

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

**REAÇÕES ADVERSAS DA QUIMIOTERAPIA ORAL NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE
MAMA E O IMPACTO NA ADESÃO AO TRATAMENTO: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

LUIZA MÂNICA CAFFARATE

PORTO ALEGRE, 2023.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

Luiza Mânica Caffarate

**REAÇÕES ADVERSAS DA QUIMIOTERAPIA ORAL NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE
MAMA E O IMPACTO NA ADESÃO AO TRATAMENTO: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
como requisito à obtenção do título de grau
de Farmacêutico.

Orientador: Prof. Dr. Diego Gnatta

Porto Alegre, 2023.

Dedico este trabalho à minha avó, Maria Giacobbo Manica (in memoriam), mulher forte e guerreira que lutou bravamente contra o câncer de mama.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço ao meu professor e orientador Diego Gnatta, por prontamente aceitar o convite para orientar este trabalho e por acolher a ideia proposta. Sou grata pelas orientações e apoio para que este trabalho pudesse ser realizado.

Agradeço a minhas doutorandas do Labtoxico, Jonathaline Apollo Duarte e Juliana Butzge, que em quatro anos de iniciação tecnológica me ensinaram muito sobre o mundo da pesquisa e sobre a vida, agradeço por todo companheirismo e amizade.

Aos amigos que a UFRGS me trouxe, aos que estão comigo desde o início e aos que cruzaram meu caminho na metade do curso, pela amizade construída e por toda resiliência, sei que independente dos percalços nunca estiveram longe e tornaram esta jornada mais leve. Agradeço também aos amigos que permanecem desde a infância e que sempre foram um porto seguro aos finais de semana que voltei para Relvado.

Ao meu melhor amigo e namorado, Leonardo Venturini, por enfrentar comigo esta caminhada desde o início, pelos inúmeros dias desafiadores e palavras de força para que eu não desistisse. Por estar ao meu lado em momentos difíceis, pelos abraços que curam, por todo amor e cuidado, obrigada!

Ao meu irmão, Luan Germano Manica Caffarate, por sempre estar presente, por me alegrar e me fazer gargalhar como uma criança sempre que estamos juntos. Por sempre torcer por mim e me encorajar em momentos de dúvida. Por todo amor incondicional.

Ao meu pai, Luiz Antônio Barros Caffarate, pelo incentivo e apoio para que eu tivesse a oportunidade de chegar onde cheguei. Por todo amor e carinho, obrigada!

À minha mãe, Andrea Manica, que jamais mediu esforços para me apoiar neste sonho, que moveu mundos e fundos para que eu pudesse concluir este objetivo e tornou tudo mais fácil. Por todo amor e amizade que temos, obrigada!

Por fim, à maior inspiração deste trabalho, minha avó, Maria Giacobbo Manica, por ter me ensinado os valores da vida desde pequena, pelos anos compartilhados morando juntas e por toda torcida que tinhas por mim, sei que onde estiver vai estar orgulhosa.

Muito obrigada!

APRESENTAÇÃO

Esse Trabalho de Conclusão de Curso foi redigido sob a forma de artigo ao qual foi elaborado segundo as normas da Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde (RBFHSS), apresentadas em anexo.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto das reações adversas (RAM) da quimioterapia oral na adesão ao tratamento de pacientes com câncer de mama, e descrever quais fatores podem ser ajustados para que ocorra a promoção da qualidade de vida destas pacientes, a minimização das reações adversas aos medicamentos e conseqüentemente o aumento da adesão ao tratamento. **Método:** Trata-se de uma revisão de escopo cuja pergunta norteadora foi: qual é a incidência das RAM da quimioterapia oral no tratamento do câncer de mama e o impacto na adesão? Foram utilizadas oito bases de dados eletrônicas a partir de cinco palavras-chaves com o buscador booleano AND: “adverse effects” AND “breast cancer” AND “oral chemotherapy” AND “oral antineoplastic”, AND “treatment adherence”, em trabalhos apenas dos últimos cinco anos. **Resultados:** Foram identificados 63 artigos elegíveis pelo título. Após a leitura do resumo, 23 estudos foram incluídos, enquanto 29 foram excluídos e 11 estavam repetidos em mais de uma base. Ao final, 14 foram eleitos como adequados para responder a questão de pesquisa e nove foram excluídos. As principais RAMs citadas são: ondas de calor, artralgia, ganho de peso e perda de libido. Os estudos revelam que a frequência de não adesão ao tratamento varia entre 20,4% e 60%. **Conclusão:** Portanto, nos artigos selecionados da literatura científica, as reações adversas foram identificadas como o principal fator de impacto na adesão da hormonioterapia, devido à baixa qualidade de vida das pacientes que o tratamento proporciona.

Palavras-chave: adverse effects; breast cancer; oral chemotherapy; oral antineoplastic; treatment adherence.

ADVERSE REACTIONS OF ORAL CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF BREAST
CANCER AND THE IMPACT ON TREATMENT ADHERENCE: A SCOPE REVIEW

REACCIONES ADVERSAS DE LA QUIMIOTERAPIA ORAL EN EL TRATAMIENTO DEL
CANCER DE MAMA Y EL IMPACTO EN LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO: UNA
REVISIÓN DEL ALCANCE

INTRODUÇÃO

Câncer é a definição para uma alteração onde ocorre o crescimento desalinhado de células, que pode acarretar na invasão de órgãos e tecidos, resultando em um grupo com mais de 100 doenças malignas (1). O número total de diagnósticos dobrou nas últimas duas décadas, entre o ano de 2000 e 2020, esta estimativa passou de 10 milhões para 19,3 milhões, enquanto o número de mortes, seguiu o mesmo padrão, aumentando de 6,2 milhões para 10 milhões em cerca de 20 anos (2).

O câncer de mama é o segundo câncer de maior incidência no Brasil (10,5%), ficando atrás apenas para o câncer de pele (31,3%) (3). A nível mundial, o câncer de mama já ultrapassou o câncer de pulmão, tornando-se o mais diagnosticado no mundo (2). Esta neoplasia pode ser encontrada de diversas formas, pois possui um comportamento desigual, apresentando mais de uma forma de incidência, entre elas ocorrem anomalias proliferativas situadas nos lóbulos e ductos de mama, que elencam-se em: hiperplasia, hiperplasia atípica, carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo. Em quase 90% dos casos totais, o carcinoma ductal invasivo é a forma prevalente (4).

Por isso, o tratamento para o câncer de mama deve ser analisado e planejado de acordo com cada fator relacionado ao desenvolvimento da doença, podendo haver diferentes protocolos a serem escolhidos (5). De acordo com a classificação do tumor e estágio da doença, podem ser escolhidas modalidades terapêuticas como cirurgia e radioterapia, representando o tratamento loco-regional, enquanto a quimioterapia e hormonioterapia agem de forma sistemática (6). Por isso, é realizada a quimioprevenção, com o papel de evitar metástases de células restantes ou o retorno destas após a retirada cirúrgica do tumor primário (5).

A hormonioterapia adjuvante tem demonstrado um papel importante na recuperação e aumento da expectativa de vida de pacientes com câncer de mama. Este é um tratamento hormonal que age retardando o fator de crescimento e levando à eliminação de células malignas ainda presentes na mama após a cirurgia ou em casos de tumores não operáveis (7). Esta terapia visa a utilização de substâncias semelhantes a hormônios, ou que possam suprimir estes, para que ocorra a inibição do crescimento tumoral (8).

O tamoxifeno é o tratamento hormonal mais utilizado dentre as opções e tem seu uso indicado de forma mais apropriada em mulheres na pré-menopausa (9). É um medicamento de administração por via oral, representando a classe farmacológica de moduladores seletivos do receptor de estrogênio, sendo no caso do câncer de mama, um antagonista do receptor de estrogênio (10).

A classe de inibidores da aromatase, como o anastrozol, exemestano e letrozol, são administrados por via oral e seu mecanismo de ação consiste em bloquear a enzima aromatase, levando à redução dos níveis de estrogênio (11). Esta classe é indicada preferencialmente como uma substituição do tamoxifeno quando o tratamento é para mulheres na pós-menopausa (12). O fulvestranto também é uma opção de tratamento em mulheres na pós-menopausa, mostrando uma alta efetividade em estágios avançados da doença ou em fase metastática com tratamento prévio antiestrogênico (13). É considerado um medicamento de uma nova classe de anti-estrogênicos que ocasiona em supressão de receptores de estrogênio sendo administrado de forma intramuscular ou intravenosa. Estes tratamentos possuem longa duração de acordo com a situação do paciente e podem causar efeitos adversos significativos (14).

Os medicamentos indicados na hormonioterapia em sua maioria apresentam-se em forma de comprimidos sendo administrados de forma oral. Esta via de administração eleva a responsabilidade do paciente e equipe que acompanha a farmacoterapia e outros fatores,

quanto à segurança e efetividade do medicamento frente à doença tratada. A OMS cita a adesão ao tratamento como o grau em que a conduta do paciente segue as medidas terapêuticas indicadas por profissionais de saúde, podendo estas serem medicamentosas ou não (15).

Diversos fatores demonstram interferir na adesão ao tratamento e podem estar relacionados ao paciente, à doença, estilo de vida, crenças de saúde, cultura, qualidade de vida (reações adversas), ao instituto que está sendo realizado o tratamento e o relacionamento com a equipe de saúde responsável pelo paciente (16). Os efeitos adversos podem apresentar grande influência na qualidade de vida das pacientes. Estudos apontam que a diminuição da adesão ao tratamento ocorre em mulheres que apresentam reações adversas ao tratamento, estes efeitos podem causar sintomas como ondas de calor (fogacho), dores articulares, ganho de peso e suor noturno (17).

Neste contexto, o objetivo deste trabalho é avaliar o impacto das reações adversas provenientes da quimioterapia oral na adesão ao tratamento de pacientes com câncer de mama, através de uma revisão de escopo, apresentar demais fatores que podem afetar na adesão ao tratamento, e avaliar medidas que beneficiam a promoção da adesão à hormonioterapia..

METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão de escopo escrita a partir do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR) (18). A pergunta norteadora foi: qual é a incidência das reações adversas da quimioterapia oral no tratamento do câncer de mama e o impacto na adesão?

Foram utilizadas oito bases de dados eletrônicas (Biblioteca Virtual em Saúde, Cochrane, Embase, PubMed, SciELO, Science Direct, Scopus e Web of Science) para a busca dos artigos a serem selecionados. Utilizou-se a busca avançada com cinco palavras-chaves em todos os bancos de dados com o buscador booleano AND: “adverse effects” AND “breast cancer” AND “oral chemotherapy” AND “oral antineoplastic” AND “treatment adherence”. As buscas foram realizadas em junho de 2023. Estipulou-se também critérios de tempo e idioma, onde foram filtrados artigos publicados apenas nos últimos cinco anos e publicações em inglês, português e espanhol.

Os critérios de inclusão foram primordialmente a presença de uma ou mais palavras-chaves no título do artigo, trabalhos com o resumo que eram capazes de responder a pergunta norteadora do estudo e de forma mais abrangente, artigos que discorressem sobre as reações adversas e seus impactos no tratamento quimioterápico oral em mulheres com câncer de mama. Foram excluídos artigos que abordaram outros tipos de câncer, trataram apenas sobre a adesão ao tratamento de forma isolada, estudos que não especificaram o uso de medicamentos orais ou citaram apenas a administração via intravenosa ou intramuscular.

As seleções aconteceram em três etapas. A primeira ocorreu a partir das buscas dos artigos selecionados que apresentavam uma ou mais palavras-chaves no título. Estes artigos foram arquivados em pastas respectivas de cada base de dados para a realização da

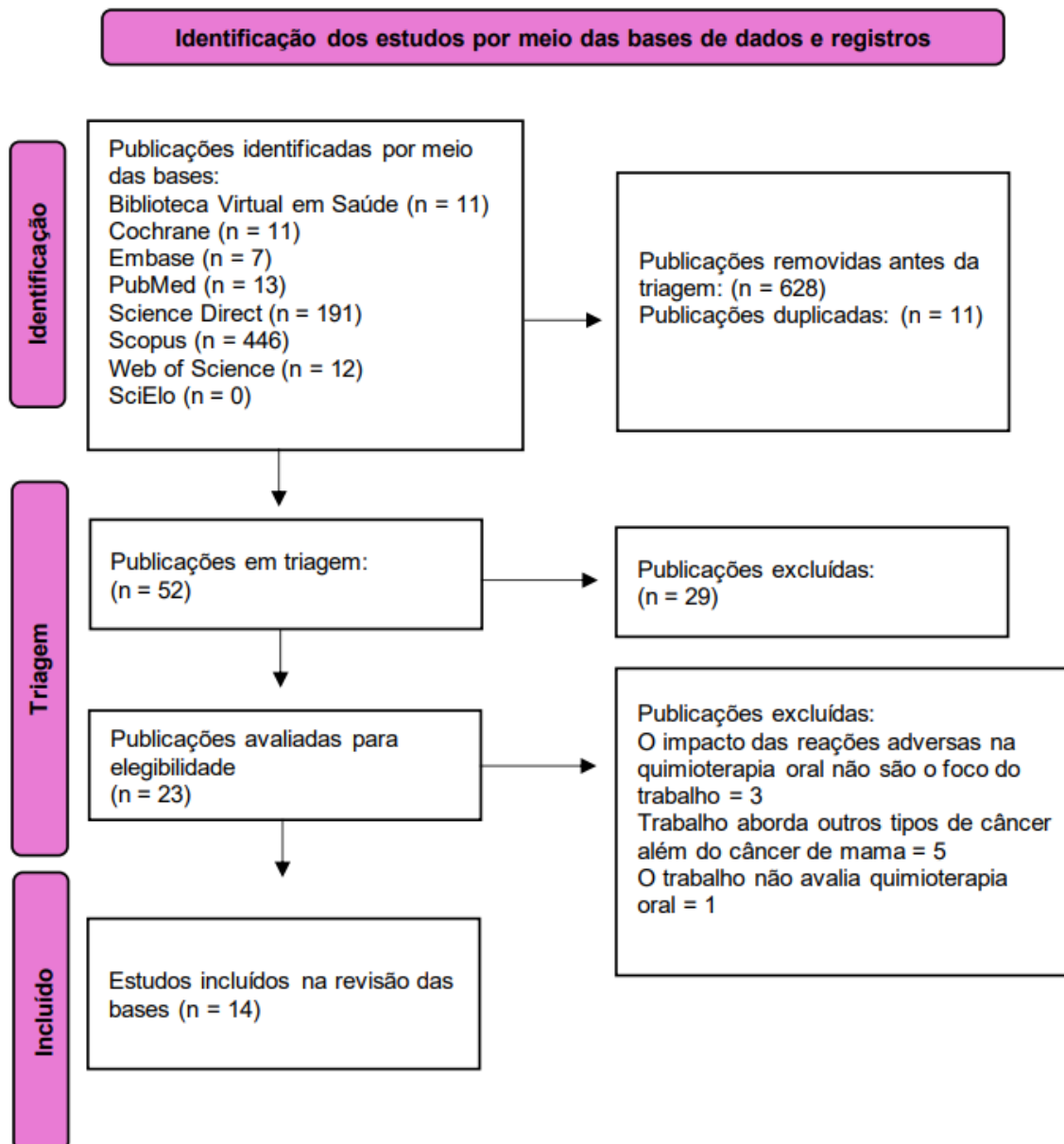
segunda etapa. A segunda etapa ocorreu pela leitura do resumo de cada trabalho previamente selecionado, seguindo para a terceira etapa da seleção que compreendeu a leitura dos artigos selecionados na íntegra.

RESULTADOS

Foram identificados com base nos critérios de inclusão, 63 artigos elegíveis apenas pelo título, nos quais 11 foram encontrados em mais de uma base de dados. Após a leitura do resumo, 23 estudos foram incluídos, enquanto 29 foram excluídos. Por fim, a partir da leitura total dos artigos, 14 foram eleitos como adequados para responder a questão de pesquisa e nove foram excluídos.

As bases de dados utilizadas mostraram variações sobre o número de artigos encontrados a partir das mesmas palavras-chaves e critérios de inclusão. Localizou-se no Pubmed 13 artigos, sendo sete destes selecionados na primeira fase. A base Scopus localizou 446 trabalhos de acordo com a busca, levando a 39 escolhidos. O Web of Science apontou 12, com cinco selecionados, já o Science Direct buscou 191 artigos para apenas quatro aprovados pelo título. A Biblioteca Virtual em Saúde, indicou suas buscas no Medline e Lilacs, encontrando 11 artigos, cinco aceitáveis na primeira etapa de buscas. O Cochrane indicou 11 artigos e apenas dois suscetíveis à próxima fase de leitura, enquanto a Embase mostrou sete artigos com quatro aceitos, e a SciElo encontrou nenhum trabalho com o mesmo mecanismo de busca. O resultado das buscas está representado na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma PRISMA de seleção dos estudos.



Fonte: Autoria própria.

As publicações em sua maioria foram encontradas na língua inglesa (12), enquanto duas em português e nenhuma em espanhol. Pode-se analisar uma grande diversidade de delineamentos de estudo, como apresentado no **Quadro 1**, e a preferência por estudos do uso do tamoxifeno e dos inibidores da aromatase, como escolhas para a terapia hormonal frente ao tratamento adjuvante no câncer de mama.

Quadro 1. Apresentação dos artigos selecionados e incluídos com título, principal autor, ano de publicação, tipo de estudo desenvolvido e principal terapia hormonal selecionada.

| Título do estudo | Autores | Ano | Delineamento de estudo | Terapia hormonal adjuvante |
|--|------------------------|------------|------------------------------------|--|
| Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer Patients | Rosso et al. | 2023 | Estudo observacional retrospectivo | Tamoxifeno, inibidores da aromatase (IA) e agonistas do hormônio liberador das gonadotropinas (GnRH agonistas) |
| Adherence to adjuvant tamoxifen and associated factors in breast cancer survivors | Uslu et al. | 2022 | Estudo prospectivo e descritivo | Tamoxifeno |
| Adherence to Adjuvant Tamoxifen in Mexican Young Women with Breast Cancer | Martinez-Cannon et al. | 2021 | Estudo transversal | Tamoxifeno |
| Análise da adesão à terapia antineoplásica oral de pacientes atendidos na farmácia de quimioterapia de um hospital público de Mato Grosso do Sul | Roese et al. | 2018 | Estudo retrospectivo descritivo | Tamoxifeno |
| Avaliação da adesão ao | Rangel et | 2019 | Estudo clínico | Tamoxifeno |

| | | | | |
|---|-----------------|------|---------------------------------------|---|
| tratamento com Tamoxifeno por mulheres com câncer de mama | al. | | randomizado | |
| Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer | Franzoi et al. | 2021 | Revisão da literatura | Terapia hormonal em geral (Tamoxifeno e IA) |
| Factors influencing five-year adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer patients: A systematic review | Yussof et al. | 2022 | Revisão sistemática | Terapia hormonal em geral (Tamoxifeno e IA) |
| Impact of hormone therapy side effects on health-related quality of life, distress, and well-being of breast cancer survivors | Andreu et al. | 2022 | Estudo transversal com grupo controle | Terapia hormonal em geral (Tamoxifeno e IA) |
| Oral endocrine therapy non-adherence, side effects, decisional support, and decisional needs in women with breast cancer | Milata et al. | 2019 | Revisão sistemática | Terapia hormonal em geral (Tamoxifeno e IA) |
| Race and Patient-reported Symptoms in Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy: | Sheppard et al. | 2021 | Estudo prospectivo | Terapia hormonal em geral (Tamoxifeno e IA) |

| | | | | |
|--|---------------------|------|---------------------------------|---|
| A Report from the Women's Hormonal Initiation and Persistence Study | | | | |
| Simulating Time-Dependent Patterns of Nonadherence by Patients With Breast Cancer to Adjuvant Oral Endocrine Therapy | Shinn et al. | 2018 | Simulação de modelo prospectivo | Terapia hormonal em geral (Tamoxifeno e IA) |
| The Patient's Voice: Adherence, Symptoms, and Distress Related to Adjuvant Endocrine Therapy After Breast Cancer | Jacobs et al. | 2020 | Estudo qualitativo | Terapia hormonal em geral (Tamoxifeno e IA) |
| Treatment interruption and discontinuation of hormonal therapy in hormone receptor-positive breast cancer patients | Mao et al. | 2020 | Estudo de coorte retrospectivo | Terapia hormonal em geral (Tamoxifeno e IA) |
| Urinary Incontinence and Overactive Bladder Symptoms in Women with Breast Cancer Being Treated with Oral Hormone Therapy | Stahlschmidt et al. | 2020 | Estudo transversal | Terapia hormonal em geral (Tamoxifeno e IA) |

A Sociedade de Clínica Oncológica Americana (SCOA) recomenda o uso da terapia hormonal adjuvante por pelo menos cinco anos, podendo chegar a 10 anos de tratamento para mulheres na pré ou pós-menopausa (19). Embora a vantagem do tratamento quanto ao

aumento de sobrevida e quimioprevenção, estudos apontam altas porcentagens de pacientes que interrompem ou diminuem a adesão ao tratamento antes de completar os cinco anos deste protocolo (20). Por isso, a baixa adesão é perigosa não só no paciente oncológico, mas em qualquer paciente em tratamento farmacoterapêutico, podendo levar ao retorno da doença ou agravamento da mesma.

Nos estudos aprovados, foram encontradas porcentagens significativas de não adesão ou descontinuação do tratamento, considerando que qualquer falha farmacológica pode ser extremamente prejudicial para qualquer paciente. Desconsiderando os resultados das revisões de literatura, os demais artigos apresentam uma faixa de 20,4% a 60% com baixa adesão ou interrupção da hormonioterapia. Ainda nestas porcentagens, algumas são comparadas entre o uso do tamoxifeno e dos inibidores da aromatase, os quais indicam maior adesão nos tratamentos que utilizam os inibidores de aromatase (21, 22).

As reações adversas estão presentes em todos os artigos selecionados. Elas são abordadas de inúmeras formas, mas em 100% dos estudos são relacionadas ao uso da terapia hormonal, podendo afetar diversos sistemas do organismo, como o sistema genital, vasomotor, neurológico, gastrointestinal, tegumentar e urinário, como mostra o **Quadro 2** (23). Estes efeitos adversos diminuem a qualidade de vida das pacientes acarretando na baixa adesão, o que traz a necessidade da gestão destes sintomas, maior apoio educacional e acompanhamento farmacológico na vida destas pacientes (24).

Quadro 2. Porcentagem de reações adversas a partir do total dos estudos analisados (n=14).

| Sistema relacionado | Sinal ou Sintoma | Estudos selecionados* (n=14) |
|----------------------------|--------------------------------|---|
| Genital | Dispareunia | 50% |
| | Perda de libido | 78,6% |
| | Ressecamento vaginal | 64,3% |
| | Corrimento/Sangramento vaginal | 42,8% |
| Vasomotor | Suor noturno | 50% |
| | Ondas de calor | 78,6% |
| Musculoesquelético | Artralgia | 85,7% |
| | Dor muscular | 21,4% |
| | Fadiga | 42,8% |
| | Perda óssea | 14,3% |
| Gastrointestinal | Náusea/Vômito | 35,7% |
| | Ganho/Perda de peso | 78,6% |
| | Diarreia | 14,3% |
| | Constipação | 14,3% |
| | Insônia | 28,6% |

| | | |
|-------------|-----------------------------------|--------------|
| Neurológico | Dificuldades de memória | 21,4% |
| | Alterações do humor | 50% |
| | Perda de concentração | 7,1% |
| | Ansiedade | 35,7% |
| Tegumentar | Ressecamento/Manchas da pele | 28,6% |
| | Queda de cabelo/Alopecia | 21,4% |
| Urinário | Incontinência urinária | 7,1% |
| | Incontinência urinária de esforço | 7,1% |
| | Bexiga hiperativa | 7,1% |

*Reações adversas de maior prevalência ao longo dos artigos incluídos e suas porcentagens de acordo com o número de vezes que são citadas entre os estudos.

DISCUSSÃO

Conforme o objetivo deste trabalho, as reações adversas estão presentes e são debatidas em todos os artigos selecionados. Foi possível observar uma taxa elevada (66% - 95%) da presença de efeitos adversos em pacientes em uso da hormonioterapia, o que fortalece a presença do impacto dos sintomas na adesão ao tratamento destas mulheres (23, 25, 26, 39, 41, 42). Um estudo observacional retrospectivo avaliou as reações adversas provenientes do tamoxifeno e inibidores da aromatase sozinhos e ambos associados a agonistas do hormônio liberador das gonadotropinas (GnRH agonistas) entre mulheres na pré e pós menopausa. Os resultados mostram que 81% das pacientes apresentaram ao menos uma reação adversa onde a maioria relatou mais de um sintoma. Os efeitos adversos foram reportados por 84% das mulheres em administração de tamoxifeno e 80% com uso de inibidores da aromatase, uma diferença não significativa entre os medicamentos. A adição dos GnRH agonistas em ambos tratamentos, teve um aumento na incidência das reações adversas (39).

Baseado nos dados encontrados por Yussof, et al., 2022, os inibidores da aromatase possuem maior associação com a adesão ao tratamento quando comparados ao tamoxifeno. Os inibidores da aromatase apresentaram maior eficácia e a melhora do aparecimento de reações adversas, acarretando em menos sintomas como as ondas de calor e ressecamento vaginal. Porém, pacientes em uso desta classe farmacológica apresentam mais reações como artralgia e fraturas (43). Em outro contexto, um artigo avaliou a influência da hormonioterapia na qualidade de vida e bem estar em sobreviventes do câncer de mama, utilizando a comparação entre um grupo em uso da hormonioterapia oral e outro grupo controle sem a administração de qualquer tratamento. Os resultados mostram que o grupo com hormonioterapia apresenta melhora significativa apenas em relação aos sentimentos positivos, o que pode estar relacionado à percepção de benefícios do tratamento, enquanto o grupo sem hormonioterapia possui evolução em diversos

contextos, como em sentimentos negativos, dor, fadiga e problemas sexuais, indicando melhora na qualidade de vida do grupo sem os medicamentos, visto o aumento do bem estar e diminuição do sofrimento emocional (24).

Um estudo constatou que os efeitos adversos encontrados durante a hormonioterapia estão significativamente relacionados com a não adesão em algum momento nos primeiros 6 anos de tratamento (32). Em uma coorte, aproximadamente 28% das pacientes apresentaram descontinuação ou interrupção do tratamento, onde os efeitos adversos foram citados sendo a maior razão para a baixa adesão destas mulheres (42). Ondas de calor, disfunção sexual, ganho de peso, sintomas esqueléticos e fadiga, foram sintomas levantados como os mais prevalentes durante a quimioterapia oral, afetando a qualidade de vida das mulheres. Por isso, a aparição destes sintomas e a falta de tratamento por vários anos não podem ser negligenciadas e subestimadas (44).

Um dos artigos traz uma interessante abordagem sobre a prevalência e gravidade de sintomas urinários em mulheres utilizando tamoxifeno ou inibidores da aromatase. O estudo mostra que existe grande presença de sintomas quando 46,5% das pacientes apresentaram sintomas de incontinência urinária, 25,8% tiveram incontinência urinária de estresse (esforço) e 24,1% sintomas de bexiga hiperativa. Estes resultados indicam associação entre a gravidade dos sintomas com a diminuição da adesão ao tratamento (22). O estrogênio é o hormônio feminino que possui influência sobre a função miccional da bexiga. Estudos relacionam a deficiência deste hormônio com sintomas urinários, visto que o intuito da hormonioterapia é diminuir os níveis de estrogênio e ter efeito nas células tumorais do câncer de mama, causando hipoestrogenismo e levando a estes efeitos adversos (45). O artigo relaciona também a idade com o aparecimento destes sintomas.

Ainda assim, é importante que as pacientes saibam reconhecer a ambiguidade quanto aos eventos adversos e atribuí-los a sua causa, para evitar a promoção de pensamentos

negativos relacionados ao tratamento, visto que estas percepções e reações adversas estão diretamente atreladas à não adesão (46). Para isso, Franzoi, et al., 2021, realizaram uma revisão de literatura para reunir as principais reações adversas apresentadas por mulheres em uso da quimioterapia oral e resumir dados sobre a eficácia e segurança de medicamentos disponíveis como estratégia de intervenção para o controle dos sintomas indesejados devido ao tratamento (44). O estudo apresenta intervenções (farmacológicas e não farmacológicas) de suporte não hormonais que se mostraram eficazes em estudos clínicos randomizados contra o gerenciamento dos efeitos adversos apresentados por mulheres em uso da hormonioterapia e ressalta a importância da atenção para estes sintomas, uma vez que estas reações adversas impactam diretamente na adesão ao tratamento (44).

A adesão ao tratamento na hormonioterapia e os fatores para a descontinuação podem ser encontrados com frequência nas bases de dados, porém as reações adversas e os seus impactos não são relacionados na maioria dos estudos encontrados. Já a não adesão pode ser considerada multifatorial visto outros fatores de risco apontados pelos estudos. Os artigos encontrados relatam de formas variadas o impacto das reações adversas no tratamento, e apresentam outras correlações entre fatores sociodemográficos e econômicos, racial, suporte para tomada de decisões, apoio e acompanhamento da equipe de saúde, e por fim, os sintomas causados pela hormonioterapia.

A idade da mulher em tratamento hormonal adjuvante é citada como uma provável causa da descontinuação do tratamento, embora esta associação não tenha sido quantificada nos estudos encontrados. Mulheres de idades extremas possuem menor adesão, enquanto as taxas de maior adesão são de mulheres com idade média de 41 a 64 anos (25, 26, 27). O declínio da adesão em mulheres abaixo de 40 anos pode estar relacionada à preocupação com a fertilidade pois ainda encontram-se em idade reprodutiva. O impacto das reações adversas na qualidade de vida e o bem-estar emocional devido ao medo da doença também

estão relacionados (28). Já mulheres de alta faixa etária podem ter baixa adesão atribuída a comorbidades, funções cognitivas afetadas, falta de apoio social e educação em saúde (29, 30, 31). Em contrapartida, Shinn et al. 2019, mostra que a idade não está relacionada à descontinuação do tratamento (32).

No estudo de Rangel et al., 2019, a maioria das pacientes participantes são casadas ou possuem união estável, destacando a importância da presença de um companheiro/a no enfrentamento da doença (23). Esta situação conjugal possibilita que a mulher torne-se apenas cuidadora do lar, podendo ter maiores cuidados com a saúde e realizar periodicamente exames (33). A escolaridade das pacientes, embora não apresente dados significativos nos estudos encontrados, demonstra grande influência frente à adesão (25, 27). O grau de escolaridade implica diretamente na educação do paciente sobre a doença e o tratamento, pois quando é baixo pode acarretar em um menor entendimento das orientações da equipe de saúde. Do mesmo modo, a falta de conhecimento sobre serviços básicos de saúde, prevenção e detecção precoce do câncer de mama resulta em diagnósticos de casos mais graves e de maior dificuldade no tratamento. Além disso, pacientes com maior taxa de escolaridade, possuem mais facilidade em descrever sintomas indesejados, possibilitando a melhoria destas condições (33).

A situação de emprego está presente nos questionários aplicados pelos estudos selecionados, porém apenas um cita a estabilidade empregatícia como uma variável estatisticamente significativa (26). A presença de comorbidades também é averiguada através dos questionários, porém pouco discutida. Da mesma forma, as comorbidades são apontadas como fator associado a baixa adesão, embora a utilização de múltiplos medicamentos possa desenvolver uma rotina em que o quimioterápico oral possa estar inserido (34). Já a associação de acesso ao medicamento é pouco explorada nos presentes artigos deste trabalho. Enquanto o trabalho realizado no Mato Grosso do Sul, Brasil, relata que as pacientes não possuem problemas quanto ao fornecimento do tratamento, pois é

disponibilizado pela farmácia ambulatorial através do Sistema Único de Saúde (SUS), outro estudo realizado nos Estados Unidos, revela a preocupação com o custo do medicamento como o maior valor de associação com a não adesão, mesmo que a amostra de pacientes possua acesso a planos de saúde de alta qualidade (27, 32).

O estudo de Sheppard et al., 2021, avaliou fatores associados à não adesão levando ao contexto da desigualdade racial (35). O artigo expande os dados discutidos anteriormente para a diferença entre mulheres brancas e pretas, correlacionando ainda com relatos de sintomas, variáveis psicossociais, estilo de vida e percepções sobre a atenção recebida perante o cuidado com o câncer de mama. Porém, nenhum fator de interação como raça e sintomas, raça e uso de medicamentos ou entre o tratamento e sintomas foi estatisticamente significativo em relação à adesão ao tratamento, embora o estudo revela que mulheres pretas possuem diferenças notáveis quanto a estes fatores e apresentam maior propensão a descontinuar o tratamento (35). Estes resultados vão de acordo com aqueles que citam as mulheres pretas como maior taxa de não persistência à hormonioterapia (36).

A adesão ao tratamento é amplamente estudada através de diferentes métodos de determinação, como: revisão de registros em base de dados de dispensação, revisão de prontuários, ou aplicação de questionários específicos ou gerais (37). Nesta revisão de escopo, as porcentagens de adesão ao tratamento encontradas variaram entre 41% e 95%, caracterizando uma diferença de resultados entre os delineamentos de estudo e métodos de determinação da adesão distintos. Uma revisão sistemática através dos estudos incluídos foi capaz de identificar trajetórias seguidas por pacientes em uso da hormonioterapia que indica pacientes em descontinuação imediata, não adesão, adesão subótima contínua e adesão ideal (21, 38).

Os artigos selecionados trazem altas taxas de adesão ao início do tratamento, embora ocorra a descontinuação escalonada ao longo do passar dos anos. Um estudo mostrou que

entre pacientes que iniciaram a hormonioterapia, 14% descontinuaram o tratamento ao final do primeiro ano, 36% ao final do terceiro ano e ao finalizar o quinto ano de tratamento pode-se chegar a 54% de não adesão (34). Entre estas pacientes que interromperam definitivamente a quimioterapia oral, 53% tomaram esta decisão nos primeiros cinco anos, 16% recusaram-se a estender o tratamento e 31% descontinuaram entre o quinto e décimo ano (39). Na Nova Zelândia, Robinson, et al. 2018, realizou um grande estudo com 1.230 mulheres, associando o tempo de tratamento com a descontinuação da adesão, revelando que ao término de um ano de tratamento 90% eram aderentes, enquanto ao final dos cinco anos apenas 50% continuavam seu tratamento de forma íntegra (40). Estes resultados indicam que o tempo de tratamento é proporcional ao risco de desistência das pacientes quanto à quimioterapia oral, ou seja, ao passar dos anos a taxa de interrupção do tratamento tende a aumentar.

Outra perspectiva muito presente nos artigos selecionados, é o debate sobre o apoio emocional e suporte da equipe de saúde desde o diagnóstico do câncer de mama até o momento do tratamento adjuvante. Em uma revisão sistemática, foi avaliada a não adesão relacionada ao suporte de decisão recebido pelas pacientes, que identificou a isenção do suporte de decisão em 52% dos estudos e a carência de suporte não foi citada em 40% dos estudos, enquanto no restante dos trabalhos as categorias abordadas foram consideradas informações inadequadas. Este mesmo estudo conclui que os efeitos adversos impactam na adesão ao tratamento, por isso a falta do suporte de decisão e a carência de apoio podem levar a maior desistência do tratamento (41). Em contrapartida, pacientes de outro estudo dizem receber apoio informativo de seus médicos, citando alta confiança nas decisões da equipe, enquanto sua adesão segue intacta. Estas mesmas pacientes relatam frequentar grupos de apoio afirmando receber maior suporte emocional e informações significativas que são capazes de manter a adesão ao tratamento através da conexão e senso de normalidade entre as pacientes (46).

Conversas com as pacientes sobre o tratamento e possíveis reações adversas são consideradas abaixo do ideal, amplificando a importância da abordagem dos profissionais da saúde a fim de ampliar a qualidade de vida e adesão ao tratamento (23). Um estudo clínico randomizado realizou a comparação entre grupos com e sem acompanhamento farmacêutico durante o uso de tamoxifeno (23). Através de intervenções farmacêuticas, principalmente relacionadas às reações adversas, foram constatados problemas relacionados ao medicamento (PRMs) de segurança e efetividade. Durante o acompanhamento foram realizadas orientações sobre as reações adversas e a procurarem o auxílio do médico oncologista responsável para casos especiais, enquanto também foram tomadas medidas não farmacológicas, como a orientação das prática de exercícios físicos visando o bem estar mental e melhoria de sintomas como as ondas de calor, a ingestão de líquidos para hidratação, consultas regulares com ginecologista e alimentação saudável (23).

Ao final do estudo ficou claro a contribuição efetiva do farmacêutico na adesão ao tratamento das pacientes no grupo com acompanhamento. O trabalho identificou que a presença de intervenções farmacêuticas pode melhorar a segurança e a efetividade em qualquer tratamento medicamentoso, o que vai ao encontro de uma revisão sistemática que aponta o trabalho farmacêutico como um auxílio no controle de reações adversas e aumento na adesão ao tratamento (43, 47). Fica assim evidenciado a magnitude do suporte ao tratamento de quimioterapia oral, onde uma boa orientação médica no momento da prescrição dos medicamentos, o acompanhamento farmacêutico e uma rede de apoio emocional fazem a diferença no controle dos efeitos adversos, aumento na adesão ao tratamento e conseqüentemente menores chances do retorno do câncer de mama de forma ativa.

CONCLUSÃO

As reações adversas são sintomas indesejados e inevitáveis que estão presentes na administração de diversas classes farmacológicas. Na hormonioterapia estes sintomas aparecem de forma mais prevalente através de ondas de calor, disfunção sexual, sintomas musculoesqueléticos, ganho de peso e fadiga. Estes efeitos adversos afetam a qualidade de vida de mulheres em tratamento contra o câncer de mama, levando à descontinuação ou interrupção da administração dos comprimidos.

Nos artigos selecionados nesta revisão, as reações adversas foram identificadas como o principal fator de impacto na adesão da hormonioterapia, devido a interferência na qualidade de vida das pacientes, ao incômodo gerado no dia a dia, além do longo tempo de tratamento que os protocolos indicam. Ainda assim, a literatura amplifica a necessidade de maiores informações sobre o gerenciamento destes sintomas, bem como mais práticas de suporte educacional ao paciente pelas equipes de saúde e o benefício do acompanhamento farmacêutico ao longo do tratamento, podendo promover uma melhor adesão e segurança das pacientes ao longo desta árdua batalha contra o câncer de mama.

REFERÊNCIAS

1. O que é câncer? Instituto Nacional de Câncer (INCA), 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>. Acesso em: 07 de julho de 2023.
2. Câncer de mama agora forma mais comum de câncer: OMS tomando medidas. World Health Organization (OMS), 2021. Disponível em: <https://www.who.int/pt/news/item/03-02-2021-breast-cancer-now-most-common-form-of-cancer-who-taking-action>. Acesso em: 07 de julho de 2023.
3. INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025. Instituto Nacional de Câncer (INCA), 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025>. Acesso em: 07 de julho de 2023.
4. Conceito e Magnitude. Instituto Nacional de Câncer (INCA), 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude#:~:text=Dentre%20esses%20%C3%BAltimos%2C%20o%20carcinoma,branda%2C%20globosos%20e%20bem%20definidos>. Acesso em: 08 de julho de 2023.
5. Mineo FV, Matos L de FB, Lima SDS, *et al.* Assistência de enfermagem no tratamento do câncer de mama. *Revista Eletronica Gestão & Saúde*, 2013; 4(2). <https://doi.org/10.18673/gs.v4i2.22951>

6. Barros ACSD, Barbosa EM, & Gebrim LH. Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama. *Projeto Diretrizes*, 2001, S/V.
7. Sousa CFAJ, Magalhães ALC, Pimentel VD, *et al.* Relevância da hormonioterapia no tratamento adjuvante do câncer de mama. *Revista Interdisciplinar de Ciências Médicas*, 2018.
8. Brito C, Portela MC, & de Vasconcellos MTL. Factors associated to persistence with hormonal therapy in women with breast cancer. *Revista de Saúde Pública*, 2014, 48(2). <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2014048004799>
9. Liedke PER. Hormonioterapia Adjuvante em Câncer de Mama. *Rev. Bras. Oncologia Clínica*, 2006, 3(2).
10. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, *et al.* American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: Update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. In *Journal of Clinical Oncology*, 2010 (Vol. 28, Issue 23). <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3756>
11. Equipe Oncoguia. Inibidores de Aromatase para Reduzir o Risco de Câncer de Mama, 2014. Atualizado em 2020. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/inibidores-de-aromatase-para-reduzir-o-risco-de-cancer-de-mama/1399/1128/#:~:text=Os%20inibidores%20de%20aromatase%20reduzem,os%20ov%C3%A1rios%20de%20produzir%20estrog%C3%AAnio>. Acesso em: 08 de julho de 2023.
12. Colozza M, Califano R, Minenza E, *et al.* Aromatase Inhibitors: A New Reality for the Adjuvant Endocrine Treatment of Early-Stage Breast Cancer in Postmenopausal

Women. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2008, 8(6).

<https://doi.org/10.2174/138955708784534472>

13. Palumbo R, Sottotetti F, Quaquarelli E, *et al.* Patterns of treatment and outcome with 500-mg fulvestrant in postmenopausal women with hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer: a real-life multicenter Italian experience. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2019, 11.

<https://doi.org/10.1177/1758835919833864>

14. Fulvestranto. [bula de medicamento]. Farm. Resp. Dra. Maria Benedita Pereira. São Paulo - SP: Eurofarma; 2016. Disponível em:

https://cdn.eurofarma.com.br/wp-content/uploads/2016/09/Fulvestranto_Bula_Profissional.pdf. Acesso em: 09 de julho de 2023.

15. WHO. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. World Health Organization. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 2003, 2(4).

16. Cramer JA, Roy A, Burrell A, *et al.* Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value in Health*, 2008, 11(1).

<https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x>

17. Botelho LO de, Sañudo A, Facina G, *et al.* Adesão à Terapia Hormonal Adjuvante com Tamoxifeno e Anastrozol utilizando ARMS-12 e MMAS-4. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2022, 68(2). <https://doi.org/10.32635/2176-9745.rbc.2022v68n2.1960>

18. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018 Oct 2;169(7):467-473. doi: 10.7326/M18-0850.

19. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, *et al.* Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. In *Journal of Clinical Oncology*, 2014, (Vol. 32, Issue 21). <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.2258>
20. McCowan C, Shearer J, Donnan PT, *et al.* Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. *British Journal of Cancer*, 2008, 99(11). <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604758>
21. Yussof I, Mohd Tahir NA, Hatah E, *et al.* Factors influencing five-year adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer patients: A systematic review. In *Breast*, 2022, (Vol. 62). <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.01.012>
22. Stahlschmidt R, Ferracini AC, de Medeiros LM, *et al.* Urinary Incontinence and Overactive Bladder Symptoms in Women with Breast Cancer Being Treated with Oral Hormone Therapy. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2020, 42(11). <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718440>
23. Rangel CO, Colet C de F, Bandeira VAC, *et al.* Tamoxifen treatment adherence assessment by women with breast cancer. *Revista De Epidemiologia E Controle De Infecção*, 2020, 10(1). <https://doi.org/10.17058/jeic.v10i1.13314>
24. Andreu Y, Soto-Rubio A, Ramos-Campos M, *et al.* Impact of hormone therapy side effects on health-related quality of life, distress, and well-being of breast cancer survivors. *Sci Rep.* 2022 Nov 4;12(1):18673. doi: 10.1038/s41598-022-22971-x. PMID: 36333362; PMCID: PMC9636256.

25. Uslu Y, Kocatepe V, Sezgin DS, *et al.* Adherence to adjuvant tamoxifen and associated factors in breast cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2023 Apr 20;31(5):285. doi: 10.1007/s00520-023-07742-2.
26. Martinez Cannon BA, Castro-Sanchez A, Barragan-Carrillo R, *et al.* Adherence to adjuvant tamoxifen in mexican young women with breast cancer. *Patient Preference and Adherence*, 2021, 15. <https://doi.org/10.2147/PPA.S296747>
27. Roese FM, Fontana EM, Pereira, KC de B. Análise da adesão à terapia antineoplásica oral de pacientes atendidos na farmácia de quimioterapia de um hospital público de Mato Grosso do Sul. *REVISTA ENIAC PESQUISA*, 2018, 7(1). <https://doi.org/10.22567/rep.v7i2.499>
28. Llarena NC, Estevez SL, Tucker SL, *et al.* Impact of Fertility Concerns on Tamoxifen Initiation and Persistence. *Journal of the National Cancer Institute*, 2015, 107(10). <https://doi.org/10.1093/jnci/djv202>
29. Wenzel LB, Fairclough DL, Brady MJ, *et al.* Age-related differences in the quality of life of breast carcinoma patients after treatment. *Cancer*, 1999, 86(9). [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19991101\)86:9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19991101)86:9)
30. Gellad WF, Grenard JL, Marcum, ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: Looking beyond cost and regimen complexity. *American Journal Geriatric Pharmacotherapy*, 2011, 9(1). <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2011.02.004>
31. Jacob L, Hadji P, Kostev K. Age-related differences in persistence in women with breast cancer treated with tamoxifen or aromatase inhibitors in Germany. *Journal of*

Geriatric Oncology, 2016, 7(3). <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2016.03.001>

32. Shinn EH, Broderick G, Fellman B, *et al.* Simulating Time-Dependent Patterns of Nonadherence by Patients With Breast Cancer to Adjuvant Oral Endocrine Therapy. *JCO Clinical Cancer Informatics*, 2019, 3. <https://doi.org/10.1200/cci.18.00091>
33. Medeiros GC, Bergmann A, de Aguiar SS, *et al.* Análise dos determinantes que influenciam o tempo para o início do tratamento de mulheres com câncer de mama no Brasil. *Cadernos de Saude Publica*, 2015 31(6). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00048514>
34. He W, Fang F, Varnum C, *et al.* Predictors of discontinuation of adjuvant hormone therapy in patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(20). <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.3673>
35. Sheppard VB, Sutton AL, Hurtado-De-Mendoza A, *et al.* Race and patient-reported symptoms in adherence to adjuvant endocrine therapy: A report from the women's hormonal initiation and persistence study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2021, 30(4). <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0604>
36. Wheeler SB, Spencer J, Pinheiro LC, *et al.* Endocrine Therapy Nonadherence and Discontinuation in Black and White Women. *Journal of the National Cancer Institute*, 2019, 111(5). <https://doi.org/10.1093/jnci/djy136>
37. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, *et al.* Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: A systematic review. In *Breast Cancer Research and Treatment*, 2012, (Vol. 134, Issue 2).

<https://doi.org/10.1007/s10549-012-2114-5>

38. Lambert-Côté L, Bouhnik AD, Bendiane MK, *et al.* Adherence trajectories of adjuvant endocrine therapy in the five years after its initiation among women with non-metastatic breast cancer: a cohort study using administrative databases. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2020, 180(3).
<https://doi.org/10.1007/s10549-020-05549-x>
39. Rosso R, D'Alonzo M, Bounous VE, *et al.* Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer Patients. *Curr Oncol.* 2023 Jan 21;30(2):1461-1472. doi: 10.3390/curroncol30020112.
40. Robinson B, Dijkstra B, Davey V, *et al.* Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Christchurch Women with Early Breast Cancer. *Clinical Oncology*, 2018, 30(1).
<https://doi.org/10.1016/j.clon.2017.10.015>
41. Milata JL, Otte JL, Carpenter JS. Oral Endocrine Therapy Nonadherence, Adverse Effects, Decisional Support, and Decisional Needs in Women With Breast Cancer. *Cancer Nurs.* 2018 Jan/Feb;41(1):E9-E18. doi: 10.1097/NCC.0000000000000430.
42. Mao D, Hachem H, Chang H, *et al.* Treatment interruption and discontinuation of hormonal therapy in hormone receptor-positive breast cancer patients. In *Breast Cancer Research and Treatment*, 2020, (Vol. 184, Issue 3).
<https://doi.org/10.1007/s10549-020-05892-z>
43. Buzdar AU, Coombes RC, Goss PE, *et al.* Summary of aromatase inhibitor clinical trials in postmenopausal women with early breast cancer. *Cancer*, 2008, 112(3

SUPPL.). <https://doi.org/10.1002/cncr.23193>

44. Franzoi MA, Agostinetto E, Perachino M, *et al.* Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer. In *The Lancet Oncology*, 2021, (Vol. 22, Issue 7). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30666-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30666-5)

45. Cheng CL, Li JR, Lin CH, *et al.* Positive association of female overactive bladder symptoms and estrogen deprivation: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (United States)*, 2016, 95(28). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004107>

46. Jacobs JM, Walsh EA, Park ER, *et al.* The Patient's Voice: Adherence, Symptoms, and Distress Related to Adjuvant Endocrine Therapy After Breast Cancer. *International Journal of Behavioral Medicine*, 2020, 27(6). <https://doi.org/10.1007/s12529-020-09908-2>

47. Palesh O, Scheiber C, Kesler S, *et al.* Management of side effects during and post-treatment in breast cancer survivors. *Breast Journal*, 2018, 24(2). <https://doi.org/10.1111/tbj.1286>

ANEXO 1