FINE et al., 2009; ROSNER, 2006). A adesão deve ser compreendida através de cinco dimensões: (1) características do regime de tratamento, (2) características da doença, (3) fatores relacionados às questões sociais e econômicas, (4) fatores relacionados aos profissionais e aos serviços de saúde e (5) fatores relacionados aos pacientes (OMS, 2003).

Os estudos de adesão tornaram-se relevantes pela percepção de que os pacientes só podem ter o benefício máximo do tratamento se tomarem o medicamento conforme as instruções e seguirem aos horários e as doses recomendadas (CRAMER et al., 2003). Indiscutivelmente, não há um " padrão ouro " para medir o comportamento de adesão, e o uso de uma variedade de estratégias tem sido relatado na literatura (ANDRADE et al., 2006; CAMPAGNA et al., 2014; FARMER, 1999; GUEDES, 2016; TIMMRECK; RANDOLPH,

1993), pois todos os métodos possuem suas vantagens e desvantagens (BATISTA, 2012; BEN, 2011; GUEDES, 2016; PETERSON et al., 2007; RAEBEL et al., 2013).

Há vários métodos e técnicas para aferir a adesão, alguns utilizando avaliação de resultados terapêuticos, opinião do profissional e questionários, ou ainda, dosagem do fármaco ou metabólitos no plasma, saliva ou urina (BRASIL, 2016; CORRER; OTUKI, 2013; RUDDY et al.; 2009), mas nenhum com acurácia perfeita para definir a situação real de uso dos medicamentos (CARVALHO et al., 2003; BRASIL, 2016). Portanto, a escolha do melhor instrumento para avaliar adesão deve considerar os recursos disponíveis nos serviços de saúde, a disponibilidade do pesquisador e pacientes envolvidos, e as estratégias empregadas devem obedecer aos requisitos de confiabilidade e validade aceitáveis (BEN, 2011; GUEDES, 2016; RAEBEL et al., 2013).

Existem duas formas de não-adesão: a intencional e a não-intencional. Ambas as formas podem ocorrer independentemente e em conjunto. Na forma intencional, os doentes intencionalmente recusam-se a aderir ao regime prescrito, muitas vezes devido à falta de conhecimento, medicação, desinteresse no tratamento, discordância, crenças, percepções sobre a doença, efeitos adversos. No caso da não-intencional pode ocorrer esquecimento, déficit cognitivo, polifarmácia e questões psicossociais. Idade, particularmente idade mais avançada, pode ter um impacto negativo sobre a adesão devido à presença de comorbidades (BANNING, 2008).

Há uma disparidade entre os estudos sobre as taxas de não-adesão, o que se justifica pelos diferentes métodos utilizados. Não existe um consenso sobre o ponto de corte para que a adesão à THA para o câncer de mama seja considerada adequada (BRITO, 2014), entretanto, os intervalos mais usados estão entre 80% a 95%. Mesmo com a limitação de estudos para apoiar uma escolha (RUDDY et al.; 2009), 80% é a margem mais utilizada nos estudos recentes, quanto ao uso de hormonioterápicos no câncer de mama (GUEDES, 2016; MAKUBATE et al., 2013; MCCOWAN et al., 2013; OWUSU et al., 2008; ROLNICK et al., 2013; SIMON et al., 2014).

Estudos mostram que nos países desenvolvidos, a adesão à terapia medicamentosa de pacientes que sofrem de doenças crônicas está na faixa de 50%, no entanto a magnitude e o impacto da baixa adesão presumem-se ainda maior nos países em desenvolvimento, dada a escassez de recursos para a saúde e desigualdades no acesso aos cuidados de saúde (DIAS et al., 2011). A OMS considera que em países desenvolvidos a não adesão a terapias de longo prazo gira em torno de 50%, sendo que estes valores são superiores em países menos desenvolvidos (MENDES, 2011; REMONDI et al., 2014). Estudos nacionais indicam

prevalências próximas a da OMS, reafirmando o importante problema de saúde pública representado pela não adesão e suas potenciais consequências (ARAÚJO, 2010; GIROTTO et al., 2013; MARCHI et al., 2013; MELCHORS, 2008; SANTOS, 2013; SOUZA, 2008).

O teste de Morisky, Green e Levine é um dos métodos utilizados para medir a adesão, e a teoria por trás dessa medida é que as omissões acerca dos erros no uso de medicamentos podem ocorrer pelos motivos: esquecimento, falta de cuidado, interrupção do tratamento ao se sentir melhor ou iniciando o tratamento ao se sentir pior. A tendência dos pacientes em responder “sim” às perguntas acerca de seus regimes de adesão a seus médicos ou outros profissionais é devido à forma como essas perguntas são elaboradas. No teste utilizado nesse estudo, ao invés de tentar superar o viés do “sim”, a abordagem tenta obter revelações de não aderência (MORISKY; GREEN; LEVINE, 1986).

É função da equipe multidisciplinar, orientar o paciente mostrando a importância da adesão à terapia medicamentosa, bem como conduzir os efeitos adversos (SIMONS et al., 2011). A adesão ao tratamento oral é complexa e multifacetada, e a não-adesão pode implicar no aumento de recursos assistenciais, como mais visitas médicas, maiores taxas de internação e maiores períodos de internamento hospitalar (BRITO, 2014).

Os fatores que podem influenciar na adesão ao tratamento, estão relacionados à natureza da doença, às características da terapêutica, à qualidade da relação da equipe de saúde com o paciente, bem como características intrínsecas ao próprio paciente (OLIVEIRA et al., 2012). O conhecimento desses fatores por parte da equipe multiprofissional é uma importante ferramenta para o acompanhamento da evolução do paciente oncológico. Quando as questões são identificadas e tratadas de forma eficaz, maiores e melhores são as chances de sucesso nos resultados clínicos dos pacientes (MIASKOWSKI, 2008).

O fator mais comumente apontado como associado à não-adesão, e que afeta negativamente a qualidade de vida das pacientes com câncer de mama, são os efeitos adversos (EA) do tratamento de câncer de mama (BRITO, 2014). Além dos EA, idades extremas, mulheres brancas, alcoolismo, necessidade de mudança comportamental significativa, serviços de saúde inconvenientes ou ineficientes, inadequada supervisão e comunicação com os profissionais de saúde, complexidade do regime terapêutico, insatisfação do paciente com o cuidado prestado, crenças do paciente sobre saúde com peso em favor da não-adesão, insuficiente apoio social, história de não-adesão à medicação, história de doença mental, incluindo depressão, são fatores associados à não-adesão (BRITO, 2014; KIMMICK et al., 2009; PARTRIDGE et al., 2007; RUDDY et al. 2009).

Outro ponto importante relacionado a não-adesão, refere-se ao fato do médico, por desconhecer que o paciente não está usando o medicamento corretamente, atribuir a progressão da doença à não eficácia da medicação e substituir o regime de tratamento, desnecessariamente (AVORN et al., 1998). Em outros casos, poderá prescrever medicamentos com custos e efeitos adversos maiores (BRITO, 2014).

Os fatores relacionados à uma elevada adesão na THA são: não ser casado, ter comorbidade, ter estadiamento regional ou avançado, ter receptor hormonal positivo, não receber quimioterapia adjuvante, receber radioterapia adjuvante, ter diagnóstico em hospital pequeno (KIMMICK et al., 2009).

Com o crescente número de medicamentos de uso oral para o tratamento do câncer, a investigação sobre o problema potencial de adesão na assistência oncológica recebeu maior reconhecimento (ALLEN, 2007; PARTRIDGE et al., 2007), tanto no campo da saúde quanto no econômico (PETERSON et al., 2007). Dessa forma, gestores de serviços de saúde, médicos e demais profissionais envolvidos na assistência, devem conhecer a dimensão deste problema, para os serviços serem estruturados de forma a evitar interrupção temporária ou definitiva do tratamento, inclusive para pacientes com bom prognóstico (BRITO, 2014).

#### **2.4 Custos com a terapia hormonal para o câncer de mama**

As análises econômicas podem ser um importante instrumento nos processos de alocação de recursos em saúde. Na medida em que permitem identificar e mapear problemas e oportunidades para uso e aplicação de soluções tecnológicas e em que investigam a efetividade, os custos e os impactos do uso de uma tecnologia no sistema de saúde, essas análises podem auxiliar na seleção das intervenções mais efetivas por menor custo e agregar elementos para alterações e aprimoramento das políticas de saúde, aumentando a eficiência e a efetividade dos serviços, e a qualidade do cuidado prestado (BRASIL, 2009).

Um tipo de análise econômica, que pode ser considerada parcial, é a chamada Análise de Custos (AC). Esse é um tipo de análise que permite comparar alternativas terapêuticas, mas apenas em termos dos seus custos, cujas consequências são consideradas idênticas. Trata-se de uma análise simples onde, em princípio, todos os custos das várias alternativas, devem ser incluídos (ARTIGLÁS, 2015; HOFFMANN et al., 2000). Dentre esses custos estão os custos diretos, que são aqueles diretamente relacionados aos serviços de saúde, que implicam em dispêndios imediatos, e são de fácil identificação, como exames diagnósticos, honorários profissionais, taxa de uso de equipamentos, aquisição de medicamentos e materiais de consumo, entre outros (SECOLI, et al., 2005).

Uma das principais razões aventadas pelo crescimento da farmacoeconomia nos últimos anos é o crescente aumento dos custos em saúde, tanto pelas implementações de novos fármacos, quanto pela introdução de novas tecnologias diagnósticas e terapêuticas (ARTIGLÁS, 2015; SACKETT et al., 2000). No Brasil, segundo a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no SUS, os procedimentos de hormonioterapia paliativa e adjuvante do carcinoma de mama têm uma produção anual que supera um milhão, representando cerca de 40% de toda a produção dos procedimentos de quimioterapia, inclusive hormonioterapia, no SUS (BRASIL, 2014).

Em estudo realizado no Reino Unido sobre a gestão do custo do tratamento do câncer de mama em estágio IV, em mulheres com receptor de estrogênio positivo, o tamoxifeno tem sido o tratamento de escolha. Os inibidores da aromatase são licenciados para tratamento de segunda linha para aqueles que não respondem ou são inadequados para a terapia com tamoxifeno. Notavelmente, o custo mensal do anastrozol ou letrozol é mais do que 10 vezes o do tamoxifeno. O aumento do uso desses agentes aumenta consideravelmente os custos do tratamento do câncer de mama metastático e os custos provavelmente aumentarão à medida que seu papel continuar crescendo na terapia (REMAK; BRAZIL, 2015).

Na Colômbia, em estudo realizado sobre os custos diretos da atenção a mulheres com câncer de mama, dentre vários achados, também pôde-se ver como a hormonioterapia em mulheres pós-menopausa e os cuidados paliativos, influenciam de forma importante no custo dos estádios regional, metastático e em recaídas sistêmicas, partindo de \$ 139.205 no estágio *in situ* em mulheres pré-menopausa e chegando a \$ 2.298.328 no estágio avançado IIIA-IIIC em mulheres pós-menopausa, por 5 anos de tratamento. Isso implica em um aumento de 16 vezes no custo do tratamento, conforme o avanço do estadiamento da doença (GAMBOA et al., 2008).

Com relação aos custos dos hormônios para o tratamento do câncer de mama no HC/UFPE, inicialmente é feita a aquisição desses medicamentos com base no consumo médio mensal (CMM) e na classificação dos medicamentos pela curva ABC. A Curva ABC ou 80-20 é baseada no teorema do economista Vilfredo Pareto, quando num estudo sobre a renda e riqueza, ele observou uma pequena parcela da população, 20%, que concentrava a maior parte da riqueza, 80% (PONTES, 2013). Trata-se, portanto, de classificação estatística de materiais, baseada no princípio de Pareto, em que se considera a importância dos materiais, com base nas quantidades utilizadas e no seu valor (PINTO, 2002).

A classe A abriga o grupo de itens mais importantes, correspondendo a cerca de 20% dos itens, representando cerca de 80% do valor total do estoque. A classe B representa um

grupo de itens em situação intermediária entre as classes A e C, compreende 50% dos itens e representam um valor intermediário no faturamento das empresas. A classe C agrupa cerca de 30% dos itens, cuja importância em valor é pequena dentro do estoque. (VIANA, 2010). Para Martins e Campos os percentuais do total de itens que pertencem à determinada classe não são uma razão exata: os da classe A estão entre 35% e 70% do valor movimentado no estoque, os da classe B, entre 10% a 45% e os da classe C, entre 20% e 55%.

A dispensação desses hormônios é realizada na Farmácia Ambulatorial do HC, através de prescrição médica, para um período de trinta dias, sendo verificada a cada dispensação a última vez que a paciente esteve no serviço, acompanhando dessa forma, a regularidade na recepção do medicamento por cada paciente, e a baixa no estoque realizada no mesmo dia. Mensalmente é enviada ao setor de Ambulatório de Oncologia a relação das pacientes que pegaram o medicamento, e assim é checada a vigência das APAC.

Os procedimentos para cobrança de hormonioterapia do câncer de mama com receptor hormonal positivo estão relacionados no Quadro 2, sendo o pagamento aos prestadores de serviços de saúde feito pelo nível de governo responsável pela sua gestão, através do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS) (BRASIL, 2003).

Quadro 2 - Códigos dos procedimentos utilizados para cobrança da hormonioterapia do câncer da mama.

<b>QUIMIOTERAPIA PALIATIVA</b>
03.04.02.034-6 - hormonioterapia do carcinoma de mama avançado - 1ª linha
03.04.02.033-8 - hormonioterapia do carcinoma de mama avançado - 2ª linha
<b>QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE</b>
03.04.05.004-0 - hormonioterapia do carcinoma de mama em estágio I
03.04.05.012-1 - hormonioterapia de carcinoma de mama em estágio II
03.04.05.011-3 - hormonioterapia de carcinoma de mama em estágio III

Fonte: Manual de Bases Técnicas para Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade APAC-ONCO.

## **2.5 Financiamento da hormonioterapia para o câncer de mama no SUS**

A Portaria nº 2.439/GM, de 8 de dezembro de 2005 instituiu a nova Política Nacional de Atenção Oncológica, e promoveu a descentralização e a valorização da corresponsabilidade entre a rede de serviços e as equipes profissionais, visando a

integralidade da atenção em Oncologia, e juntamente com Portaria nº 741, da Secretaria de Atenção à Saúde, definiram as características das Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) (BRASIL, 2005). Atualmente vigoram as Portarias nº 874 de 16 de maio de 2013, e 140 de 27 de fevereiro de 2014, que tratam da Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), e redefinem os critérios e parâmetros para a organização da atenção oncológica, respectivamente.

O Ministério da Saúde define como CACON, hospitais terciários que possuem condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos adequados à prestação de assistência especializada de alta complexidade para o diagnóstico definitivo e tratamento de todos os tipos de câncer. Cabe ao CACON oferecer o tratamento de cirurgia, radioterapia e quimioterapia dentro de sua estrutura hospitalar. Classifica como UNACON os hospitais terciários que possuem condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos adequados à prestação de assistência especializada de alta complexidade para o diagnóstico definitivo e tratamento dos cânceres mais prevalentes no Brasil (colo do útero, mama, próstata, estômago, cólon e reto). Cabe ao UNACON oferecer minimamente os tratamentos de cirurgia e quimioterapia, porém, neste caso, a unidade hospitalar deve ter o tratamento de radioterapia referenciado e contratualizado formalmente (BRASIL, 2005; BRASIL, 2006).

Sendo classificado como UNACON, o HC/UFPE atende o paciente de câncer de mama do diagnóstico à cirurgia, até a quimioterapia e hormonioterapia. Portanto, é fundamental conhecer o financiamento e ressarcimento do SUS para o tratamento oncológico, que é baseado em protocolos e medicamentos adotados de acordo com evidências clínicas, pois não existe uma tabela de medicamentos associada a cada tumor. Essa modalidade de financiamento tem uma lógica diferente dos demais tratamentos oferecidos pelo SUS, e tem foco no paciente, não no medicamento. Paga-se por ciclos de atendimento, visando a atenção integral. O fornecimento de medicamentos a nível ambulatorial, dá-se por meio da notificação dos fármacos como procedimentos quimioterápicos no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS). Dentro dele, há a Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), que é o documento pelo qual os gestores e profissionais de saúde solicitam o ressarcimento dos custos (BRASIL, 2008). A APAC é, ao mesmo tempo, instrumento de coleta de dados, cobrança de procedimento, de autorização e de informações epidemiológicas importantes (BRASIL, 2011).

Atualmente é possível obter dados de abrangência nacional sobre a assistência oncológica, através das APAC-ONCO, que passaram a integrar o sistema SIA-SUS em novembro de 1998, com a publicação da portaria GM/MS no 3.536 de setembro de 1998 (BRASIL, 1998a). A APAC-ONCO é uma autorização prévia necessária à realização de procedimentos de quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia pelos serviços de saúde credenciados ao SUS (COSTA, 2005).

Para que um procedimento de oncologia seja realizado, o serviço de saúde deve solicitar autorização prévia, o que é feito através do preenchimento do Laudo Médico para Emissão de APAC-ONCO pela unidade solicitante, que deve ser enviado ao órgão autorizador. O Laudo Médico deve ser adequadamente preenchido, onde constam: dados sobre o estabelecimento de saúde, o doente e o médico solicitante; dados da neoplasia; e dados do planejamento terapêutico global. Os autorizadores recebem os Laudos Médicos e analisam suas informações, verificando se todos os campos obrigatórios estão preenchidos e avaliando se o procedimento solicitado está em conformidade com as informações declaradas a respeito do paciente, do tumor e do planejamento terapêutico global, de acordo com as regras de autorização dos procedimentos. Estando em conformidade, a APAC-ONCO é emitida, e os procedimentos autorizados poderão ser faturados pelo serviço de saúde. No momento do faturamento, o serviço de saúde deve ainda informar o motivo de cobrança do procedimento realizado. Esta informação é a justificativa para a suspensão, continuidade ou mudança do procedimento. Na suspensão do procedimento podem ser utilizados os códigos relativos à progressão do tumor, alta, óbito ou transferência do paciente. Na continuidade do tratamento deve ser esclarecido se o procedimento será continuado ou se ele será trocado por motivo de troca de linha, finalidade, etc. (BRASIL, 1999c).

O Manual de Bases Técnicas para Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade APAC-ONCO foi criado pelo MS, com a finalidade de treinar e possibilitar a atuação descentralizada dos profissionais envolvidos na autorização e auditoria dos procedimentos oncológicos, tendo sua última atualização em maio de 2016 e está em sua 22ª edição, onde constam os procedimentos para hormonioterapia para o câncer de mama e respectivos valores de repasse, conforme Quadro 3 (BRASIL, 2016).

Quadro 3 – Procedimentos relacionados ao estadiamento da doença e valores de repasse.

<b>N ° do Procedimento da tabela SUS</b>	<b>Descrição da doença</b>	<b>Valor de repasse na tabela SUS</b>
03.04.05.004-0	E-I: clínico ou patológico, receptor positivo	R\$ 79,75
03.04.05.012-1	E-II: clínico ou patológico com ou sem linfonodos, receptor positivo	R\$ 79,75
03.04.05.011-3	E-III: (ou receptor positivo ou pós-menopausa/homem receptor desconhecido)	R\$ 79,75
03.04.02.034-6	Mama hormônio 1ª linha - doença óssea ou de partes moles meta ou recidivada	R\$ 79,75
03.04.02.033-8	Mama hormônio 2ª linha exclusiva pós-menopausa - doença óssea ou de partes moles meta ou recidivada	R\$ 301,50

Fonte: Manual de Bases Técnicas para Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade APAC-ONCO, 2016.

## **2.6 Protocolos para hormonioterapia do câncer de mama**

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) em Oncologia do MS, objetivando a qualificação do SUS, atualizam essas orientações a cada três anos, utilizando critérios internacionalmente estabelecidos, a fim de orientar condutas e protocolos institucionais. Em relação à hormonioterapia do câncer de mama, esse PCDT traz as seguintes orientações contidas na Tabela 1.

Tabela 1 - Recomendação para uso de hormonioterapia segundo MS.

Risco/status menopausal	Pré-menopausa	Pós-menopausa
Baixo risco	Tamoxifeno - se RH positivo – por 5 anos.	Tamoxifeno ou inibidor da aromatase <i>upfront*</i> , ou <i>switch**</i> - se RH positivo.
Risco intermediário	Tamoxifeno se RH positivo – por 5 anos.	Tamoxifeno ou inibidor da aromatase <i>upfront*</i> ou <i>switch**</i> - se RH positivo.
Alto risco	Se RH positivo – tamoxifeno por 5 anos, caso paciente em pós-menopausa. Ao fim deste período, considerar 5 anos de inibidor de aromatase como adjuvância estendida. Caso em pré-menopausa, considerar terapia estendida com TMX.	Se RH positivo – tamoxifeno ou inibidor de aromatase <i>upfront</i> , ou <i>switch</i> .

Fonte: Retirado do PCDT Oncologia/MS 2014.

\* Iniciar hormonioterapia com um inibidor de aromatase por cinco anos.

\*\* Iniciar hormonioterapia com um inibidor de aromatase ou com o tamoxifeno por dois ou três anos e depois trocar pelo tamoxifeno ou por um inibidor de aromatase, respectivamente, até completar cinco anos.

O Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira (AMB) e Conselho Federal de Medicina (CFM), desde 2001 recomenda o uso da hormonioterapia como modalidade terapêutica sistêmica para o câncer de mama. A hormonioterapia adjuvante com Tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos deve ser empregada em todas as pacientes com receptor hormonal positivo, sendo o benefício observado nas pacientes na pré ou pós-menopausa, com ou sem utilização de quimioterapia (AMB/CFM, 2001).

A AMB junto com a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), nas Diretrizes Clínicas de Saúde Suplementar, da qual fazem parte a Sociedade Brasileira de Mastologia (SMB), a Sociedade Brasileira de Cancerologia (SBC) e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FBAGO), orientam o uso da hormonioterapia para o câncer de mama como principal estratégia para a redução da mortalidade. Conforme positividade dos receptores de estrogênio e progesterona, orienta-se a administração do tamoxifeno na dose de 20 mg/dia, como terapia padrão por período cinco anos, e recomenda que em mulheres portadoras do câncer de mama RE+ e ausência de comprometimento dos

linfonodos axilares, o uso prolongado por mais de cinco anos, não demonstra benefícios adicionais. Com relação aos IA, o emprego dessa classe na terapia endócrina adjuvante do câncer de mama receptor hormonal positivo (RE+ e/ou RP+) em mulheres na pós-menopausa, demonstra benefício na sobrevida livre de doença quando comparado ao tamoxifeno. Os IA também são recomendados como terapia neoadjuvante, para tumores de mama localmente avançados, principalmente em pacientes idosas que podem apresentar restrições ao tratamento quimioterápico pré-operatório (AMB/ANS, 2011).

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), em seu Manual de Condutas de 2011, recomenda o uso de hormonioterapia (Tabela 2) no câncer de mama conforme o *status* menopausal/risco de recorrência da doença.

Tabela 2 – Recomendação de hormonioterapia adjuvante em tumores hormônio-sensíveis (SBOC).

<b>Status menopausal</b>	<b>Pré-menopausa</b>	<b>Pós-menopausa</b>
Baixo risco	TMX por 5 anos	TMX por 5 anos TMX 2-3anos → IA 3-2anos TMX 5anos → IA 5anos
Alto risco	TMX por 5 anos ou Supressão Ovariana	IA 5anos ou TMX 2-3anos→IA 3-2anos IA 3-2anos→ TMX 2-3anos

Fonte: Retirada do Manual de Condutas SBOC, 2011.

Nos casos de câncer de mama metastático a SBOC recomenda como tratamento de primeira linha, que os IA sejam a primeira escolha para as mulheres em pós-menopausa, devido a sua superioridade terapêutica frente ao TMX. Em caso de uso prévio apenas de tamoxifeno, com intervalo livre de doença inferior a dois anos, os inibidores são a melhor opção de tratamento. Para pacientes que já tenham recebido letrozol ou anastrozol, exemestano apresenta atividade bastante similar em estudo randomizado. O TMX pode também ser considerado para as pacientes que usaram somente inibidores da aromatase na adjuvância. Após falha ao TMX, os IA de terceira geração estão indicados como terapia de segunda linha. Em caso de falha aos inibidores reversíveis da aromatase de terceira geração (anastrozol e letrozol) pode-se utilizar exemestano. Nos casos de mulheres em pré-menopausa, o TMX ou supressão ovariana competem como a melhor abordagem terapêutica do câncer de mama metastático (SBOC, 2011).

No HC/UFPE o protocolo para uso de hormonioterapia (Tabela 3) tem como critérios de inclusão a imunohistoquímica RE/RP > 10%.

Tabela 3 – Protocolo para uso de hormonioterapia no HC/UFPE.

<b>Status Menopausal</b>	<b>Pré-menopausa</b>	<b>Pós-menopausa</b>
Adjuvante Baixo Risco	TMX por 5 anos	TMX ou Anastrozol por 5 anos.
Adjuvante Alto Risco	TMX por +/- 10 anos.  Goserelina ou castração  cirúrgica (ooforectomia)	Anastrozol por 10 anos  ou  TMX por 5 anos → Anastrozol por 5 anos.
Metastático	1ª linha: TMX até progressão da doença ou toxicidade limitante.  2ª linha: ooforectomia + Anastrozol até progressão da doença ou toxicidade limitante.  3ª linha: ooforectomia ou Fulvestranto.	TMX → se baixo volume de doença.  Anastrozol → se volume de doença visceral.  Fulvestranto > ou = 2ª linha

Fonte: Protocolo Clínico de Tratamento Oncológico do HC/UFPE, 2015.

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 Delineamento do estudo**

Trata-se de pesquisa transversal, quantitativa, descritiva, retrospectiva, tipo estudo de caso.

#### **3.2 Local do estudo**

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas de Pernambuco, que é uma unidade de saúde vinculada à Universidade Federal de Pernambuco, administrado pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), localizado na capital do Estado. É um hospital público, que tem como objetivo oferecer atendimento médico e hospitalar à população nas mais diversas áreas. Por ser considerado uma Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), o HC/UFPE dispõe de todos os recursos diagnósticos e terapêuticos para o adequado tratamento do câncer de mama.

O HC/UFPE possui 414 leitos, sendo 12 leitos de UTI adulto geral e cardiológica, 13 leitos de UTI e UCI neonatal, 10 salas cirúrgicas, 4 salas de cirurgia ambulatorial, 3 salas de cirurgia obstétrica, e também 15 hemodialisadores no centro dialítico. Realiza em média 4.000 exames por imagem, mais de 30 mil exames laboratoriais a nível ambulatorial, 772 cirurgias e 213 partos. Tem uma produção mensal de 17 mil consultas ambulatoriais onde atende 27 especialidades médicas, e 1.011 internações. Em 2016 foram realizadas 4.710 consultas oncológicas, e em 2017 foram realizadas 4.265 consultas. Para o tratamento do câncer, conta com equipe multidisciplinar, como médicos, enfermeiros, psicólogos, farmacêuticos, fisioterapeutas, nutricionistas e toda equipe administrativa.

#### **3.3 Período de coleta**

Os dados foram coletados no período de novembro de 2017 a fevereiro de 2018, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisas da UFPE.

#### **3.4 Tamanho e seleção da amostra**

A amostragem foi por conveniência e a população foi o conjunto de mulheres com diagnóstico de câncer de mama, com prescrição de terapia hormonal, tratadas integral ou parcialmente no HC/UFPE, e que atendam aos critérios de inclusão e exclusão.

#### 3.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas pacientes maiores de 18 anos em tratamento hormonioterápico para câncer de mama há mais de um ano, que recebem o medicamento na Farmácia Ambulatorial do HC e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

#### 3.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes do sexo masculino, pacientes que estejam em tratamento com terapia hormonal injetável, pacientes que por alguma razão forem transferidos durante o tratamento ou pacientes que foram a óbito.

### 3.5 Fontes de dados

#### 3.5.1 Controle de dispensação de hormonioterapia do Setor de Farmácia do HC/ UFPE

Foi realizada uma análise nas prescrições dispensadas no período retrospectivo de 24 meses, pertinentes a todas as mulheres tratadas com hormonioterapia durante esse período, e analisados os consumos através do sistema de controle de estoque, *Mastel Tools*, e também através da dispensação diária registrada através de planilhas criadas no *google drive*.

#### 3.5.2 Cálculo do custo direto

Nesse estudo foi utilizado apenas o custo direto do medicamento, já que as pacientes não são submetidas a exames mensais, as consultas são semestrais ou anuais, não são utilizados equipamentos médicos, a dispensação de hormonioterapia representa em torno de 10% do número de dispensações realizadas na Farmácia Ambulatorial e mostra valores irrelevantes referente aos honorários profissionais por dispensação efetuada. Atualmente, o serviço disponibiliza três medicamentos para o tratamento hormonioterápico do câncer de mama: Anastrozol, Exemestano e Tamoxifeno, com cobertura pelo SUS através de APAC. Portanto, no processo de dispensação o custo relevante é o próprio medicamento.

No HC/UFPE, para gestão de estoque, os hormônios da THA são assim classificados: anastrozol e tamoxifeno estão na curva da classe B e devem ter suas aquisições realizadas para três meses de consumo. O exemestano está na curva da classe A e sua aquisição deve ser feita para dois meses de consumo. Foi analisado o custo direto do tratamento farmacoterapêutico, através do custo unitário dos medicamentos utilizados, adquiridos através de licitação, a partir de dados do sistema de controle de estoque *Master Tools*, e das notas fiscais inseridas quando das entradas de materiais na instituição. Posteriormente, foi feito um comparativo com os valores repassados pelo SUS através da cobrança efetuada via SIA/SUS -

APAC/ONCO, utilizando para obtenção dos dados o TabWin, ferramenta de tabulação e tratamento de dados que integra o DATASUS, Departamento de Informática do SUS, ambos de domínio público.

### **3.6 Procedimentos de coleta de dados**

Foi utilizado um questionário semiestruturado (Apêndice A), elaborado pela autora, e adaptado de Morisky, Green e Levine (MORISKY et al., 1986), e de Marques (MARQUES, 2006), composto por seis blocos. O primeiro bloco corresponde às informações sociodemográficas das entrevistadas, com variáveis como idade, situação conjugal, cidade onde reside e escolaridade. O segundo está relacionado à história médica do indivíduo, com dados sobre o quadro geral de saúde e a história médica do câncer de mama. O terceiro refere-se à história familiar, ou seja, os casos de câncer na família. No quarto bloco foi avaliada a adesão à terapia medicamentosa. O quinto refere-se à qualidade de vida do entrevistado. No último bloco, foi avaliado o serviço de saúde.

As entrevistas foram conduzidas no momento em que as mulheres foram à farmácia para retirada mensal do medicamento, ou realizadas por telefone. Os dados coletados foram armazenados em pastas de arquivo, por um período mínimo de 5 anos no Setor de Farmácia Ambulatorial do HC/UFPE.

### **3.7 Análise dos Dados**

Para os dados obtidos nas entrevistas, foi construído um banco de dados em *Excel*, com códigos numéricos e categorizados, elaborado a partir do instrumento (Apêndice A) utilizado nas entrevistas aos sujeitos participantes da pesquisa. O controle de qualidade foi realizado através da digitação das informações coletadas nas entrevistas, por dois digitadores distintos. O processamento dos dados foi realizado no programa STATA versão 13SE para obtenção de estatística descritiva, com medidas de tendência central e de dispersão, incluindo frequências absolutas e relativas.

Foi utilizado o modelo *logit* ordenado, que é específico para regressão com variável dependente categórica e multinomial ordenada. O cálculo dos efeitos marginais e *odd ratios* foram realizados considerando os coeficientes estatisticamente significantes ao nível de 95%.

### 3.7.1 Variáveis analisadas

#### 3.7.1.1 Variáveis dependentes

Para medir a adesão foi utilizado o Teste de Morisky, Green e Levine, cuja escala possui utilização corrente no meio científico, simplicidade de aplicação e correlação com medidas do desfecho clínico. Para quantificação do fenômeno, a escala adotada avalia o comportamento de adesão por meio de quatro questões com respostas dicotômicas (sim/não): “Você às vezes se esquece de tomar seu remédio?”, “Você às vezes se descuida do horário de tomar seu remédio?”, “Quando se sente melhor, você às vezes deixa de tomar seu remédio?” e “Quando se sente mal com o remédio, você às vezes para de tomá-lo?”. Cada resposta negativa corresponde a um ponto e ao final obtém-se uma escala de 0 a 4. Para qualquer valor de 0 a 3 na soma das respostas, o paciente é considerado não aderente. Se a soma das respostas for 4, o paciente é considerado aderente (DEWULF, 2006; SEWITCH, 2003).

#### 3.7.1.2 Variáveis independentes

Os fatores que podem influenciar a adesão estão em questionário elaborado e validado por Marques, contendo 17 questões relacionadas aos fatores que podem influenciar a adesão do paciente ao tratamento. As respostas foram dadas em escala tipo *Likert*, com cinco níveis: concordo totalmente; concordo em parte; indeciso; discordo em parte; ou discordo totalmente com pontuações de 5, 4, 3, 2, 1, respectivamente, para as questões de 1 a 13. As questões 14, 15, 16 e 17 apresentam valores invertidos (1, 2, 3, 4, 5). Foram consideradas com nenhuma ou pouca dificuldade em aderir ao tratamento aquelas pacientes cuja soma dos valores das respostas não ultrapassem 34 e com dificuldade aquelas com valores iguais ou maiores a 35. Essa dificuldade ainda foi classificada em pouca (35-51 pontos), média (52-68 pontos) e muita (69-85 pontos) (MARQUES, 2006).

Tabela 4 - Variáveis Independentes

VARIÁVEIS SOCIO- DEMOGRÁFICAS	DEFINIÇÃO
Idade	Anos de idade completos do paciente
Casado	Valor 1 se casado e 0, caso contrário
Cor	Valor 1 se branco e 0, caso contrário
Não alfabetizado	Valor 1 se analfabeto ou ens.fund. inc. e 0, caso contrário
Ensino Fundamental	Valor 1 se analfabeto ou ens.fund. inc. e 0, caso contrário
Ensino Médio	Valor 1 se analfabeto ou ens.fund. inc. e 0, caso contrário
Ensino Superior	Valor 1 se analfabeto ou ens.fund. inc. e 0, caso contrário
RM	Valor 1 se reside na Região Metropolitana e 0, caso contrário
FATORES	
Fator1	Os remédios orais provocam efeitos adversos indesejáveis
Fator2	Esqueço de tomar os remédios
Fator3	Preciso de ajuda para tomara os remédios
Fator4	Tenho muitos remédios para tomar
Fator5	Não sei como tomar os remédios
Fatos6	O tratamento oral é complicado, difícil
Fator7	Tenho dificuldade de lembrar o dia do reinício do remédio oral
Fator8	Tenho dificuldade em comprar o remédio
Fator9	Não sei se devo tomar os remédios antes, depois, ou com as refeições
Fator10	O remédio é difícil de engolir
Fator11	Esqueço de comparecer às consultas
Fator12	O tratamento com remédios orais proporciona menos falta ao trabalho
Fator13	A equipe de saúde tem ajudado no tratamento com remédios orais
Fator14	Tenho horários certos para tomar os remédios
Fator15	Confiro nome e dose dos remédios antes de tomar
Fator16	Guardo o remédio em local adequado
Fator17	Tomo o remédio mesmo quando me sinto mal

### 3.8 Considerações Éticas

Este estudo respeita os aspectos éticos da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, sobre pesquisa com seres humanos e foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisas da UFPE sob o CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética) nº 77391417.2.0000.5208.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Descrição geral da população estudada

As entrevistas foram realizadas de forma presencial com 61 pacientes, e por telefone com 40 pacientes. Apenas uma paciente abordada se recusou a participar da pesquisa. Das 101 mulheres entrevistadas, 17 estavam em tratamento há menos de um ano, portanto, excluídas do estudo, ficando um total de 84 pacientes.

A média de idade das mulheres investigadas é de cerca de 60 ( $\pm 11,78$ ) anos. Em relação à escolaridade, 48% das mulheres apresenta nenhuma escolaridade, 14% tem ensino fundamental, 27% tem nível médio e 11% tem nível superior. Quanto à situação conjugal a maioria das mulheres são não casadas (solteiras, divorciadas ou viúvas) (57%). Em relação a etnia, a maioria é de mulheres não brancas (70%). Quanto ao local de moradia, 33,3% das mulheres vivem em Recife, 36,9% na região metropolitana e 29,8% em cidades do interior de Pernambuco.

A Tabela 5 mostra as informações clínicas das pacientes estudadas. A descoberta da doença na maioria das mulheres deu-se através de exames de rotina, seguido do autoexame realizado pelas mulheres. No momento do diagnóstico 57,14% das mulheres considerava seu estado de saúde bom e apenas 2,38% considerava como ruim. Atualmente apenas 41,76% dessas mulheres considera ter bom estado de saúde, o que aumentou o percentual dos estados regular e ruim. Na população estudada, 67,86% descobriu a doença há menos de 5 anos, e 32,14%, há mais de 5 anos.

Tabela 5 - Informações Clínicas Gerais das pacientes em THA no HC/UFPE

<b>INFORMAÇÕES MÉDICAS GERAIS</b>		
Como descobriu a doença		
<b>Variável</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
Sentiu-se mal	3	3.57
Exame médico de rotina	33	42.86
Alterações, sinais específicos	21	25
Autoexame	27	32.14
Estado de saúde antes do câncer		
Excelente	7	8.33
Muito bom	17	20.24
Bom	48	57.14
Regular	10	11.9
Ruim	2	2.38
Estado de saúde hoje		
Excelente	3	3.57
Muito bom	4	4.76
Bom	35	41.76
Regular	34	40.48
Ruim	8	9.52
Há quanto tempo descobriu a doença		
1 a 5 anos	57	67.86
6 a 10 anos	27	32.14

Fonte: Dados do autor, 2018.

As Tabelas 6 e 7 mostram as modalidades de tratamentos realizados e o tempo de uso de hormonioterapia. Em relação às características do tratamento, apenas uma paciente não iniciou tratamento quando recebeu o diagnóstico, e apenas 6 não foram submetidas a algum tipo de cirurgia. Do total de pacientes 82,14% usaram quimioterapia e 75% receberam radioterapia para o tratamento do câncer.

Tabela 6 - Tratamentos realizados após diagnóstico de câncer.

TRATAMENTOS								
	Iniciou tratamento		Cirurgia		Quimioterapia		Radioterapia	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>Sim</b>	83	98.81	78	92.86	69	82.14	63	75
<b>Não</b>	1	1.19	6	7.14	15	17.86	21	25

Fonte: Dados do autor, 2018.

Para o tratamento da THA observa-se que mais de 70% da população estudada faz uso de Tamoxifeno, 22,62% faz uso de Anastrozol e 3,57% usa Exemestano. Em relação ao tempo de tratamento hormonal, observou-se que 82,15% fazem uso do hormônio há menos de 5 anos e 17,85% usam há mais de 5 anos.

Tabela 7 – Número de pacientes por medicamento em uso e tempo de tratamento

MEDICAMENTO E TEMPO DE TRATAMENTO		
Medicamento que pegam na farmácia		
Variável	N	%
Anastrozol	19	22.62
Exemestano	3	3.57
Tamoxifeno	62	73.81
Há quanto tempo pega o medicamento na farmácia		
1 a 5 anos	69	82.15
6 a 10 anos	15	17.85

Fonte: Dados do autor, 2018.

Quanto ao histórico familiar de câncer 75% das mulheres relataram não haver casos de câncer na família, 24,76% informaram ter casos na família e 4,76% desconhece esse histórico.

Analisando a qualidade de vida das pacientes em tratamento hormonal para o câncer de mama, observa-se que mais da metade mulheres relataram como os mais comuns, problemas de cansaço e mal-estar em geral, dificuldade para mover membros inferiores e superiores, e problemas de coluna e de visão (Tabela 8).

Tabela 8 - Qualidade de vida das pacientes em uso de THA no HC/UFPE.

<b>CONDIÇÃO</b>	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
Alguma limitação ou dificuldade p/ fazer as atividades habituais	45 (53.57%)	39 (46.43)
Cansaço, mal-estar geral	43 (51.19%)	41 (48.81%)
Depressão, ansiedade, problema emocional	39 (46.43%)	44 (52.38%)
Dor de cabeça/enxaqueca	27 (32.14%)	55 (65.48%)
Dificuldade p/ respirar	17 (20.24%)	67 (79.76%)
Dificuldade para mover os membros inferiores	42 (50%)	42 (50%)
Dificuldade para mover os membros superiores	42 (50%)	42 (50%)
Fraturas ou lesões nas articulações	32 (38.1%)	52 (61.9%)
Problemas de audição	14 (16.67%)	69 (82.14%)
Problemas de coluna	47 (55.95%)	37 (47.67%)
Problemas de visão	49 (58.33%)	35 (41.67%)

Dados: Dados do autor, 2018.

Em relação ao serviço houve boa avaliação pelas usuárias, o que pode se observar na Tabela 9. Sobre procurar o Farmacêutico para tirar dúvidas duas pacientes não responderam.

Tabela 9 - Avaliação do Serviço.

<b>SERVIÇO</b>	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
Tem acesso fácil ao oncologista	78 (92.86%)	6 (7.14%)
O médico fornece informação sobre o medicamento	78 (92.86%)	6 (7.14%)
O atendimento na farmácia é bom	84 (100%)	0 (0%)
Procura o farmacêutico para tirar dúvidas	27 (32.14%)	55 (65.48%)
Alguma vez já faltou o seu medicamento	52 (61.9%)	32 (38.1%)
Alguma vez já comprou o seu medicamento	40 (47.62%)	44 (52.38%)

Fonte: Dados do autor, 2018.

#### 4.2 Adesão a hormonioterapia encontrada no HC/UFPE

A Tabela 10 mostra a prevalência de adesão ao tratamento hormonal das pacientes com câncer de mama investigados na amostra. A análise feita através do teste de Morisky, Green e Levine (Apêndice A) mostrou uma prevalência de adesão de 63,1% à THA. Pôde-se observar um comportamento não intencional em todas as pacientes não aderentes, pois a maioria afirma ser descuidada quanto ao horário de tomar seus medicamentos.

Tabela 10 - Prevalência da adesão à THA no HC/UFPE.

<b>ADESÃO</b>	<b>FREQUÊNCIA</b>	<b>PERCENTUAL (%)</b>
Não	31	36.9
Sim	53	63.1
Total	84	100

Fonte: Dados do autor, 2018.

Em relação a adesão à hormonioterapia pode-se observar que nenhuma paciente tratada com exemestano deixou de aderir ao tratamento, e o medicamento com o maior número de mulheres não aderentes foi o tamoxifeno (Tabela 11).

Tabela 11 - Adesão relacionada ao medicamento em uso.

Condição	Medicamento			Total
	Anastrozol	Exemestano	Tamoxifeno	
Não aderente	3 (9,68%)	0 (0%)	28 (90,32%)	31 (100%)
Aderente	16 (30,19%)	3 (5,66%)	34 (64,15%)	53 (100%)
Total	19 (22,62%)	3 (3,57%)	62 (73,81%)	84 (100%)

Fonte: Dados do autor, 2018.

### 4.3 Adesão relacionada ao perfil sociodemográfico

Foi utilizado o teste t de comparação de médias entre dois grupos de indivíduos no intuito de explorar a associação entre não ser aderente e as variáveis potencialmente explicativas de sua ocorrência. O resultado do teste t de *Student* indicou diferença estatisticamente significativa entre as médias de idade dos grupos de mulheres aderentes (62.36) e não-aderentes (54.64). Observou-se também que os aderentes e não aderentes diferem em proporção de não alfabetizados e de indivíduos que possuem ensino médio. As variáveis estado civil, raça/cor, e local de moradia, não mostraram diferenças estatisticamente significativas (Tabela 12).

Tabela 12 - Associação entre adesão e perfil sociodemográfico.

VARIÁVEL	MÉDIA			
	ADERENTE	NÃO ADERENTE	DIFERENÇA	P-VALOR
Idade	62.36	54.94	7.42	0
Casada	0.42	0.45	-0.03	0.75
Cor	0.32	0.26	-0.06	0.55
Não alfabetizado	0.32	0.57	-0.24	0.03
Ensino Fundamental	0.11	0.19	-0.08	0.32
Ensino Médio	0.17	0.45	-0.28	0.01
Ensino Superior	0.15	0.03	0.12	0.09
Região Metropolitana	0.75	0.61	0.14	0.17
Observações	53	31		

Fonte: Dados do autor, 2018.

### 4.4 Adesão e fatores relacionados segundo Teste de Marques

A Tabela 13 apresenta os resultados encontrados quanto aos fatores que podem influenciar a adesão. Quanto aos medicamentos provocarem efeitos indesejáveis, houve valores próximos de mulheres que concordaram totalmente de mulheres que discordaram

totalmente dessa afirmação. Para a maioria, não há dificuldade para ter acesso ao medicamento, pois esses estão disponíveis no Serviço de Farmácia Ambulatorial da instituição onde foi realizado o estudo. Uma parte das pacientes 14 (16,66%) relata se esquecer de tomar seus remédios. A maioria das pacientes 80 (95,24%) concordou totalmente ou em parte quando questionadas se tomam seus medicamentos mesmo quando se sentem mal. Quando as pacientes foram questionadas se a equipe de saúde estava ajudando no tratamento 58 (69,05%) concorda totalmente ou em parte, sendo o médico o profissional mais lembrado.

Ainda com relação aos dados desse instrumento que avalia os fatores que influenciam na adesão, 59 (70,2%) pacientes foram classificadas como tendo “nenhuma ou pouca dificuldade no tratamento”, e 25 (29,8%) foram classificadas “com dificuldade no tratamento”. Em quase a totalidade das pacientes que apresentaram dificuldade no tratamento essa dificuldade foi classificada como “Pouca” (98,8%) e apenas uma apresentou “ Média” dificuldade de adesão.

Tabela 13 - Fatores que podem influenciar a adesão.

<b>Motivo</b>	<b>Concordo totalmente</b>	<b>Concordo em parte</b>	<b>Estou indeciso</b>	<b>Discordo em parte</b>	<b>Discordo totalmente</b>
1. Os remédios orais provocam efeitos adversos indesejáveis	31 (36.9%)	8 (9.52%)	5 (5.95%)	4 (4.76%)	36 (42.86%)
2. Esqueço de tomar os remédios	6 (7.14%)	8 (9.52%)	0 (0%)	4 (4.76%)	66 (78.57%)
3. Preciso de ajuda para tomar os remédios	3 (3.57%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	81 (96.43%)
4. Tenho muitos remédios para tomar	20 (23.81%)	12 (14.29%)	1 (1.19%)	9 (10.71%)	42 (50%)
5. Não sei como tomar os remédios	6 (7.14%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	78 (92.86%)
6. O tratamento oral é complicado, difícil	0 (0%)	2 (2.38%)	1 (1.19%)	6 (7.14%)	75 (89.29%)
7. Tenho dificuldade de lembrar o dia do reinício do remédio oral	2 (2.38%)	3 (3.57%)	4 (4.76%)	1 (1.19%)	74 (88.1%)

<b>Motivo</b>	Continuando				
	<b>Concordo totalmente</b>	<b>Concordo em parte</b>	<b>Estou indeciso</b>	<b>Discordo em parte</b>	<b>Discordo totalmente</b>
8. Tenho dificuldade em conseguir os remédios oral	0	11 (13.1%)	0	0	73 (86.9%)
9. Não sei se devo tomar os remédios antes, depois ou com as refeições	7 (8.33%)	8 (9.52%)	18 (21.43%)	2 (2.38%)	49 (58.33%)
10. O remédio é difícil de engolir	1 (1.19%)	1 (1.19%)	0 (0%)	1 (1.19%)	81 (96.43%)
11. Esqueço de comparecer às consultas	1 (1.19%)	3 (3.57%)	1 (1.19%)	2 (2.38%)	77 (91.67%)
12. O tratamento com remédios orais proporciona menos falta ao trabalho	12 (14.29%)	1 (1.19%)	52 (61.9%)	1 (1.19%)	18 (21.43%)
13. A equipe de saúde tem ajudado no tratamento com medicação oral	53 (63.1%)	5 (5.95%)	7 (8.33%)	4 (4.76%)	15 (17.86%)
14. Tenho horários certos para tomar os remédios	69 (82.14%)	9 (10.71%)	0 (0%)	4 (4.76%)	2 (2.38%)
15. Confiro o nome e a dose dos remédios antes de tomar	69 (82.14%)	3 (3.57%)	1 (1.19%)	5 (5.95%)	6 (7.14%)
16. Guardo os remédios em local adequado	81 (96.43%)	1 (1.19%)	0 (0%)	1 (1.19%)	1 (1.19%)
17. Tomo os remédios mesmo quando me sinto mal	79 (94.05%)	1 (1.19%)	1 (1.19%)	1 (1.19%)	2 (2.38%)

Fonte: Dados do autor, 2018.

#### 4.4.1 Efeitos marginais

Nesta seção, foram investigados os efeitos marginais do modelo para o nível de adesão. Os resultados dos cálculos cujos fatores foram significativos, encontram-se na Tabela 14. Os fatores 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16 e 17, respectivamente, “tenho muitos remédios para tomar”, “o tratamento oral é complicado, difícil”, “tenho dificuldade de lembrar o reinício do remédio oral”, “tenho dificuldade em conseguir os remédios orais”, não sei se devo tomar os remédios, antes, depois ou com as refeições”, “o remédio é difícil de engolir”, “esqueço de comparecer às consultas”, “o tratamento com remédios orais proporciona menos falta ao trabalho”, “a equipe de saúde tem ajudado no tratamento com medicação oral”, “confiro o nome e a dose dos remédios antes de usar”, “guardo os remédios em local adequado”, “tomo o remédio mesmo quando me sinto mal”, não foram significativos com o nível de adesão.

Segundo o modelo estimado, os fatores que exibem uma relação estatisticamente relevante com nível de adesão do paciente são os fatores 1, 2, 3, 5 e 14, referentes às questões, respectivamente: “o remédio provoca eventos adversos indesejáveis”; “esqueço de tomar os remédios”; “preciso de ajuda para tomar os remédios”; “não sei como tomar o remédio” e “tenho horários certos para tomar os remédios”. Como esperado, os fatores 1 a 3 possuem uma correlação negativa, com o nível de adesão, dando evidências de que quanto maior o nível de concordância sobre essas questões, menor será a probabilidade da paciente ser aderente. Aqueles que apresentaram disciplina quanto ao horário de ingestão dos medicamentos (fator 14) têm maior probabilidade de ter nível de adesão igual a 4.

Tabela 14 - Efeitos Marginais do Modelo *Logit* Ordenado para a adesão.

Adesão (4)		<i>Logit</i> Ordenado	
Variável	dy/dx	Desvio Padrão	p-valor
1. Os remédios orais provocam efeitos adversos indesejáveis	-0.0438	0.0219	0.0450
2. Esqueço de tomar os remédios	-0.2458	0.0856	0.0040
3. Preciso de ajuda para tomar os remédios	-0.3599	0.1359	0.0080
5. Não sei como tomar os remédios	0.7718	0.2510	0.0020
14. Tenho horários certos para tomar os remédios	0.2321	0.0970	0.0170

Fonte: Dados do autor, 2018

#### 4.4.2 Riscos relativos ou *odd ratios*

A Tabela 15 apresenta os *odd ratios* estimados para o modelo *Logit* Ordenado da análise. Os resultados convergem em significância com o modelo que estimou os efeitos marginais, exceto em relação à variável fator 1 que, agora, possui p-valor maior que 0,05. Segundo as estimações, a variável fator 2, “esquecer de tomar o remédio”, reduz a probabilidade de adesão em quase 86,54%. Precisar de ajuda para tomar o medicamento, variável fator 3, reduz a chance de o paciente ser aderente ao tratamento em cerca de 95%. Além disso, o fator 14 apresenta coeficiente maior que 1, revelando uma relação positiva entre ele e o nível de adesão. Demais fatores não foram significantes.

Tabela 15 - *Odd Ratio* do Modelo *Logit* Ordenado para a adesão.

Adesão	<i>Logit</i> Ordenado		
	<i>Odd Ratio</i>	Desvio Padrão	p-valor
2. Esqueço de tomar os remédios	0.1347	0.0535	0
3. Preciso de ajuda para tomar os remédios	0.0531	0.0358	0
14. Tenho horários certos para tomar os remédios	6.6398	3.5408	0

Fonte: Dados do autor, 2018.

#### 4.5 Custos da aquisição/dispensação e valores repassados pelo SUS

Os custos com aquisição dos hormônios para terapia oral do câncer de mama estão dispostos na Tabela 16, para os dois anos analisados. Observou-se que, no total, houve 4 entradas de Anastrozol, 4 entradas de Tamoxifeno e 5 entradas de Exemestano no ano de 2016. Em 2017 o anastrozol e o tamoxifeno tiveram três NF inseridas no sistema, e não houve aquisição para o exemestano.

No ano de 2016 os três medicamentos tiveram aquisições acima do previsto pela classificação da curva ABC, ou seja, o anastrozol e o tamoxifeno tiveram mais de 4 entradas, e o exemestano, embora tenha tido apenas cinco entradas, a quantidade adquirida do medicamento foi superior a um ano de consumo, o que gerou estoque para a demanda do ano seguinte. A justificativa é o vencimento de pregão vigente para o item, sem previsão de renovação de um novo processo para aquisição do referido medicamento, prática comum quando há disponibilidade de recurso financeiro, para garantir a continuidade dos tratamentos (*Master Tools*, 2017). Por esse motivo, em 2017 as aquisições foram abaixo do preconizado

pela classificação ABC, onde foram adquiridas apenas as quantidades suficientes para o consumo daquele ano, ou seja, o anastrozol e o tamoxifeno tiveram três NF inseridas no sistema, e o exemestano nenhuma aquisição, de forma a não haver prejuízos de nenhuma natureza para a instituição. No geral, houve uma disparidade no total da aquisição dos dois anos, pois em 2017 a aquisição foi apenas 6% do observado em 2016. Conclui-se que, apesar do cuidado dos gestores com o rigoroso controle de estoque, nem sempre é possível manter a regularidade nos processos, visto que a emissão de empenhos para aquisição dos medicamentos obedece a vigência dos pregões e suas renovações em tempo hábil, bem como dos recursos financeiros disponíveis em cada ocasião (*Master Tools*, 2017).

Tabela 16 - Custo de aquisição dos hormônios no HC/UFPE.

Medicamento	Custo de Aquisição			
	2016		2017	
	Custo unitário	Custo total	Custo unitário	Custo total
Anastrozol 1mg cx/30	R\$ 33,00	R\$ 31.071,00	R\$ 39,00	R\$ 3.237,00
Exemestano 25mg cx/30	R\$ 508,50	R\$ 164.245,00	-	-
Tamoxifeno 20mg x/30	R\$ 27,00	R\$ 44.955,00	R\$ 24,00	R\$ 7.992,00
Total		R\$ 240.271,00		R\$ 14.466,00

Fonte: Sistema de controle de estoque *Master Tools*, 2018.

(-) Não houve entrada no período.

Os medicamentos são prescritos de acordo com protocolo vigente no HC, que está em conformidade com os protocolos utilizados no país e com o PCDT em Oncologia do MS. A quantidade de prescrições dispensadas na Farmácia Ambulatorial no HC/UFPE e o valor da dispensação nos anos de 2016 e 2017 para a hormonioterapia do câncer de mama são mostrados na Tabela 17.

Tabelas 17 - Prescrições dispensadas na Farmácia Ambulatorial x custo da dispensação da  
THA no HC/UFPE.

Medicamento	Quantidade dispensada	Custo unitário da cx/30comp	Valor da dispensação (cx/30 comp/paciente)
<b>2016</b>			
Anastrozol 1mg (cx/30 comprimidos)	695	R\$ 33,00	R\$ 22.935,00
Exemestano 25mg (cx/30 comprimidos)	72	R\$ 508,50	R\$ 36.612,00
Tamoxifeno 20mg (cx/30 comprimidos)	1.083	R\$ 27,00	R\$ 29.241,00
<b>Total</b>	<b>1.850</b>		<b>R\$ 88.788,00</b>
<b>2017</b>			
Anastrozol 1mg (cx/30 comprimidos)	545	R\$ 39,00	R\$ 21.255,00
Exemestano 25mg (cx/30 comprimidos)	82	R\$ 508,50	R\$ 41.697,00
Tamoxifeno 20mg (cx/30 comprimidos)	1.114	R\$ 24,00	R\$ 26.736,00
<b>Total</b>	<b>1.772</b>		<b>R\$ 89.688,00</b>
<b>Total do Biênio</b>	<b>3.622</b>		<b>R\$ 178.476,00</b>

Fonte: Sistema de controle de estoque *Master Tools*, 2018

A Tabela 18 mostra as APAC utilizadas para cobrança dos procedimentos de hormonioterapia do câncer de mama de janeiro de 2016 a dezembro de 2017 e o ressarcimento do valor do tratamento pelo SUS. Os três hormônios utilizados podem ser cobrados através de cinco procedimentos, a depender do estadiamento clínico da doença.

Tabela 18 - Nº de procedimentos cobrados em APAC x valores repassados pelo SUS.

2016		
Procedimento APAC/ONCO	Quantidade cobrada em APAC	Valor aprovado para repasse
Hormonioterapia do CA de mama em E- I	218	R\$ 17.385,50
Hormonioterapia do CA de mama em E- II	139	R\$ 11.085,25
Hormonioterapia do CA de mama em E- III	129	R\$ 10.287,75
Hormonioterapia do CA de mama avançado- 1ª linha	649	R\$ 51.757,75
Hormonioterapia do CA de mama avançado - 2ª linha	524	R\$ 157.986,00
Total	1.659	R\$ 248.502,25
2017		
Hormonioterapia do CA de mama em E- I	238	R\$ 18.980,50
Hormonioterapia do CA de mama em E- II	177	R\$ 14.115,75
Hormonioterapia do CA de mama em E- III	97	R\$ 7.735,75
Hormonioterapia do CA de mama avançado- 1ª linha	521	R\$ 41.549,75
Hormonioterapia do CA de mama avançado - 2ª linha	400	R\$ 120.600,00
Total	1.433	R\$ 202.981,80
Total do Biênio:	3.092	R\$ 451.484,05

Fonte: SIA/SUS em 29/09/17, 23/01/18 e 20/02/18.

## 5 DISCUSSÃO

A média de idade das pacientes com neoplasia maligna da mama tratadas com hormonioterapia no HC/UFPE concentrou-se na faixa de 59.62 ( $\pm 11.78$ ) anos, variando de 39 a 87 anos, muito próximo do que foi encontrado por Guedes (2016) 58,2 anos ( $\pm 13,5$ ), (Oliveira et al (2012), que apresentou uma média de 55 ( $\pm 10.4$ ) anos, e Gamboa (2008) que encontrou uma média de 54 anos na Colômbia. Os achados desse estudo com indivíduos tratados com hormonioterapia no HC/ UFPE corroboram com os dados da literatura, com uma tendência à maior proporção de casos após os cinquenta anos e baixa proporção em mulheres com idade inferior a 35 anos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014; BRITO et al., 2009; GAMBOA, 2008; INCA, 2013; KEMP et al., 2002).

Em relação à escolaridade das mulheres entrevistadas, a maioria tinha escolaridade menor (não alfabetizadas e ensino fundamental) e quanto à situação conjugal a população estudada no HC/UFPE ficou dividida entre 43% casadas (independente do registro civil), e 57% não casadas (solteira, separada, divorciada e viúva).

No estudo de Brito (2014), na população pesquisada, mais da metade tinha baixa escolaridade e quase a metade se declarou com companheiro. Em outro estudo feito por Guedes (2016), a maioria das mulheres tinha ensino fundamental (62,1%) e era casada (43,7%). O resultado de Leite et al. (2011) foi semelhante, cujas pacientes com câncer de mama em uso de tamoxifeno tinham maior proporção de baixa escolaridade (43,7%) e de casadas (63,7%). Em outros estudos, o estado conjugal das mulheres encontrado varia de maioria com companheiro (DEMISSIE et al., 2001) e sem companheiro (KIMMICK et al., 2009). É possível concluir que os estudos nacionais mantêm uma média próxima de mulheres com companheiro, diferindo dos realizados fora do país.

No HC/UFPE o estudo converge com os demais em relação ao grau de escolaridade e situação conjugal, entretanto o que chama a atenção é a quantidade de mulheres não alfabetizadas no HC/UFPE que é alta (48%), fato que pode estar associado ao tipo de paciente que é público alvo do serviço.

Em relação a etnia, a maioria das mulheres da amostra do HC/UFPE foi de não brancas (parda, preta, amarela) (70,2%), e 29,8% declararam-se brancas. No estudo de Guedes (2016) o encontrado foi de 64,8% de mulheres não brancas. Devido ao alto grau de miscigenação no Brasil, e pela subjetividade na determinação da cor da pele, também pode gerar viés na interpretação dos dados. Nos EUA onde a miscigenação é menos evidente, a

incidência de câncer em mulheres brancas apresenta-se maior quando comparado com outras raças (SOARES et al., 2015).

Quanto ao local de moradia, 33,3% das mulheres vivem em Recife, 36,9% na região metropolitana e 29,8% em cidades do interior de Pernambuco, o que pode se justificar pelo fato de o HC fazer parte da atenção terciária, e por ser classificado como UNACON, recebendo público de vários municípios.

Com relação ao histórico familiar do câncer 75% dos indivíduos não relataram histórico de câncer na família, enquanto 20,24% tinham essa relação com a doença em parentes exclusivamente consanguíneos, e 4,76% não souberam responder. Esse número é bem menor do que o encontrado por Guedes (2016) que foi de 41,2%, e por Brito (2014) que foi de 55% das pacientes com história de câncer familiar. Segundo a *American Cancer Society* (2014), 15% dos cânceres de mama estão relacionados ao caráter familiar e o histórico familiar de câncer de parentes próximos pode dobrar o risco de desenvolvimento desse tipo de câncer. Já em famílias com histórico de dois parentes diagnosticados, esse risco pode aumentar em três vezes. Logo, a proporção de hereditariedade encontrada nesse estudo é mais esperada.

Sobre a qualidade de vida das mulheres entrevistadas, alguns efeitos adversos relatados podem estar associados ao uso dos hormônios, já que são previstos efeitos como dores musculoesqueléticas, artralgias e fraturas, também catarata, cefaleias ganho de peso, fadiga, depressão, insônia, mudança de humor, dispneia, fenômenos tromboembólicos, entre outros (LEAL; CUBERO; DEL GIGLIO, 2010).

Não há consenso nos estudos sobre qualidade de vida dos pacientes com câncer de mama durante o tratamento adjuvante, pois a qualidade de vida geral, funções desempenhadas e a presença de sintomas diferem nos estudos (BROWALL et al., 2008; HOPWOOD et al., 2007). Porém, ao se constatar que pacientes com câncer de mama em terapia adjuvante apresentam déficits na qualidade de vida geral, é importante procurar medidas que possam ser utilizadas a fim de obter melhoras. Para isso, estudos sugerem tratamentos complementares, como prática de atividade física, apoio psicossocial, dentre outros (HWANG et al., 2008; NICOLASSU, 2011; WITEK-JANUSEK et al., 2008).

Na avaliação do serviço, que inclui informações sobre o médico oncologista e o setor de farmácia do HC/UFPE, observaram-se bons resultados. Mas um fato que chama atenção é quanto à falta de medicamentos no serviço, onde a maioria relata já ter faltado alguma vez, mas essa maioria não pôde comprar o medicamento. Isso indica quebra de tratamento, com consequente barreira a adesão. Outro fato importante diz respeito à baixa procura pelo

farmacêutico por parte dessas pacientes, talvez pelo desconhecimento do papel desse profissional dentro da equipe multidisciplinar, pois além de orientações sobre uso racional e seguro de medicamentos, tem papel fundamental na adesão à terapia medicamentosa. Estudo realizado no Rio de Janeiro sobre adesão, recomenda como intervenção para melhoria da adesão terapêutica medicamentosa, a inserção desse profissional no acompanhamento ao paciente (SANTOS, 2009).

Após avaliação do serviço, foi realizada a estimativa da adesão ao tratamento dessas pacientes. Considerando como medida de adesão à terapia hormonal a razão de posse do medicamento expressa em percentual e assumindo como aderente ao tratamento a paciente com pelo menos 80% de adesão ao tratamento, a amostra de 84 pacientes investigados, apresentou uma prevalência de adesão de 63,1%. Com relação aos medicamentos utilizados no HC/UFPE, a adesão ao tratamento com tamoxifeno foi o mais frequente (64,15%), seguido dos esquemas com IA, anastrozol com 30,19% e exemestano 5,66% de adesão.

O uso do tamoxifeno como terapêutica hormonal adjuvante ainda é aceito como um tratamento padrão e largamente utilizado em nosso meio, apesar das evidências crescentes dos benefícios dos inibidores da aromatase em mulheres pós-menopáusicas. Isto se deve a questões de custo-efetividade, perfil de toxicidade e grande conhecimento dos benefícios e malefícios em longo prazo (GOLDHIRSCH et al., 2005).

Estudos utilizando diferentes métodos para avaliar a adesão a THA em mulheres com câncer de mama tem revelado resultados bastante variados (OLIVEIRA, et al., 2012). Em recente revisão bibliográfica publicada na Inglaterra, onde foram incluídos treze estudos usando uma variedade de métodos, os resultados foram taxas baixas de adesão, variando entre 15% e 55% em relação ao tamoxifeno, e taxas entre 31% e 73% para o anastrozol (BANNING, 2012). No HC, dos três hormônios utilizados, a maior taxa encontrada de não adesão foi em relação ao tamoxifeno (90,32%), contra 9,68% relacionada ao anastrozol e 0% ao exemestano. Vale salientar que a maioria das mulheres entrevistadas faz uso de tamoxifeno (73,81%), o que pode explicar tanto a adesão quanto a não adesão também serem maiores para esse medicamento.

Estudos apontam alto percentual de aderência ao tratamento hormonal. Kimmick et al. (2009) estimaram 75% de adesão, Partridge et al. (2003) encontraram 87% de adesão em estudo realizado com um ano de seguimento com 1.491 mulheres, McCowan et al. (2008) estimaram uma média de 93% de adesão de um total de 354 mulheres em pesquisa realizada na Escócia. No Brasil, estudo feito por Brito (2014), no Rio de Janeiro com 5.861 mulheres, mostrou prevalência de adesão de 76,3%. Entretanto, outro estudo realizado em Minas Gerais,

com 182 mulheres, Guedes (2016) encontrou um valor bem acima, que foi de 85,2%. Outros estudos utilizando o mesmo instrumento de Morisky, Green e Levine para aferir adesão, encontraram resultados distintos, como Oliveira et al (2012), em Alagoas, onde numa população 53 pacientes, a prevalência de adesão foi de 52,8%, e Marques (2006) que pesquisou a adesão com antineoplásicos orais, inclusive hormonioterapia, encontrando adesão de 72%, num conjunto de 61 pacientes em São Paulo.

Estudos sobre adesão ao tratamento farmacológico usam diferentes definições e métodos tornando difícil a comparação entre os resultados. Porém, o nível de conhecimento dos pacientes sobre medicamentos é um fator essencial na adesão à terapia farmacológica e como estratégia de promover a adesão, está a participação de toda a equipe multiprofissional. (SGANAOLIN; FIGUEIREDO, 2011).

A adesão ao tratamento medicamentoso e o incremento das medidas farmacológicas não pode se restringir às consultas médicas, os profissionais inseridos na assistência devem atuar de forma integrada, na abordagem da avaliação de risco e na adoção de medidas de promoção à saúde (GIROTTO et al., 2013).

Quanto aos fatores que podem influenciar a adesão, a maioria das pacientes (98,8%) mostrou-se capaz de guiar seu próprio tratamento, por apresentar pouca dificuldade em seguir seu tratamento. Esses dados são similares aos estudos de Marques e Pierin (2008), e de Leite et al. (2011). Por isso, era de se esperar uma taxa de adesão maior do que a encontrada nesse estudo, já que quase totalidade das pacientes não apresentava dificuldade no seguimento do seu tratamento.

Os resultados encontrados para as questões relacionadas às perguntas do Teste de Morisky, Green e Levine, quanto a ter horários certos para tomar seus remédios, não se esquecer de tomar seus remédios e tomá-los mesmo quando se sente mal, mostram uma concordância das respostas ao teste de Marques. Essa equivalência entre as respostas dos testes foi encontrada quando se comparou essas questões específicas, levando a uma maior robustez dos nossos resultados.

Em relação aos EA provocados pelos hormônios, 36,9% das mulheres relataram a presença desses, o que pode ser observado no bloco de qualidade de vida desse estudo, onde as queixas citadas são reações que podem ocorrer quando do uso desses medicamentos.

Quanto ao acesso ao medicamento a maioria das pacientes (86,9%) não tem dificuldade em conseguir os remédios, já que é fornecido pela instituição, e que sem o medicamento não poderá haver adesão. As entrevistas revelam que as únicas interrupções

ocorreram quando houve falta do medicamento no serviço, tratando-se portanto, de uma barreira administrativa a adesão.

A questão “tenho dificuldade de lembrar o dia do reinício do remédio oral”, não é aplicável, visto que o tratamento é contínuo, mas foi mantida respeitando o Teste de Marques, sabendo que tende a não influenciar nos resultados finais, já que somou apenas um ponto na questão.

Quanto à guarda dos medicamentos ser em local adequado, foi considerado seguro o local fora do alcance de crianças, e adequado o local não exposto a luz, calor, umidade e sujeira e distante de animais, ralos, produtos de higiene, cosméticos e desinfetantes utilizados na limpeza doméstica (MASTROIANNI et al., 2004; SCHENKEL et al., 2009).

De todos os fatores do Teste de Marques que podem influenciar a adesão, os mais significantes foram: “os remédios orais provocam efeitos adversos indesejáveis”; “esqueço de tomar os remédios” e “não sei como tomar os remédios”, que possuem uma relação negativa com o nível de adesão, dando evidências de que quanto maior o nível de concordância sobre essas questões, menor será a probabilidade da paciente ser aderente. Aquelas que apresentaram disciplina quanto ao horário de ingestão dos medicamentos, “tenho horário certo para tomar os remédios”, têm maior probabilidade de ter nível de adesão. Demais fatores não foram estatisticamente significativos, e esse resultado pode estar relacionado ao fato de a pesquisa tratar-se de dados revelados através de pesquisa de opinião, o que pode gerar viés. Às vezes os entrevistados dão respostas que se adaptam às suas tendências, que protegem seus interesses ou que os colocam em posições favoráveis, que simplesmente dão uma satisfação ao investigador ou se ajustem às normas sociais aceitáveis (PAVÃO, 2001).

Quando comparamos o número de prescrições dispensadas com o número de procedimentos repassados pela cobrança através de APAC, observamos que há divergência, já que a quantidade cobrada é 15% menor que a quantidade dispensada. Ocorre que nem sempre se consegue inserir a informação em tempo hábil para que o repasse ocorra dentro do mesmo mês, havendo para isso motivos como, preenchimento incompleto ou equivocado de formulários por parte da equipe médica e demora da abertura do sistema de faturamento do hospital referente ao mês em curso. Apesar disso, não há prejuízo para a instituição, já que a inserção pode ser feita dentro do prazo vigente dos três meses da LME, bem como o repasse financeiro. Entretanto, se for emitido 100% das APAC, os valores de ressarcimento serão ainda maiores. O mesmo não ocorre com outros procedimentos que envolvem as terapias oncológicas. Um exemplo disso é o valor reembolsado em APAC para o tratamento do câncer colorretal por ciclo, que em 1ª e 2ª linhas é de R\$ 571,50 e R\$ 2.224,00, respectivamente, o

que não cobre sequer o custo dos medicamentos utilizados, cujo custo por ciclo é de R\$ 28.410,44, com uso de anticorpo monoclonal (TONON, 2007).

Quanto aos valores, do total de prescrições dispensadas *versus* procedimentos aprovados em APAC, pode-se observar que os valores com a dispensação da hormonioterapia para câncer de mama são cobertos pelos valores pelo reembolso referente aos procedimentos. O anastrozol e o tamoxifeno têm valores de custo inferior aos valores de repasse. Seguindo o protocolo institucional, o anastrozol pode vir a ser 2ª linha de tratamento nos casos em que há progressão da doença (metástase) ou toxicidade limitante, tendo como repasse um valor 837,5% maior em relação ao seu custo médio de aquisição nos dois anos analisados. Entretanto, o mesmo não acontece com o exemestano, já que seu valor de aquisição é superior em 59,29% ao maior valor repassado pelo SUS. Percebe-se que, isoladamente, há um prejuízo no ressarcimento financeiro, porém no total de cobranças *versus* repasses efetuados, o custo total com os hormônios para a terapia do câncer de mama é totalmente coberto devido ao menor quantitativo de pacientes em uso do exemestano, bem como devido às mudanças de linha de tratamento.

## 6 CONCLUSÃO

Diante dos resultados expostos, foi possível delinear o perfil sociodemográfico de pacientes em uso de terapia adjuvante oral para o câncer de mama tratadas no Hospital das Clínicas do HC/UFPE, onde o conjunto de mulheres entrevistadas apresentou-se, na sua maioria com idade média de 60 anos, com escolaridade menor (sendo a maioria dessas não alfabetizadas), não casadas (solteiras, separadas ou divorciadas), de etnia não branca, e que moram na região metropolitana de Recife, fato esse ligado à complexidade da assistência. A adesão à THA encontrada foi abaixo do nível desejado, de acordo com a margem considerada nos estudos sobre o tema, embora a maioria das mulheres apresentou pouca dificuldade na adesão ao tratamento.

A implementação de um programa onde o farmacêutico esteja melhor inserido na equipe multidisciplinar, a fim realizar acompanhamento dessas pacientes, poderá ser uma das ações que possibilite elevar o nível de adesão. No momento em que as pacientes forem ao serviço para apanhar seus medicamentos, esse profissional pode orientar sobre o melhor uso dos medicamentos, sobre os efeitos adversos e possíveis interações com fármacos que façam parte de outros tratamentos, buscando uma forma de fixar horário para administração, bem como a maneira correta de tomá-los. Quanto melhor identificadas e tratadas as questões que levam a não adesão, maiores serão as chances de obtenção de sucesso nos resultados, já que o câncer de mama é uma doença com bom prognóstico, se diagnosticado e tratado oportunamente. Assim, espera-se que o paciente conheça melhor o papel do farmacêutico, o que provavelmente irá gerar maior demanda na procura por esse serviço.

Quanto a aquisição dos medicamentos, foi possível concluir que o hospital efetuou as compras de forma divergente quanto ao número de aquisições entre os dois anos analisados, porém não houve nenhum tipo de prejuízo à instituição nem ao paciente. É importante ressaltar que as compras são efetuadas mediante pregão vigente e disponibilidade de recursos financeiros, e diante da falta de novos processos em substituição aos que estão expirando, é comum realizar aquisições com quantitativos maiores ao que foi programado para o trimestre ou bimestre, no caso desse estudo, com o intuito de assegurar a continuidade dos tratamentos. As APAC emitidas pelo setor de oncologia também apresentam regularidade, e o ressarcimento realizado pelo SUS cobre completamente o valor de aquisição com a terapia hormonal oral para o câncer de mama. Entretanto, quando forem emitidas APAC no mesmo número de dispensações realizadas, esse repasse será ainda maior, e conseqüentemente, maior será o retorno financeiro para o hospital.

## REFERÊNCIAS

- ADAMI, H. L.; HUNTER, D.; TRICHOPOULOS, D. **Textbook of cancer epidemiology**. 2. ed. Oxford: University Press, 2008.
- AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. Câncer de mama: Terapia Endócrina e Terapia Alvo. **Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar**. 2011. p. 1-15.
- ALLEN, S. As oral cancer drugs gain, dosage problems grow. **Boston Globe**. February 4, 2007. Nation Section.
- ANDRADE, S. E. et al. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, Chichester, v. 15, n. 8, p. 565-574, 2006.
- ARAÚJO, M. F. M. et al. Aderência de diabéticos ao tratamento medicamentoso com hipoglicemiantes orais. Esc Anna Nery. **Rev Enferm**, n.14, p.361-7, 2010.
- AREDA, C. A.; BONIZIO, R. C.; FREITAS, O. Pharmacoeconomy: an indispensable tool for the rationalization of health costs. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 47, n. 2, apr./jun. 2011.
- BANNING, M. A. Review of clinical decision making: models and current research. **Journal of Clinical Nursing**, v.17, p.187–195, 2008.
- BARBOSA, I. R. Mortalidade por câncer de mama nos estados do nordeste do Brasil: tendências atuais e projeções até 2030. **Revista Ciência Plural**, v. 1, n.1, p.4-14,2015.
- BARRON, T. I. et al. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. **Cancer**, Hoboken, v. 109, n. 5, p. 832-839, mar. 2007.
- BARNER, J. C. Medication Adherence: Focus on Secondary Database Analysis. **ISPOR Student Forum Presentation**. 2010. Disponível em: <<http://www.ispor.org/student/teleconferences/ISPORStudentForumPresentation022410.pdf>>. Acesso em: 20 mar. 2010.
- BATISTA, E. M. M. **Avaliação da adesão à terapêutica farmacológica com antineoplásicos orais**. 2012. 100f. Dissertação (Mestrado em...) - Universidade da Beira Interior. Covilhã, 2012.
- BEATSON, G. T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma suggestions for a new method of treatment. **Lancet**. v 2, p.104–107, 162–5, 1986.
- BEN, A. J. **Confiabilidade e análise do desempenho de dois questionários de avaliação da adesão ao tratamento anti-hipertensivo**: teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire. 2011. 106f. Dissertação. (Mestrado em...) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Porto Alegre. 2011.
- BLADE, J.; ROSINOL, L. Complications of multiple myeloma. **Hematol Oncol Clin North Am**, v. 21, n. 6, p.1231-46, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 3536, de 02 de setembro de 1998, “Dispõe sobre a implantação dos formulários e regulamenta sua utilização na sistemática de autorização e cobrança dos procedimentos ambulatoriais na área do câncer”, 1998<sup>a</sup>. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 196-E de 14 de outubro de 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundo Nacional de Saúde. **Gestão financeira do Sistema Único de Saúde**: manual básico. Brasília, DF: Secretaria Executiva, Fundo Nacional de Saúde, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde/INCA. **Controle do Câncer de Mama**. Documento de Consenso. Rio de Janeiro, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.439/GM, de 8 de dezembro de 2005. “Institui a nova Política Nacional de Atenção Oncológica”. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF 09 de dezembro de 2005, p.80.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Oncologia no SUS**: os caminhos do financiamento. Rede Câncer. 2008. <Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/a7178e004eb6943b8bcc9bf11fae00ee/29\\_politica.pdf?MOD=AJPERES](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/a7178e004eb6943b8bcc9bf11fae00ee/29_politica.pdf?MOD=AJPERES)>. Acesso em: 04 jun. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Cadernos Humaniza SUS**: Políticas públicas de saúde. Cap 3. Atenção hospitalar. <Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos\\_humanizaus\\_atencao\\_hospitalar.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_humanizaus_atencao_hospitalar.pdf)>. Acesso em: 20 jun. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Série A. Normas e Manuais Técnicos. **Diretrizes Metodológicas - Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde**. Brasília, DF, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS). **Manual de Bases Técnicas Oncologia**. Brasília, DF, nov. 2008. Disponível em: <[http://w3.datasus.gov.br/siasih/arquivos/Manu\\_Onco\\_20-11-08.pdf](http://w3.datasus.gov.br/siasih/arquivos/Manu_Onco_20-11-08.pdf)>. Acesso em: 12 nov. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS). **Manual de Bases Técnicas Oncologia**. Brasília, DF, nov. 2008. Disponível em: <[http://w3.datasus.gov.br/siasih/arquivos/Manu\\_Onco\\_20-11-08.pdf](http://w3.datasus.gov.br/siasih/arquivos/Manu_Onco_20-11-08.pdf)>. Acesso em: 12 nov. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Assistência de Média e Alta Complexidade no SUS**. Brasília, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Estimativa 2008**. Rio de Janeiro: INCA, 2008a. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/index.asplink=conteudo\\_view.asp&ID=5](http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/index.asplink=conteudo_view.asp&ID=5)>. Acesso em: 15 nov. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle Coordenação-geral de Sistemas de Informação. Sistema de Informações Ambulatoriais. **Manual de Bases Técnicas em Oncologia**. Brasília, DF, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Relatório nº 116**. 2014.

BRITO, C. **Avaliação do Tratamento à Paciente com Câncer de Mama nas Unidades Oncológicas no Estado do Rio de Janeiro**. Dissertação (Mestrado em...) - Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2004.

BRITO, C.; PORTELA, M. C.; VASCONCELLOS, M. T. L. Fatores associados à persistência à terapia hormonal em mulheres com câncer de mama. **Rev. Saúde Pública**, v.48, n. 2, p. 284-295, 2014.

BROWALL, M. et al. Health-related quality of life during adjuvant treatment for breast cancer among postmenopausal women. **Eur J Oncol Nurs**, v. 12, n. 3, p.180-9, 2008.

BUZDAR, A. U. et al. A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. Arimidex Study Group. **Cancer**, v. 79, p.730-9, 1997.

CAMPAGNA, E. J. et al. Methodological considerations in estimating adherence and persistence for a long-acting injectable medication. **Journal of managed care & specialty pharmacy**, Alexandria, v. 20, n. 7, p. 756-766, 2014.

CAPELOZZI, V.L. Papel da imuno-histoquímica no diagnóstico do câncer de pulmão. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 35, n. 4, abr. 2009.

COLEMAN, R. Current and future Status of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. **Cancer**. v. 97, n.(3 suppl), p. 880-886, 2003.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama. **Projeto Diretrizes**, 2001.

COSTA, M. R. **Comparação das condutas terapêuticas no tratamento ambulatorial das mulheres com câncer de mama**. Tese (Doutorado em...) - Rio de Janeiro. 2005.

CRAMER, J. A. et al. Medication compliance and persistence:terminology and definitions. **Value in Health**, n. 11, p. 44-47, 2008.

CURIGLIANO, G. et al. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. **Oxford Journals Medicine Annals of Oncology**, n. 28, p. 1700–1712, june, 2017.

DEMISSIE, S.; SILLIMAN, R. A.; LASH, T. L. Adjuvant Tamoxifen: Predictors of Use, Side Effects, and Discontinuation in Older Women. **Journal of Clinical Oncology**, v.19, n. 2, p.322-328, 2001.

DEWULF, N. L. S. Adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com doenças gastrintestinais crônicas acompanhados no ambulatório de um hospital universitário. **Revista brasileira de ciências farmacêuticas**, v. 42, n. 4, p. 575-84, 2006.

DIAS, M. A. P. **Administração de materiais**: uma abordagem logística. 4. ed. São Paulo: Atlas, 1994.

DIAS, A. M. Adesão ao regime Terapêutico na Doença Crônica: Revisão da Literatura. **Millenium**, v. 40, p. 201-219, 2001.

DIMATTEO, M. R. et al. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. **Med Care**, n. 40, p.794–811, 2002.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Tamoxifen for early breast cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Chichester, UK, Issue 4, 2008.

FARMER, K. C. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. **Clinical Therapeutics**, v. 21, p.1074-1090, 1999.

FERLAY, J. et al. **GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide**. Lyon, France: IARC, 2013. (IARC CancerBase, 11). Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr>> . Acesso em: 11 fev. 2018.

FINE, R. N.; BECKER, Y.; DE GEEST, S. Nonadherence Consensus Conference Summary Report. **Am J Transplant**, n. 9, p. 35-41, 2009.

FORBES, J. F. et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. **Lancet Oncol.**, v. 9, n. 1, p. 45-53, 2008.

GIRIANELLI, V. R.; GAMARRA, J. C.; SILVA, G. A. Os grandes contrastes na mortalidade por câncer do colo uterino e de mama no Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 48, n. 3, p. 459-467, 2014.

HOFFMANN, C.; SCHULENBURG, J.M.G; on behalf of the EUROMET Group. The influence of economic evaluation studies on decision making. **Health Policy**, v. 52, n. 3, p. 179-192, july, 2000.

HOPWOOD, P. et al. The impact of age and clinical factors on quality of life in early breast cancer: an analysis of 2208 women recruited to the UK START Trial (Standardisation of Breast Radiotherapy Trial). **Breast.**, v.16, n. 3, p.241-51, 2007.

HWANG, J. H. et al. Effects of supervised exercise therapy in patients receiving radiotherapy for breast cancer. **Yonsei Med J.**, v.49, n. 3, p. 443-50, 2008.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Controle do câncer de mama**: documento do consenso. Rio de Janeiro, 2004.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil**. Rio de Janeiro, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Política Públicas de Saúde, Cap 3. **Bioética, ética e assistência de enfermagem na área oncológica**. 2005. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/enfermagem/docs/cap3.pdf>>. Acesso em: 18 nov. 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, INCA. **Câncer**. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/edicao/Estimativa\\_2016.pdf](http://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/edicao/Estimativa_2016.pdf)>. Acesso em: 15 nov. 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Controle do Câncer de Mama. Detecção Precoce.** Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes\\_programas/site/home/nobrasil/programa\\_controle\\_cancer\\_mama/deteccao\\_precoce](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama/deteccao_precoce)>. Acesso em: 21 out. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa Câncer**, 2018. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2018/inca-estima-cerca-600-mil-casos-novos-cancer-para-2018>>. Acesso em: 12 fev. 2018.

GAMBOA, O. et al. Costos directos de la atención del cáncer de mama en Colombia. **Revista Colombiana de Cancerología**, Colombia. 2008.

GIROTTO, E. et al. Adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico e fatores associados na atenção primária da hipertensão arterial. **Ciênc. Saúde Coletiva**, n. 18, p.1763-72, 2013.

GUIMARÃES, H. P. et al. Estudos de farmacoeconomia e análises econômicas: conceitos básicos. **Rev. Bras. Hipert.** v. 14, p. 265-268, 2007.

GOLDHIRSCH. A. et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. **Oxford Journals Medicine Annals of Oncology**, v.18, n. 7,p. 1133-1144, 2007.

GREIPP, P. R. et al. International staging system for multiple myeloma. **J Clin Oncol**, v. 23, n.15, p. 3412-20, 2005.

KAPOOR, A., VOGEL, V. G. Prognostic factors for breast cancer and their use in the clinical setting. **Expert Rev Anticancer Ther**, v.5, n.2, p. 269-81, 2005.

KIMMICK, G. et al. Adjuvant Hormonal Therapy Use Among Insured, Low-Income Women With Breast Cancer. **Journal Of Clinical Oncology**, v.27, n. 21, 2009.

LEAL, J. H. S.; CUBERO, D.; DEL GIGLIO, A. Hormonioterapia paliativa em câncer de mama: aspectos práticos e revisão da literatura. **Rev Bras Clin Med**, v.8, n.4, p.338-43, 2010.

LOVE, R. R.; PHILIPS, J. Oophorectomy for breast cancer: history revisited. **J. Natl Cancer Inst.**, v.94, p.1433-4, 2002.

MAKUBATE, B. *et al.* Cohort study of adherence to adjuvant endocrine therapy, breast cancer recurrence and mortality. **British journal of cancer**, London, v. 108, n. 7. p. 1515-1524, Apr. 2013.

MARQUES, P. A. C. **Pacientes com câncer em tratamento ambulatorial em um hospital privado:** atitudes frente à terapia com antineoplásicos orais e locus de controle de saúde. Dissertação (Mestrado em...) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

MARCHI, K. C. Adesão à medicação em pacientes com doença de Parkinson atendidos em ambulatório especializado. **Ciênc. Saúde Coletiva**, v.18, p.855-62, 2013.

MARTINS, P. G.; CAMPOS, P. R. **Administração de materiais e recursos patrimoniais.** São Paulo: Saraiva, 2009.

MASTROIANNI, P. C. et al. Estoque doméstico e uso de medicamentos em uma população cadastrada na estratégia saúde da família no Brasil. In: **CONGRESSO BRASILEIRO DE FARMÁCIA HOSPITALAR SBRAFH**, 7. 2009, Belo Horizonte. **Anais...Minascentro**, Belo Horizonte, 2009.

MCCOWAN, C. et al. The value of high adherence to tamoxifen in women with breast cancer: a community based cohort study. **British journal of cancer**, London, v. 109, n. 5, p. 1172-1180, Sep 2013.

MELCHIORS, A. C. **Hipertensão arterial: análise dos fatores relacionados com o controle pressórico e a qualidade de vida**. Dissertação (Mestrado em...) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2008.

MENDES, E. V. As Redes de Atenção à Saúde. **Organização Pan-Americana da Saúde**. Brasília, 2011.

MIASKOWSKI, C.; SHOCKNEY, L.; CHLEBOWSKI, R. T. Adherence to oral endocrine therapy for breast cancer: a nursing perspective. **Clin. J. Oncol. Nurs**, v.12, n. 2, p. 213-21, 2008.

MORISKY, D. E.; GREEN, L. W.; LEVINE, D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. **Medical Care**, v. 24, n. 1, p. 67-74, 1986.

OLIVEIRA, R. S.; MENEZES, J. T. L.; GONÇALVES, M. G. L. Adesão à Terapia Hormonal Adjuvante Oral em Pacientes com Câncer de Mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.58, n. 4, p.593-601, 2012.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Folha informativa câncer**. Disponível em: <[http://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=839](http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=839)>. Acesso em: 20 fev. 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Câncer**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>. Acesso em: 07 jan. 2017.

OWUSU, C. et al. Predictors of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor-positive breast cancer. **J Clin Oncol.**, n. 26, p. 549-555, 2008.

PARTRIDGE, A. H. et al. Helping breast cancer patients adhere to oral adjuvant hormonal therapy regimens. **Community Oncology**, n.4, p.725-731, 2007.

PAVÃO, Z. M. Pesquisa prática: seus principais instrumentos. **Revista Diálogo Educacional**, Paraná, v. 2, n. 4, p. 1-10, jul.-dic. 2001.

PEARCE, A. et al. Productivity losses due to premature mortality from cancer in Brazil, Russia, India, China, and South Africa (BRICS): A population-based comparison. **Cancer Epidemiology**, n. 53. p 27-34, 2018.

PEREIRA, J.; BARBOSA, C. Avaliação Económica aplicada aos medicamentos. In: \_\_\_\_\_. **Farmacoeconomia: princípios e métodos**. São Paulo: Pereira, 2009. p 7-20.

- PETERSON, A. M. et al. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). A Checklist for Medication Compliance and Persistence Studies Using Retrospective. Databases. 2007. **Value in Health**, v.10, n. 1, p. 3-12, 2017.
- PINHO, V. F. S.; COUTINHO, E. S. F. Variáveis associadas ao câncer de mama em usuárias de unidades básicas de saúde. **Cad. Saúde Publ.**, v. 23, n.5, p. 1061-9, 2007.
- PINTO, C. V. **Organização e Gestão da Manutenção**. 2. ed. Lisboa: Edições Monitor, 2002.
- PONTES, A. E. L. **Gestão de estoques**: utilização das ferramentas curva abc e classificação XYZ em uma farmácia hospitalar. Trabalho de conclusão de graduação. João Pessoa. 2013.
- PRITCHARD, K. I. Adjuvant Therapy for Early Breast Cancer: Consensus Guidelines **CMAJ**, v.170, n. 8, p. 1263-73, apr. 2004.
- RAEBEL, M. A. et al. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. **Medical care**, Hagerstown, v. 51, n. 8, p. S11-21, Aug 2013. Supplement 3.
- RAMONDI, F. A.; CABRERA, M. A. S.; SOUZA, R. K. T. Não adesão ao tratamento medicamentoso contínuo: prevalência e determinantes em adultos de 40 anos e mais. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 1, p.126-136, jan. 2014.
- REMAK, E.; BRAZIL, L. Cost of managing women presenting with stage IV breast cancer in the United Kingdom. **British Journal of Cancer**, v.91, n. 1, p.77-83, 2004.
- RIGGS, B. L.; HARTMANN, L. C. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. **N Engl J Med.**, v.348, n. 7, p.618-29, 2003.
- ROLNICK, S. J. *et al.* Patient characteristics associated with medication adherence. **Clinical Medicine & Research**, Marshfield, v. 11, n. 2, p. 54-65, jun. 2013.
- ROSNER F. Patient noncompliance: causes and solutions. **Mt Sinai J Med.**, n.73, p.553-9, 2006.
- RUDDY, K.; MAYER, E.; PARTRIDGE, A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment – CA. **Cancer Journal for Clinicians**, v.59, p.56-66, 2009.
- SABATE, E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. WHO (World Health Organization), 2003. Disponível em: <<http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>>. Pp 1-169>. Acesso em: 24 fev. 2017.
- SACKETT, D. L. et al. Evidence-based Medicina: How to Practice and Teach EBM, 2nd Ed. New York: Churchill Livingstone, 2000. On decision making. A European survey. **Health Policy**, v. 52, p.179-92, 2000.
- SANTOS, M. V. R. Adesão ao tratamento anti-hipertensivo: conceitos, aferição e estratégias inovadoras de abordagem. **Rev Bras Clín Med**, n. 11,p. 55-61, 2013.
- SASSE, A. D.; SASSE, E. C. Estudo de custo-efetividade do anastrozol adjuvante no câncer de mama em mulheres pós-menopausa. **Rev Assoc Med Bras.**, São Paulo, v. 55, n.5, p. 535-40. São Paulo. 2009.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA. Manual de Condutas. **Revista da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica**, Gramado. 2011.

SCHENKEL, E. P.; FERNÁNDES, L. C.; MENGUE, S. S. Como são armazenados os medicamentos nos domicílios? **Acta Farm Bonaerense**, v. 24, n. 2, p.266-270, 2004.

SECOLI, S. R. **Farmacoeconomia da terapia analgésica utilizada na dor pós-operatória**. Tese (Doutorado em...) - USP/Escola de Enfermagem, São Paulo, 2002.

SECOLI, S. R. Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. **Rev. Saúde Coletiva**, n.10(Supl), p. 287-95, 2005.

SEWITCH, M. J. et al. Patient nonadherence to medication in inflammatory Bowel disease. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 98, n.7, p. 1535-44, 2003.

SGNAOLIN, V. et al. Adesão ao tratamento farmacológico de pacientes em hemodiálise. **J Bras Nefrol**, v. 34, n. 2, p.109-116, 2012.

SIMON, R. et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in estrogen receptor-positive breast cancer patients with regular follow-up. **Canadian journal of surgery**, Ottawa, v. 57, n. 1, p. 26-32, Feb. 2014.

SIMONS, S. et al. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary y pharmaceutical care. **Support Care Cancer**, n.19, p.1009-18, 2011.

SMITH, I. E., DOWSETT, M. Aromatase inhibitors in breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, n. 24, p. 2431-42, 2003.

SOARES, L. R. et al. Mortalidade por câncer de mama feminino no Brasil de acordo com a cor. **Rev. Ginecol. Obstet.** v. 37, p. 8, p. 388-92, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Câncer de mama: terapia endócrina e terapia alvo. In: AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. **Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar**. 2011. Disponível em: <[http://diretrizes.amb.org.br/ans/cancer\\_de\\_mama-terapia\\_endocrina\\_e\\_terapia\\_alvo.pdf](http://diretrizes.amb.org.br/ans/cancer_de_mama-terapia_endocrina_e_terapia_alvo.pdf)>. Acesso em: 14 nov. 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA. **Câncer de Mama**. Disponível em: <[www.sboc.org.br](http://www.sboc.org.br)>. Acesso em: 20 fev. 2017.

SOUZA, R. A. P. **Qualidade de vida relacionada à saúde, controle glicêmico e seus determinantes em pacientes com diabetes mellitus tipo 2**. Dissertação (Mestrado em...) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2008.

STEWART, B. W.; WILD, C. P. World cancer report 2014 **Lyon**: International Agency for Research on Cancer, 2014.

TAMAKI, Y; MIYOSHI, Y; NOGUCHI, S. Adjuvant Hormonal Therapy – Review Article. **Breast Cancer**, v. 9, n. 3, p. 185 – 189, 2002.

THOMAS, E.; HOTOBAGYI, G. N. New paradigms in adjuvant systemic therapy of breast câncer. **Endocrine-Related Cancer**, v.10, n. 1, p. 75-89, 2003.

TIMMRECK, T. C.; RANDOLPH, J. F. Smoking cessation: clinical steps to improve compliance. **Geriatrics**, v. 48, p. 63-66, 1993.

TONON, L. M. **Análise Farmacoeconômica do tratamento do câncer colorretal metastático com Bevacizumabe no Brasil**. Dissertação (Mestrado em...) - Escola de Enfermagem. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

TONON, L. M.; TOMO, T. T.; SECOLI, S. R. Farmacoeconomia: análise de uma perspectiva inovadora na prática clínica da enfermeira. **Texto Contexto Enferm**, Florianópolis, v.17, n.1, p. 177-82, jan.-mar. 2008.

TUTT, A.; ROSS, G. Commentary: much still to learn about relations between tumour biology, prognosis, and treatment outcome in early breast cancer. **BMJ**, v. 320, p. 478-9, 2000.

VIANA, J. J. **Administração de materiais: um enfoque prático**. São Paulo: Atlas, 2010.

WITEK-JANUSEK, L. et al. Effect of mindfulness based stress reduction on immune function, quality of life and coping in women newly diagnosed with early stage breast cancer. **Brains Behav. Immun.**, v.22, n. 6, p. 969-81, 2008.

WOLFF, A. C. et al. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. **Arch Pathol Lab Med**, n.131, p.18-43, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. National Cancer Control Programmes: Policies and Managerial Guidelines, 2. ed. Geneva, 2002. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World cancer report 2008**. Cedex, International Agency for Research on Cancer, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer. Treatment. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/treatment/en/>>. Acesso em: 22 out. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Early cancer diagnosis saves lives, cuts treatment costs. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/early-cancer-costs/en/>>. Acesso em: 11 fev. 2018.

YARDEN, Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities. **Eur J Cancer.**, v. 37, Suppl 4, p. S3-S8, 2001.

## APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO

### Bloco I: Informações Sociodemográficas

Nome: \_\_\_\_\_

Sexo: 1  Masculino      Idade atual:      Data de Nascimento:  
 2  Feminino

Raça ou Cor autorreferida: 1  Branca      3  Preta      5  Indígena  
 2  Parda      4  Amarela      6  NS/NR

Situação Conjugal: 1  Solteiro(a)      4  Divorciado(a)/Separado(a)  
 2       5  NS/NR  
 Casado(a)/União  
 consensual  
 3  Viúvo(a)      6  Outros: \_\_\_\_\_

Onde mora:

Grau máximo de Escolaridade:

1  Analfabeto/Sem estudo      4  Ens. Médio      7  Ensino Superior Completo  
 Incompleto  
 2  Ens. Fund. Incompleto      5  Ens. Médio      8  NS/NR  
 Completo  
 3  Ens. Fund. Completo      6  Ens. Sup      9  Outro: \_\_\_\_\_  
 Incompleto

### Bloco II: Informações Médicas Gerais

Como a Sra. descobriu a doença?

1  Sentiu-se mal      2  Exame médico de rotina      3  Alterações, sinais específicos  
 4  Auto exame

De um modo geral, em comparação a pessoas da sua idade, como a Sra. considerava o seu próprio estado de saúde na época do diagnóstico do câncer?

1  Excelente      2  Muito bom      3  Bom      4  Regular      5  Ruim

De um modo geral, em comparação a pessoas da sua idade, como a Sra considera o seu próprio estado de saúde hoje?

1  Excelente      2  Muito bom      3  Bom      4  Regular      5  Ruim

Qual sua idade quando foi diagnosticado o câncer?

Iniciou tratamento?      1  Sim      2  Não      3  NR/NS

Em caso de **SIM**, qual o

tipo de tratamento? 1  Quimioterapia

(pode haver mais de 2  Radioterapia

uma opção) 3  Cirurgia

4  Terapias alternativas

5  Tratamento religioso 6  Outro: \_\_\_\_\_

Há quanto tempo a senhora descobriu a doença?

Qual o medicamento que pega aqui na farmácia?

Há quanto tempo a senhora está tomando esse medicamento que pega aqui na farmácia?

Fuma? 1=Não 2= Sim

Bebe? 1=Não 2= Sim

### Bloco III: História Familiar

Alguns parentes próximos da sra., incluindo vivos e mortos, têm ou já tiveram câncer?      1  Sim      2  Não      3  NR/NS

Se **SIM**, Quem? (mais de uma alternativa pode ser assinalada)

1  Mãe      2  Pai      3  Avó materna      4  Avó paterna

5  Avô materno      6  Avô paterno      7  Tio(s) materno(s)      8  Tio(s) Paternos

9  Irmão(s)      10  Outros: \_\_\_\_\_

### Bloco IV: Avaliação da Adesão e Persistência

“Você, alguma vez, esquece de tomar o seu remédio?”

sim  não

“Você, às vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar o seu remédio?”

sim  não

“Quando você se sente bem, alguma vez, deixa de tomar o seu remédio?”

sim  não

“Quando você se sente mal com o remédio, às vezes, deixa de tomá-lo?”

sim  não

	Concordo totalmente	Concordo o em parte	Estou indeciso	Discord o em parte	Discordo totalmente
Fatores e atitudes	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
1. Os remédios provocam efeitos adversos indesejáveis					
2. Esqueço de tomar os remédios					
3. Preciso de ajuda para tomar os remédios					
4. Tenho muitos remédios para tomar					
5. Não sei como tomar os remédios					
6. O tratamento oral é complicado, difícil					
7. Tenho dificuldade de lembrar o dia do reinício do remédio oral					
8. Tenho dificuldade em conseguir os remédios					
9. Não sei se devo tomar os remédios antes, depois ou com as refeições					
10. O remédio é difícil de engolir					

11. Esqueço de comparecer às consultas

12. O tratamento com remédios orais proporciona menos falta ao trabalho

13. A equipe de saúde tem ajudado no tratamento com remédios orais

14. Tenho horários certos para tomar os remédios

15. Confiro o nome e a dose dos remédios antes de tomar

16. Guardo os remédios em local adequado

17. Tomo o remédio mesmo quando me sinto mal

**ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GESTÃO E ECONOMIA DA SAÚDE****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos a Sra. para participar como voluntária da pesquisa **AVALIAÇÃO FARMACOECONÔMICA E PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DE PACIENTES EM TRATAMENTO HORMONAL PARA CÂNCER DE MAMA EM UMA UNIDADE DE ALTA COMPLEXIDADE EM ONCOLOGIA DE RECIFE**, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Ariane Alves Alencar do Rêgo, residente à Estrada do Arraial, 3720 Apto. 602 Casa Amarela Recife – PE, CEP: 52070-230, Telefone: 81 99968-4547, e-mail: [ariane\\_alencar@hotmail.com](mailto:ariane_alencar@hotmail.com), e está sob a orientação do Prof. Dr. Moacyr Jesus Barreto de Melo Rêgo, Telefone: (81) 99794-3799, e-mail [moacyroraculo@gmail.com](mailto:moacyroraculo@gmail.com).

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

**INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:**

O objetivo da pesquisa é investigar o perfil sociodemográfico e de adesão à terapia das pacientes em tratamento com hormonioterapia para o câncer de mama, atendidas na farmácia ambulatorial do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. A sua participação é muito importante e ela se daria através de uma breve entrevista, respondendo o questionário da pesquisa.

Os benefícios da pesquisa envolvem o conhecimento de fatores que influenciam na adesão e que podem ajudar a equipe de saúde a melhorar a fragilidade inerente ao sistema,

além do benefício indireto ao participante da pesquisa que irá ter conhecimento da importância da adesão a terapia hormonal para manter equilibrado seu estado de saúde. Os riscos relacionados à pesquisa serão referentes a rememoração de eventos causadores de estresse.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa através de entrevistas ficarão armazenados em pastas de arquivo sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: [cepccs@ufpe.br](mailto:cepccs@ufpe.br)).**

---

(assinatura do pesquisador)

#### **CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)**

Eu, \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **AVALIAÇÃO FARMACOECONÔMICA E PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DE PACIENTES EM TRATAMENTO HORMONAL PARA CÂNCER DE MAMA EM UMA UNIDADE DE ALTA COMPLEXIDADE EM ONCOLOGIA DE RECIFE**, como voluntária. Fui devidamente informada e esclarecida pela pesquisadora sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os

possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Local e data \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

**Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar.** (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

**ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO FARMACOECONÔMICA E PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DE PACIENTES EM TRATAMENTO HORMONAL PARA CÂNCER DE MAMA EM UMA UNIDADE DE ALTA COMPLEXIDADE EM ONCOLOGIA DE RECIFE.

**Pesquisador:** ARIANE ALVES ALENCAR DO REGO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 77391417.2.0000.5208

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.361.793

**Apresentação do Projeto:**

O projeto “Avaliação farmacoeconômica e perfil sociodemográfico de pacientes em tratamento hormonal para câncer de mama em uma unidade de alta complexidade em oncologia de Recife” tem como responsável Ariane Alves Alencar do Rego, aluna de mestrado do Programa Pós-Graduação em Gestão e Economia da Saúde da UFPE e tem como outro membro da equipe o Prof. Moacyr Jesus Barreto de Melo Rego, Professor Adjunto do Departamento de Bioquímica da UFPE, que é orientador da pesquisadora responsável. Trata-se de pesquisa observacional, transversal, quantitativa, descritiva, tipo estudo de caso. A população pesquisada será o conjunto de mulheres com diagnóstico de câncer de mama, com prescrição de terapia hormonal, matriculadas e tratadas integralmente ou parcialmente no HC/ UFPE e que estão em tratamento de hormonioterapia há mais de um ano.

**Objetivo da Pesquisa:**

## Objetivo Geral:

Avaliar os aspectos farmacoeconômicos do tratamento hormonal para o câncer de mama e o perfil sociodemográfico dos pacientes em uma Unidade de Alta Complexidade em Oncologia de Recife.

## Objetivos Específicos:

- Traçar o perfil sociodemográfico dos pacientes em tratamento hormonal para câncer de mama no Hospital das Clínicas da UFPE;
- Descrever os tipos de hormonioterapia utilizados no hospital;
- Comparar os protocolos utilizados no HC/UFPE com os protocolos utilizados nacionalmente;
- Estimar a adesão à terapêutica hormonal das mulheres estudadas;
- Levantar os custos do hospital com o procedimento de hormonioterapia;
- Comparar os custos de aquisição com os valores reembolsados pelo SUS via SIA/SUS-APAC/ONCO.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

## Riscos:

Os riscos considerados foram referentes à rememoração de eventos causadores de estresse. As entrevistas serão realizadas individualmente, só com a presença do entrevistado e do entrevistador, e será realizada em ambiente reservado sem que haja possibilidade de acesso de terceiros.

## Benefícios:

Conhecimento de fatores que influenciam na adesão e que pode ajudar a equipe de saúde a melhorar a fragilidade inerente ao sistema. Além do benefício indireto ao participante da pesquisa que irá ter conhecimento da importância da adesão a terapia hormonal para manter equilibrado seu estado de saúde.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A população do estudo será constituída por 200 pacientes maiores de 18 anos em tratamento hormonioterápico para câncer de mama, que recebem o medicamento na Farmácia Ambulatorial do HC. Será realizada uma análise nas prescrições dispensadas no período retrospectivo de 12 meses, pertinentes a todas as pacientes do estudo. Serão aplicadas entrevistas com questionário semiestruturado pela pesquisadora às pacientes que forem à farmácia ambulatorial retirar seus medicamentos para uso mensal. O Questionário abordará informações sociodemográficas das entrevistadas, história médica, história familiar, adesão ao tratamento, qualidade de vida da entrevistada e avaliação do serviço de saúde. Será analisado o custo direto do tratamento farmacoterapêutico, através do custo unitário dos medicamentos utilizados, adquiridos por licitação, utilizando como fonte de informação o sistema de controle de estoque do hospital.

Posteriormente, será feito um comparativo com os valores reembolsados pelo SUS através da cobrança efetuada via SIA/SUS - APAC/ONCO, e do TabWin, ferramenta de tabulação e tratamento de dados que integra o Datasus, ambos de domínio público. O orçamento financeiro desta pesquisa será de inteira responsabilidade do pesquisador principal.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A pesquisadora responsável anexou folha de rosto devidamente assinada pela Vice-Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Gestão e Economia da Saúde (PPGGES) da UFPE, Declaração de matrícula no PPGGES, projeto de pesquisa detalhado, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para maiores de 18 anos ou emancipados, Carta de Anuência do Núcleo de Apoio à Pesquisa do HC/UFPE, Termo de Compromisso e Confidencialidade assinado pela pesquisadora responsável e os currículos dos dois pesquisadores envolvidos no projeto.

**Recomendações:**

- Nenhuma.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

- Nenhuma.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o

download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via “Notificação”, pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link “Para enviar Relatório Final”, disponível no site do CEP/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética, relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

O CEP/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_998003.pdf	25/09/2017 11:34:02		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLECEPI.doc	25/09/2017 11:33:32	ARIANE ALVES ALENCAR DO REGO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCEP.doc	25/09/2017 10:48:40	ARIANE ALVES ALENCAR DO REGO	Aceito
Outros	TermodeConfidencialidadeCEPI.pdf	25/09/2017 10:48:03	ARIANE ALVES ALENCAR DO	Aceito
Outros	CurriculoMoacyr.pdf	22/09/2017 11:34:17	ARIANE ALVES ALENCAR DO	Aceito
Outros	CurriculoAriane.pdf	22/09/2017 11:33:47	ARIANE ALVES ALENCAR DO	Aceito
Outros	DeclaracaodevinculoPPGGESCEP.pdf	22/09/2017 11:31:57	ARIANE ALVES ALENCAR DO	Aceito
Outros	CartaanuenciaCEP.pdf	22/09/2017 11:29:55	ARIANE ALVES ALENCAR DO	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoCEP.pdf	22/09/2017 11:20:53	ARIANE ALVES ALENCAR DO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RECIFE, 01 de Novembro de 2017

Assinado por:

**LUCIANO TAVARES MONTENEGRO****(Coordenador)**