



**MINISTÉRIO DA DEFESA
EXÉRCITO BRASILEIRO
HOSPITAL CENTRAL DO EXÉRCITO
(Hospital Real Militar e Ultramar-1769)**

ARIELA DUTRA NORBERTO DE OLIVEIRA

**RELEVÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA COMO ESTRATÉGIA DE
PROMOÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS EM
USO DE CAPECITABINA**

**Rio de janeiro
2022**

ARIELA DUTRA NORBERTO DE OLIVEIRA

**RELEVÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA COMO ESTRATÉGIA DE
PROMOÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS EM
USO DE CAPECITABINA**

Trabalho de Conclusão de Residência,
apresentado ao Hospital Central do Exército
como requisito parcial para a conclusão do
*Programa de Residência Multiprofissional
em Oncologia.*

Orientadora: Msc. Claudiana de Jesus
Felismino.

Coorientador: MSc. Filipe Leal Portilho

Rio de janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
HOSPITAL CENTRAL DO EXÉRCITO

D978r Dutra Norberto de Oliveira, Ariela.

Título: Relevância da atenção farmacêutica como estratégia de promoção da adesão ao tratamento de pacientes oncológicos em uso de capecitabina. Ariela Dutra Norberto de Oliveira. - Rio de Janeiro, 2022.

53 f.

Orientador (a): Prof. Claudiana de Jesus Felismino

Coorientador: Prof. Filipe Leal Portilho

Trabalho de Conclusão de Curso (especialização)- Hospital Central do Exército, Divisão de Ensino e Pesquisa, 2022.

Referências: f. 48-53.

1. ATENÇÃO FARMACÊUTICA. 2. ADESÃO. 3. CAPECITABINA. I De Jesus Felismino, Claudiana (Orientadora). II Hospital Central do Exército. III. Título

CDD 610.73698

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial deste trabalho.

Ariela Dutra Norberto de Oliveira

Assinatura

06/03/2022

Data

Ariela Dutra Norberto de Oliveira



MINISTÉRIO DA DEFESA
EXÉRCITO BRASILEIRO
CML 1ºRM
HOSPITAL CENTRAL DO EXÉRCITO
(Hospital Real Militar e Ultramar)
(1769)

**DIVISÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM ONCOLOGIA DO
HOSPITAL CENTRAL DO EXÉRCITO**

**ATA DE DEFESA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE RESIDÊNCIA DO
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM ONCOLOGIA DO
HOSPITAL CENTRAL DO EXÉRCITO**

EB: 64574.004249/2022-96

Aos dez dias do mês de fevereiro de 2022, às 15:00 h, reuniu-se, na modalidade online, por meio da plataforma Jitsi Meet, a banca examinadora do Trabalho de Conclusão de Residência de **ARIELA DUTRA NORBERTO DE OLIVEIRA**, apresentado como requisito parcial de conclusão do Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia do Hospital Central do Exército, intitulado “RELEVÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA COMO ESTRATÉGIA DE PROMOÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS EM USO DE CAPECITABINA”. Compuseram a banca examinadora os professores: CLAUDIANA DE JESUS FELISMINO (ORIENTADORA), FILIPE LEAL PORTILHO (COORIENTADOR), MARCIO LUIS LIMA BORELLA (AVALIADOR 1) e CRISTOVÃO DE SOUZA ALVES (AVALIADOR 2). Após a exposição oral, a discente foi arguida pelos componentes da banca que, em seguida, reuniram-se reservadamente e decidiram por APROVAR (APROVAR/NÃO APROVAR), com conceito ÓTIMO, o trabalho de conclusão de residência.

E, nada mais havendo a registrar, lavro o presente documento que segue por todos os membros assinado.

Presidente (orientador):

Coorientador:

Avaliador 1:

Avaliador 2:

Residente:

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora Prof^a Msc. Claudiana de Jesus Felismino que foi essencial nessa caminhada, pela paciência, atenção, esforço, ajuda e pelo conhecimento fornecido. Obrigada por tudo!

A todos os preceptores que contribuíram para minha formação, especialmente meu coorientador Prof Msc. Filipe Leal Portilho e a Tenente Farmacêutica Karoline Alvellos. Obrigada por todo o suporte!

A todos os amigos da turma que estiveram comigo durante minha formação na residência. Serei sempre grata a vocês!

RESUMO

OLIVEIRA, Ariela Dutra Norberto de. Relevância da atenção farmacêutica como estratégia de promoção da adesão ao tratamento de pacientes oncológicos em uso de capecitabina. 2022. 48 f. Monografia (Residência Multiprofissional em Oncologia) - Hospital Central do Exército. Rio de Janeiro, 2022.

Introdução: Sabe-se que o câncer é um grave problema de saúde pública. No que tange o uso de quimioterápicos orais, os efeitos adversos e a toxicidade relativa ao tratamento são alguns dos importantes fatores que impactam diretamente na adesão ao tratamento, e assim na eficácia ao tratamento e na qualidade de vida do paciente oncológico. A atenção farmacêutica na busca de melhorar a adesão ao uso de medicamentos é um processo em que acontece a promoção de uma relação de parceria entre o farmacêutico e o paciente. **Objetivo:** O presente trabalho, buscou responder à seguinte pergunta norteadora: “A atenção farmacêutica é uma ferramenta eficiente no processo de alcance da adesão de pacientes oncológicos em uso de capecitabina?”, por meio da elaboração de uma revisão integrativa da literatura. **Resultados:** As bases de dados utilizadas para a pesquisa foram Medline e Lilacs, das quais encontraram-se 90 artigos, dentre esses foram selecionados 08 artigos através de critérios de inclusão propostos. **Discussão:** Foram analisadas principalmente metodologias utilizadas para mensurar a adesão, fatores de impacto na adesão e índices de resultados de melhoria do perfil de adesão antes e depois das intervenções farmacêuticas. Os apontamentos dos estudos inseridos na discussão, mostraram que a atenção farmacêutica é eficaz no processo de adesão de pacientes oncológicos em uso de Capecitabina. **Conclusão:** Conclui-se que a atuação farmacêutica é uma estratégia positiva no gerenciamento do tratamento quimioterápico oral, e para tanto utiliza-se de diferentes metodologias, dentre elas a prestação de atendimento proativo, buscando orientar e sanar as dúvidas relacionadas à terapia. Deste modo, a prática da atenção farmacêutica destinada a pacientes oncológicos em tratamento com capecitabina é uma prática de grande importância para aprimoramento da adesão.

Palavras-chave: Atenção Farmacêutica. Adesão ao tratamento. Capecitabina.

ABSTRACT

OLIVEIRA, Ariela Dutra Norberto de. Relevance of pharmaceutical care as a strategy to promote adherence to the treatment of cancer patients using capecitabine. 2022. 48 f. Monograph (Multiprofessional Residency in Oncology) – Hospital Central do Exército. Rio de Janeiro, 2022.

Introduction: It is known that cancer is a serious public health problem. Regarding the use of oral chemotherapeutics, adverse effects and toxicity related to the treatment are some of the important factors that directly impact treatment adherence, and thus the effectiveness of treatment and the quality of life of cancer patients. Pharmaceutical care in the quest to improve adherence to medication use is a process in which the promotion of a partnership relationship between the pharmacist and the patient takes place. **Objective:** The present study sought to answer the following guiding question: “Is pharmaceutical care an efficient tool in the process of achieving adherence in cancer patients using capecitabine?”, through the elaboration of an integrative literature review. **Results:** The databases used for the research were Medline and Lilacs, from which 90 articles were found, among which 08 articles were selected through the proposed inclusion criteria. **Discussion:** Methodologies used to measure adherence, impact factors on adherence and indices of results of improvement in the adherence profile before and after pharmaceutical interventions were analyzed. The notes of the studies included in the discussion showed that pharmaceutical care is effective in the process of adherence of cancer patients using Capecitabine. **Conclusion:** It is concluded that pharmaceutical performance is a positive strategy in the management of oral chemotherapy, and for that, different methodologies are used, among them the provision of proactive care, seeking to guide and resolve doubts related to the therapy. Thus, the practice of pharmaceutical care for cancer patients undergoing treatment with capecitabine is a practice of great importance for improving adherence.

Keywords: Pharmaceutical care. Treatment adherence. Capecitabine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Divisão celular no câncer.....	12
Figura 2 - Número de novos casos em 2020, ambos os sexos, todas as idades.	13
Figura 3 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma.	14
Figura 4 - Demonstração experimental de imunidade tumoral.....	15
Figura 5 - Ciclo celular.....	18
Figura 6 - Fluxo de seleção de artigos obtidos nas bases de dados Medline e Lilacs, segundo os critérios de exclusão.	31

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação de problemas relacionados a medicamentos.....	23
Quadro 2 - Distribuição das referências incluídas na revisão integrativa, de acordo com a autoria e origem, título e desenho de estudo.....	33
Quadro 3 - Características dos estudos selecionados. Autor e ano de publicação, métodos, amostra e principais resultados e conclusões.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BMQ- Brief Medication Questionnaire

BVS- Biblioteca Virtual de Saúde

CTCEA- Critérios de Terminologia Comuns para Efeitos Adversos

HCE- Hospital Central do Exército

IARC- International Agency for Research on Cancer

INCA- Instituto Nacional do Câncer

ISPOR- The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research

MARS- Medication Adherence Report Scale

MEMS- Monitoring Event Medication System

PRM- Problema Relacionado a Medicamento

PWT- Pharmacist's Workup of Drug Therapy

SIMS- Satisfaction with Information about Medicines Scale

SOAP- Subjetivo, Objetivo, Avaliação e Plano

TOM- Therapeutic Outcomes Monitoring

XELOX- Protocolo quimioterápico com os medicamentos: Oxaliplatina e Capecitabina

5 FU- 5-fluorouracil

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	CÂNCER	12
1.2	ABORDAGEM TERAPÊUTICA	14
1.2.1	Terapia cirúrgica	14
1.2.2	Imunoterapia.....	15
1.2.3	Radioterapia	17
1.2.4	Quimioterapia	17
1.2.4.1	Quimioterapia oral	19
1.2.4.2	Capecitabina	19
1.3	ADESÃO E MÉTODOS DE MENSURAÇÃO	20
1.3.1	Metodologia direta.....	21
1.3.2	Metodologia indireta	22
1.4	PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS	23
1.5	ATENÇÃO FARMACÊUTICA.....	24
1.6	SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO	25
1.6.1	Método Dáder.....	25
1.6.2	Método SOAP.....	26
1.6.3	<i>Pharmacist’s Workup of Drug Therapy (PWDT)</i>.....	26
1.6.4	Monitoramento de Resultados Terapêuticos (<i>Therapeutic Outcomes Monitoring</i> ou TOM).....	27
2	OBJETIVOS	28
2.1	OBJETIVO GERAL	28
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
3	METODOLOGIA	29
4	RESULTADOS	32

5	DISCUSSÃO.....	36
6	CONCLUSÃO	44
	REFERÊNCIAS.....	45

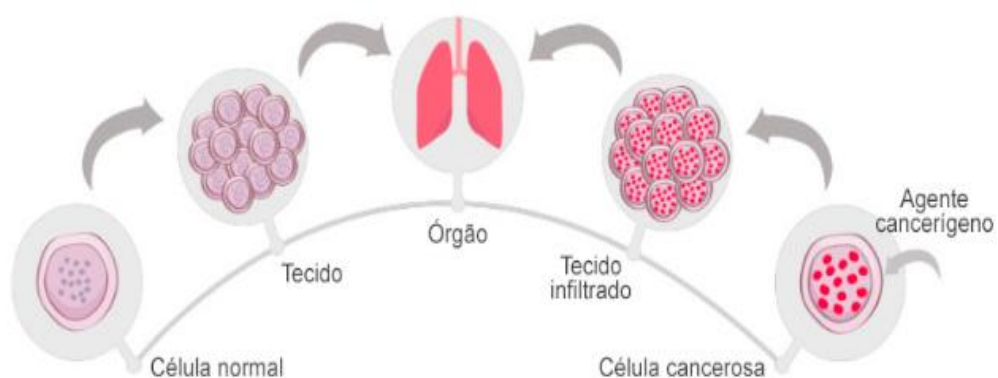
1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER

O câncer é uma entidade patológica caracterizada pela proliferação de células fisiologicamente anormais que alteram e invadem tecidos e órgãos adjacentes a seu sítio de origem, podendo acometer locais distantes nos casos de metástase (Figura 1) (WHO, 2020). Qualquer célula é passível de sofrer deleções genéticas, podendo ser ocasionadas pelo resultado de exposições, em uma determinada frequência e período, e pela interação de carcinógenos como as aflatoxinas, aminas aromáticas, hidrocarbonetos cíclicos e radiação ultravioleta. No geral, a formação do câncer acontece de forma lenta, sendo capaz de levar anos para que a célula cancerígena prolifere e origine um tumor visível (DÜSMAN; BERTI; SOARES; et al., 2012).

Relacionado ao estágio de promoção, ressalta-se que é importante um período longo e frequente de contato com agente cancerígeno promotor, para que a célula que sofreu influência de carcinógenos, seja transformada em uma célula maligna. No estágio de progressão, o câncer já existe e pode gerar as manifestações clínicas iniciais da doença (INCA, 2020).

Figura 1 - Divisão celular no câncer.

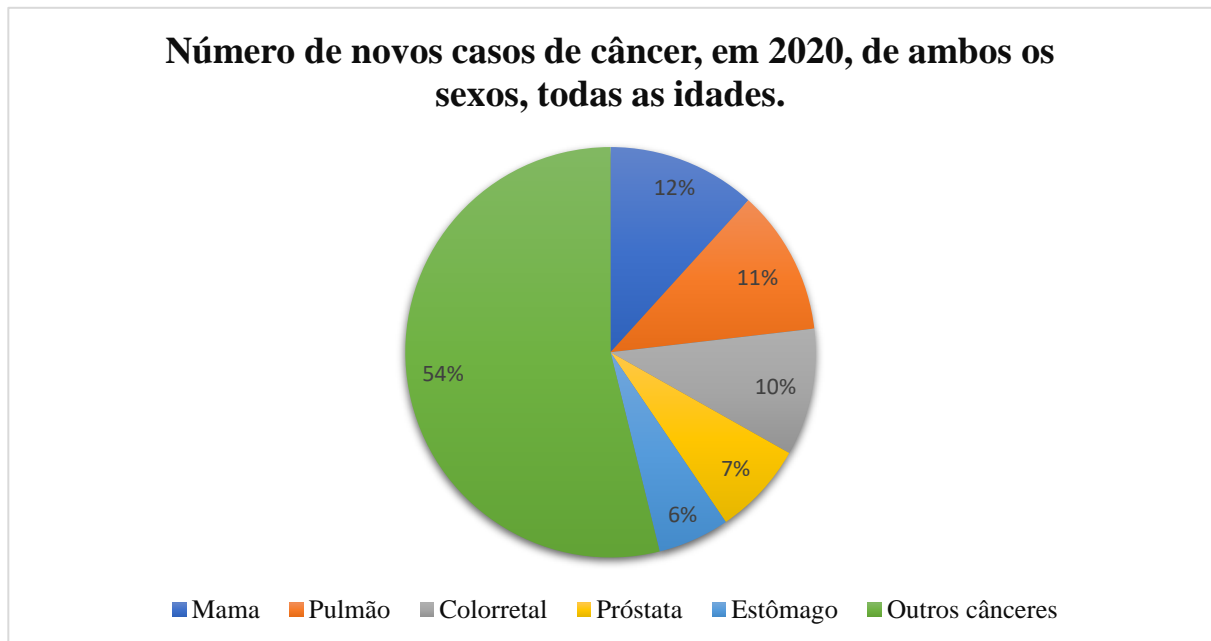


Legenda: Estágio de promoção em que células alteradas sofrem o efeito dos agentes cancerígenos, e o estágio de progressão caracterizado pela multiplicação descontrolada e irreversível das células alteradas. Fonte: <https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>

Verifica-se que o câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e se encontra entre as principais causas de morte, antes de 70 anos de idade, na maioria dos países. Cresce constantemente as taxas de incidência e mortalidade por câncer, decorrentes do envelhecimento, alterações nos fatores de risco e prevalência destes, principalmente os relacionados a peculiaridades socioeconômicas e crescimento populacional. As condições socioeconômicas, abrangendo hábitos como sedentarismo, alimentação não ideal, tabagismo, tem impactado na redução dos tipos de câncer associados a infecções e aumento dos tipos de câncer associados a tais hábitos de vida, ocasionando mudança dos principais tipos de câncer analisados em países em desenvolvimento (WILD; WEIDERPASS; STEWART, 2020).

Segundo a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC), estima-se que em 2020, 19.3 milhões de casos de câncer foram diagnosticados e 10 milhões de mortes ocorreram em decorrência da doença (GLOBOCAN, 2020). Os 05 cânceres mais frequentes no mundo, em ambos os sexos, estão representados na figura abaixo (Figura 2).

Figura 2 - Número de novos casos em 2020, ambos os sexos, todas as idades.



Legenda: Número de novos casos de câncer registrados em 2020, em ambos os sexos, no mundo. Fonte: Adaptado de GLOBOCAN (2020).

No Brasil, também em 2020, a estimativa de incidência de câncer para o gênero masculino segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o triênio de 2020-2022, aponta o registro de 29,2% de novos casos de neoplasia maligna de próstata; seguida por câncer de cólon e reto (9,1%); traqueia, brônquio e pulmão (7,9%); e estômago (5,9%). Em mulheres, o

câncer de mama foi o de maior incidência, com 29,7% de casos novos; seguido por cólon e reto (9,2%); cólon do útero (7,5%); traqueia, brônquio e pulmão (5,6%) (Figura 3) (INCA, 2020).

Figura 3 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma.

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%	Homens	Mulheres	Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e reto	20.520	9,1%			Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central	5.220	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Legenda: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma. Fonte: INCA (2021).

1.2 ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Embora o câncer agrupe doenças com características relativamente distintas, o tratamento antineoplásico é comum para grande parcela dos tipos de tumores, e abrange terapia cirúrgica, imunoterapia, radioterapia, quimioterapia, etc. (HOFF, 2013). Estas modalidades terapêuticas objetivam o melhor controle da doença, bem como maior sobrevivência dos pacientes. A terapia alvo, quimioterapia, hormonioterapia detém a possibilidade de serem realizadas por administração do medicamento via oral (ASAI et al., 2014).

1.2.1 Terapia cirúrgica

A cirurgia oncológica é uma terapia adotada para a maioria dos tumores sólidos, consiste na retirada total ou parcial do tumor. Pode ser segregada em cirurgia para doença residual, para emergência oncológica, reconstrutora, paliativa, para controle de metástases. Relacionado ao tratamento paliativo, as abordagens comumente adotadas são a descompressão de estruturas vitais, controle de hemorragias, controle da dor, desvio de trânsito aéreo, digestivo, urinário, entre outros (SBCO, 2021). Segundo Silva e colaboradores (2017), a intervenção cirúrgica pode ser uma experiência que produz impacto emocional negativo para pacientes e familiares, exteriorizadas através de ansiedade e medo. É

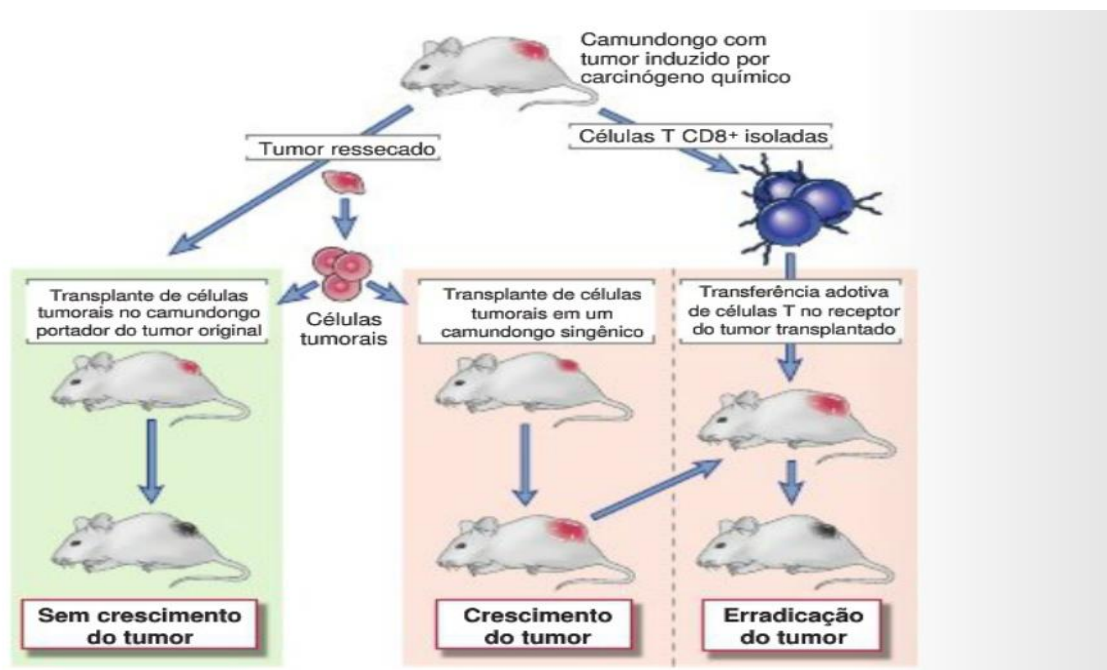
relacionado a ansiedade precedente a cirurgia, as aflições com as lesões que tem o risco de acontecer, apreensão com a possibilidade de dor no pós-operatório, medo da anestesia e dos contratempos pós-cirúrgicos (FRIAS; COSTA; SAMPAIO, 2010).

Salienta-se que a cirurgia oncológica pode colaborar no processo de cura do paciente, especialmente se realizada no início da doença. A junção da cirurgia com alguma outra modalidade terapêutica contra o câncer, auxilia na produção de resultados positivos para o paciente (SBCO, 2021).

1.2.2 Imunoterapia

Nota-se que a letalidade de tumores malignos, é definida, em consequência de seu exercício proliferativo desregulado, pela persistência de células cancerígenas à apoptose e pela possibilidade de células cancerígenas adentrarem tecidos do hospedeiro e metastatizar para outros órgãos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015). Contudo, o sistema imunológico reage contra variados tumores, e assim, oferece uma nova perspectiva para o tratamento do câncer (Figura 4).

Figura 4 - Demonstração experimental de imunidade tumoral.



Legenda: Processo em que camundongos curados por intermédio de cirurgia de um tumor induzido por oncopromotor químico rejeitam transplantes restantes do mesmo tumor, enquanto o tumor transplantado se propaga em camundongos normais. O tumor também é rejeitado em camundongos normais que receberam linfócitos T do animal portador. Fonte: Adaptado de ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, (2015).

O potencial positivo do tratamento de pacientes oncológicos com abordagens da imunoterapia é devido ao fato de que grande parte das terapias de combate ao câncer empregarem medicamentos que destroem as células, dividem ou bloqueiam a divisão celular, ocasionando graves efeitos em células não cancerígenas em proliferação, enquanto a imunoterapia age de modo específico em antígenos tumorais (WEINBERG; HANAHAN, 2000). Com o passar dos anos, a imunoterapia caminhou para se tornar uma modalidade importante para o tratamento de alguns tipos de câncer, sendo conhecida também como terapia alvo ou terapia biológica, visando enfatizar a fraca resposta imunológica aos tumores (ANTONIA; LARKIN; ASCIERTO, 2014 e ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

As abordagens de imunoterapia passiva incluem administração de anticorpos monoclonais, imunotoxinas, e células T e NK reativas a tumor (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Ressalta-se que os anticorpos monoclonais são amplamente utilizados na prática clínica, possuem a função de inibir o exercício de determinadas moléculas alvo, verificando os efeitos antitumorais por intermédio de uma diversidade de mecanismos, incluindo a inibição de sinais de crescimento tumoral, também das vias de sinalização envolvidas na manutenção da resistência imunológica e por meio do encaminhamento das células cancerígenas para citotoxicidade mediada por células que dependem dos anticorpos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Importante destacar que apesar de oferecer inúmeros benefícios para o tratamento contra o câncer, ainda são necessários avanços para o emprego seguro da imunoterapia, já que o processo cancerígeno pode se desenvolver utilizando-se de mecanismos imunológicos. (JORGE, 2019). De fato, a ativação crônica das células imunes naturais é consequência da angiogênese e reestruturação tecidual, que possibilitam a disseminação de tumores (BORGHAEI; SMITH; CAMPBELL, 2009). O sistema imune adquirido também possui a capacidade de intensificar a promoção tumoral do sistema imunológico natural, por intermédio da ativação de macrófagos mediada por células T, mesmo em momentos que não há agentes infecciosos presentes, e por motivo de linfócitos B poderem colaborar para progressão tumoral com a excreção de fatores que regulam diretamente os programas de proliferação em células tumorais (JORGE, 2019 e BORGHAEI; SMITH; CAMPBELL, 2009).

1.2.3 Radioterapia

A radioterapia é usada com a finalidade de proporcionar alívio da dor oncológica, redução do tamanho do tumor, diminuir possíveis hemorragias, por conseguinte, melhorar a qualidade de vida do paciente. Seu princípio de ação é a destruição de células tumorais ou impedimento da proliferação por meio da radiação ionizante, sendo capaz de gerar íons que depõem energia nas células e tecidos em que é incidida (BONASSA, 2000 e INCA, 2021).

Inúmeros pacientes oncológicos recebem radioterapia em alguma fase da doença (OTTO, 2002). Para empregar a modalidade externa da radioterapia, denominada teleterapia, precisa ser analisado o tipo de câncer e a extensão do mesmo, é realizado o planejamento da terapia que inclui demarcação do local de aplicação, esta consiste do uso de uma fonte de radiação distante do tumor, afastado do corpo do paciente permitindo que o feixe de radiação ionizante seja administrado com o foco na região de interesse (SAITO et al., 2015). Para realização da modalidade de braquiterapia é preciso avaliar fatores ligados ao tumor, e características anatômicas do paciente, é possível que sejam empregados cateteres ou aplicadores para o tratamento. Alguns pacientes necessitam de anestesia, já que os mais sensíveis podem sentir incômodo no momento da colocação (INCA, 2021). A fonte emissora de radiação sai do aparelho, faz o trajeto do cateter que se localiza próximo ou em contato com a área a ser tratada e irradia, importante destacar que após o tratamento o paciente não emite radiação a outras pessoas (OTTO, 2002).

A radioterapia pode ser classificada em exclusiva, paliativa, neoadjuvante, adjuvante, intraoperatória. No que diz respeito a toxicidade gerada, está normalmente acontece de forma tardia, como consequência da inflamação do local irradiado. Durante a aplicação o paciente não sente nada, no entanto, o mesmo deve ser orientado quanto a possíveis efeitos e que estes devem ser informados ao médico (INCA, 2021).

1.2.4 Quimioterapia

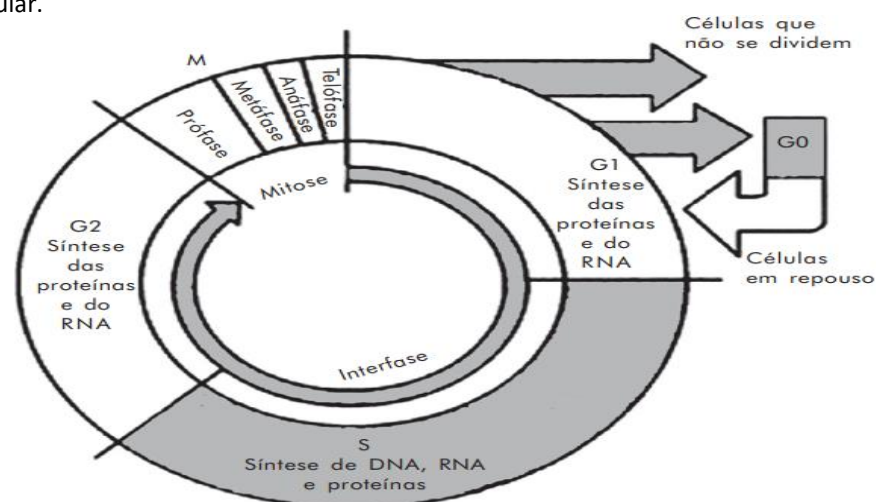
A quimioterapia é uma das categorias terapêuticas mais empregadas no tratamento do câncer. Apesar de muitas vezes serem tratamentos efetivos durante determinado período, porém causam inúmeros efeitos adversos ao paciente (SANTOS; TORRIANI; BARROS, 2013). Os efeitos terapêuticos e tóxicos do tratamento quimioterápico com antineoplásicos variam

conforme o tempo, concentração plasmática do fármaco e condições clínicas do paciente (HOFF, 2013 e JORGE, 2019).

No que se refere ao mecanismo de ação dos quimioterápicos, este fundamenta-se na interrupção de determinada fase do ciclo celular, alguns fármacos são denominados “ciclo celular específicos”, outros “ciclo celular não específicos” (ALMEIDA et al., 2005). Podem interferir na síntese e replicação do DNA, no mecanismo de transporte citoplasmático e na transcrição de RNA (figura 5) (AYOUB et al., 2000). Isto acontece pelo fato de o DNA ser o material genético principal de todas as células do organismo, agindo como modelador na construção de especificidades do RNA transportador, RNA mensageiro e RNA ribossômico, sendo assim, definirá qual enzima será sintetizada na célula. Salienta-se que as enzimas são incumbidas pela maior parte das funções celulares, alterações neste seguimento consequentemente afetará a função e a reprodução de ambas as classes celulares, normais e malignas (AYOUB et al., 2000).

A diferenciação entre células cancerígenas e não cancerígenas é possível devido às características principais de capacidade de desenvolvimento e persistência que possuem. Um medicamento antineoplásico ideal teria que suprimir somente as células malignas. Apesar disso, os quimioterápicos por não possuírem toxicidade seletiva para destruir unicamente as células cancerígenas, induzem também células saudáveis quando em estágios de propagação (CALEY; JONES, 2012). O tratamento quimioterápico pode ser realizado através da via intravenosa, subcutânea e oral.

Figura 5 - Ciclo celular.



Legenda: Demonstração das fases do ciclo celular, onde ocorre o crescimento e a divisão das células, normais ou cancerígenas. Fonte: Adaptado de SCHIPPER, Harvey (1981).

1.2.4.1 Quimioterapia oral

Sabe-se que a quimioterapia oral, forma de administração em via oral de medicamentos antineoplásicos, está cada vez mais obtendo um aumento substancial de financiamento para pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos que possibilitam administração por via oral (WOOD, 2012). Surge a necessidade de colocar em enfoque a adesão à terapia sob nova perspectiva em razão da modificação da terapia antineoplásica endovenosa realizada na instituição hospitalar, para a terapêutica de administração oral, usada essencialmente sob responsabilidade do paciente (WOOD, 2012).

Entre as modalidades terapêuticas para o manejo do câncer, a quimioterapia oral possui uma boa aceitação pelos pacientes oncológicos especialmente por permitir a administração em ambiente domiciliar (PAOLELLA et al., 2018 e WEINGART et al., 2008). Entretanto, devido ao gerenciamento ser em grande parte responsabilidade do paciente, o mesmo passa a necessitar de uma orientação adequada acerca das formas de administração e eventuais efeitos colaterais (PAOLELLA et al., 2018; PINHO; ABREU; NOGUEIRA, 2016). associadas aos quimioterápicos.

1.2.4.2 Capecitabina

O quimioterápico oral capecitabina possui eficácia similar ao 5-Fluorouracil (5-FU), administrado por via intravenosa, porém com menor incidência de efeitos adversos. Todavia, é bastante utilizada em protocolos para câncer de mama, colorretal e gástrico, com administração feita geralmente pelo paciente, com isso, torna-se importante um acompanhamento condizente para inspecionar a adesão do paciente (ELDEIB et al., 2019 e XELODA, 2020).

A capecitabina possui absorção intestinal intensa e acelerada, com isso a administração concomitante com alimentos minimiza a taxa de absorção sem alterar significativamente sua concentração plasmática. Ela apresenta uma ligação a proteínas plasmáticas de aproximadamente 54,0%. A excreção ocorre por volta de 0,85 horas, e a principal via de eliminação é renal (COHEN, 2017; XELODA, 2020). Após a administração oral, 3% da dose é eliminada na urina como fármaco inalterado (XELODA, 2020). A recomendação em bula no esquema de monoterapia para câncer de mama e câncer colorretal a dose de

1.250 mg/m², administrada duas vezes ao dia (pela manhã e à noite; equivalente a 2.500 mg/m² de dose total diária), em até 30 minutos após as refeições, durante 14 dias, seguidos de sete dias de intervalo (XELODA, 2020).

A eficácia do tratamento mediado pela capecitabina é proporcional à taxa de adesão, que por sua vez depende da manifestação dos efeitos adversos e da resposta do paciente a eles. Dentre os efeitos catalogados estão a síndrome mão-pé; diarreia; náusea; vômito; dor abdominal; fadiga e anorexia (XELODA, 2020). As taxas de não adesão podem ser contornadas através do monitoramento da utilização da droga (SIMONS et al., 2010 e VACHER et al., 2019).

1.3 ADESÃO E MÉTODOS DE MENSURAÇÃO

De acordo com a OMS (2003), a adesão terapêutica pode ser definida como o “grau de concordância entre o paciente e o seguimento da orientação dos profissionais de saúde, representado pela utilização do medicamento e seguimento da dieta e/ou mudanças do estilo de vida” (OMS, 2003).

Já para a Sociedade Internacional de Farmacoeconomia e Pesquisa de Desfechos (ISPOR), adesão a terapia pode ser definida como “o grau em que o paciente atua em concordância com o tratamento diário prescrito, considerando o horário, à dose e à frequência; relacionada a persistência, esta é entendida como o período de tempo transcorrido desde o início até o encerramento da terapia medicamentosa” (CRAMER et al., 2008).

Continuamente estudos demonstram que a adesão está relacionada às características sociodemográficas, sintomas que o paciente apresenta e severidade deles, variação do esquema terapêutico, efeitos adversos e duração do tratamento. Nota-se que os efeitos adversos são um importante fator contribuinte para a não adesão ao tratamento proposto pelo médico, podendo gerar consequências, entre outras, a persistência da doença (HEPLER; STRAND, 1990 e PAOLELLA et al., 2018). De acordo com Timmers et al., (2013), para obter eficácia em determinado tratamento é essencial que se atinja taxas de adesão de cerca de 95%. Em contrapartida, com relação a tratamentos realizados com agentes antineoplásicos orais em determinados casos, níveis de adesão menores são considerados aceitáveis, podendo variar entre 40 e 100% (BASSAN et al., 2014).

Para o alcance da adesão, é preciso uma abordagem multidisciplinar com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente. Para tal, é necessário que os profissionais de saúde sejam capacitados sobre o problema que é a não-adesão, aspectos pertinentes a problemas relacionados a medicamentos, as principais causas e intervenções primordiais (CAMARGO-BORGES; JAPUR, 2008).

A avaliação pode ser efetuada em diversas fases do tratamento medicamentoso, ou durante os ciclos quimioterápicos ou no processo de utilização de medicamentos, que acontece desde o recebimento da prescrição médica, dispensação e administração, e também é possível que o comportamento do paciente frente ao tratamento quimioterápico seja avaliado (BERRA et al., 2016 e OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

Cada método empregado apresenta vantagens e desvantagens, assim nenhum é considerado o “exemplo” a ser adotado nas avaliações. Todavia, é permitido que o profissional responsável pela avaliação escolha o melhor para o paciente, baseado em capacidade cognitiva, viabilidade, facilidade financeira, entre outros (TRAUTHMAN et al., 2014). A junção de metodologias acarreta a mensuração terapêutica com resultados mais confiáveis (BERRA et al., 2016).

Com a finalidade de mensurar a adesão e assim encontrar a intervenção mais adequada para os pacientes em uso de quimioterapia oral, são utilizadas diversas metodologias, classificadas em diretas e indiretas (TIMMERS et al., 2016).

1.3.1 Metodologia direta

Para mensuração da adesão por meio de métodos diretos, são especialmente aplicados à análise biológica, utilizando amostras de sangue ou urina, e assim, atestando a presença do quimioterápico ou de seus metabólitos ativos. Os resultados obtidos, são então analisados (TRAUTHMAN et al., 2014; LAM; FRESCO, 2015).

Salienta-se que esta variação de metodologia, na prática representa um custo muito elevado, em consequência sua aplicação pode ser restringida, afetada por individualidades do comportamento do paciente, como a possibilidade de tomada dupla da dose prescrita como forma de tentar burlar um esquecimento anterior, e deve ser acrescido do fato de que cada medicamento possui singularidades farmacocinéticas (WALTER et al., 2014).

1.3.2 Metodologia indireta

A metodologia indireta apresenta custo acessível, porém possui inúmeras restrições, já que os resultados que obtidos a partir da aplicação de métodos indiretos podem sofrer influências diversas, como exemplo a aplicação de questionários, pode sofrer influência da predisposição do paciente em querer agradar o profissional que o está avaliando, acaba fornecendo informações não verídicas, pode ainda ser influenciado por características sociodemográficas e intelectuais. Por possuírem limitações importantes não devem ser utilizados de forma solitária (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

Os índices de adesão que são apanhados por meio desses métodos podem ser colocados como indicadores, assim fornecendo ao profissional informações sobre o tratamento medicamentoso do paciente, se os objetivos terapêuticos estão sendo alcançados (PARTRIDGE et al., 2002). Referente às metodologias indiretas, existem a monitorização eletrônica conhecida como *Medication Events Monitoring System* (MEMS), que são dispositivos de monitoramento eletrônico, que possuem um microchip na tampa, contabilizando a hora exata e a data de cada abertura do frasco, porém não fornece a quantidade de comprimidos retirada (ZELLER; SCHROEDER; PETERS, 2007); a contagem de comprimidos, que proporciona a taxa aproximada da adesão, fazendo a conferência entre as quantidade de medicamento fornecido na dispensação e a apresentada pelo paciente no retorno a farmácia, destaca-se que é fundamental que o serviço possua em sistema de registro dos medicamentos que são dispensados; e o registro de retiradas de medicamentos no serviço de farmácia, que pode ser: a disponibilidade de medicamento por intervalo de tempo (*continuous single-interval medication availability*) trata-se do divisão entre o número de dias que foram fornecidos os quimioterápicos pelo intervalo de dias entre as duas últimas dispensações; por último, e a taxa de posse de medicamentos (*medication possession ratio*), referente ao número de dias para os quais foram dispensados comparando entre a primeira e a última retirada nos seis meses precedentes à consulta farmacêutica (PARTRIDGE et al., 2002 e OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

Os questionários são também frequentemente mencionados, sendo eles: *Medication Adherence Report Scale* (MARS) que mensura a adesão auto relatada (HORNE; WEINMAN, 1999), o *Brief Medication Questionnaire* (BMQ) é uma ferramenta que busca encontrar as barreiras à adesão quanto ao regime terapêutico, avalia crenças e à recordação sobre

tratamento do ponto de vista do paciente (HORNE; WEINMAN; HANKINS, 1999), o questionário *Satisfaction with Information about Medicines Scale* (SIMS) que avalia a satisfação com informações recebidas sobre o medicamento (HORNE; HANKINS; JENKINS, 2001), teste de Sacketts que avalia a adesão autorrelatada por meio da realização de uma pergunta que analisa os últimos trinta dias de utilização do medicamento, buscando saber se o paciente vivenciou alguma dificuldade, (SACKETT et al., 1975) e o teste de Morisky, Green & Levine, sendo um questionário que avalia atitudes do paciente frente ao tratamento, permitindo monitorar comportamentos como esquecimento de tomar o medicamento (MORISKY; GREEN; LEVINE, 1986 e HEPLER; STRAND, 1990).

1.4 PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS

Acerca de problemas relacionados a medicamentos (PRMs), foram Hepler e Strand (1990) que inicialmente determinaram o conceito de PRM como “uma experiência indesejável do paciente envolvendo a farmacoterapia, que interfere real ou potencialmente com os resultados desejados no paciente.” Percebe-se que tal conceito se refere ao processo de cuidado, porém muitas vezes é aplicado como referência a resultados. Por isso, um grupo de farmacêuticos pesquisadores oriundos de diversas cidades espanholas se reuniram e criaram a definição constante no Terceiro Consenso de Granada (2007) que designa um novo conceito sobre PRMs, que definiu como “situações que no processo de uso de medicamentos causam ou podem causar o aparecimento de um resultado negativo associado à medicação.”

A respeito da classificação de problemas relacionados a medicamentos, não existe uma que seja utilizada globalmente. Segundo Terceiro Consenso de Granada (2007), os PRMs podem ser classificados de acordo com às necessidades da farmacoterapia (Quadro 1).

Quadro 1 - Classificação de problemas relacionados a medicamentos.

Necessidades da farmacoterapia	Categorias de PRMs
Necessidade	<p>O paciente sofre um problema de saúde associado ao fato de não receber um medicamento que precisa.</p> <p>O paciente sofre um problema de saúde associado ao fato de receber um medicamento que não necessita.</p>

Efetividade	<p>O paciente sofre um problema de saúde associado a uma inefetividade não quantitativa do medicamento.</p> <p>O paciente sofre um problema de saúde associado a uma inefetividade quantitativa do medicamento.</p>
Segurança	<p>O paciente sofre um problema de saúde associado a uma insegurança não quantitativa de um medicamento.</p> <p>O paciente sofre um problema de saúde associado a uma insegurança quantitativa de um medicamento.</p>

Fonte: Adaptado de Terceiro Consenso de Granada (2007).

1.5 ATENÇÃO FARMACÊUTICA

O nascimento da atenção farmacêutica aconteceu por meio de um processo lento e cheio de percalços. No passado, a farmácia era um estabelecimento que funcionava como um meio de distribuição de produtos da indústria, onde o farmacêutico tinha atribuições limitadas ao gerenciamento desta atividade. Para Hepler e Strand (1990), a movimentação que demandava a face clínica do farmacêutico foi o marco da etapa que começava a enfatizar o cuidado centrado no paciente, com dedicação à educação farmacêutica. O trabalho desenvolvido por Hepler e Strand (1990), culminou no conceito de atenção farmacêutica que pode ser descrito como o “suprimento responsável do tratamento farmacológico com o propósito de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do paciente”. Esses resultados são: cura da patologia; redução ou eliminação dos sintomas; interrupção do processo da doença; prevenção de doenças e/ou sintomas. Alcançar esses resultados tem como consequência benefícios que podem colaborar para o bem-estar do paciente e a eficácia ao tratamento (PEREIRA; FREITAS, 2008).

De acordo com Karíllen et al., (2012), a atenção farmacêutica tem como objetivo prevenir e resolver os problemas relacionados ao medicamento, possui como característica o fato de ser um processo onde o foco é o bem estar do paciente. Esse modelo de prática derivado a assistência farmacêutica, soma para o profissional farmacêutico o senso de responsabilidade de que este deve garantir que a farmacoterapia do paciente seja a mais adequada e segura possível (KARÍLLEN et al., 2012).

1.6 SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

Certamente o seguimento farmacoterapêutico é considerado a prática de maior grau de efetividade, buscando resultados positivos em saúde. Segundo Cipolle et al., (2004), seguimento farmacoterapêutico é realizado quando se põe em prática uma metodologia que proporciona evitar, verificar e solucionar, de maneira documentada, diversos problemas de saúde envolvendo os medicamentos do paciente, executando uma avaliação periódica de todo o processo. É essencial que o paciente, farmacêutico e outros profissionais da saúde participem ativamente, o objetivo deve ser melhorar a qualidade de vida do paciente (FERREIRA et al., 2015).

O seguimento farmacoterapêutico não tem utilidade apenas na prevenção de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs), mas de forma geral nos problemas de saúde do paciente (SANTOS et al., 2007). De fato, o seguimento farmacoterapêutico representa uma dinâmica de desafios para o farmacêutico, pois esse método de atenção farmacêutica continua sendo bastante utilizado como alternativa para aumentar aderência do paciente ao tratamento nas mais diversas patologias, como no tratamento oncológico (STURARO, 2009).

1.6.1 Método Dáder

O Método Dáder, foi desenvolvido em 1999 pelo grupo de pesquisadores da Universidade de Granada na Espanha. Realiza-se a elaboração da história farmacoterapêutica do paciente, a partir de informações coletadas sobre os problemas de saúde e da farmacoterapia de determinado paciente, este método tem o fluxo em oferta do serviço, entrevista farmacêutica, análise situacional, fase de estudo, fase de avaliação, fase de intervenção e entrevistas seguintes (SABATER-HERNANDEZ et al., 2007). A oferta de serviço, tem a intenção de explicar ao paciente sobre responsabilidade que o mesmo possui no tratamento, destacar o método Dáder na melhora da eficácia e os fatores negativos que o tratamento pode sofrer. Segundo o Terceiro Consenso de Granada (2007), neste momento, é essencial deixar o paciente ciente de que o acompanhamento farmacoterapêutico não significa a substituição de outros profissionais da saúde; na entrevista com o paciente, o

farmacêutico deverá fazer questionamentos relacionados aos medicamentos em uso, procurar entender o conhecimento do paciente sobre cada medicamento (indicação, se está fazendo o efeito esperado, dose, efeitos colaterais); na etapa de análise situacional, o farmacêutico irá fazer uma correlação entre os medicamentos que usa e os problemas de saúde apresentados; na etapa de intervenção, o farmacêutico deverá criar um plano de intervenção que esteja de acordo com o paciente, o objetivo deverá ser solucionar os PRMs (TERCEIRO CONSENSO DE GRANADA, 2007).

1.6.2 Método SOAP

De acordo com Hurley (2004) SOAP significa subjetivo, objetivo, avaliação e plano. É uma metodologia amplamente aplicada por variados profissionais de saúde. Cada item desse termo é relacionado a uma etapa do processo de cuidado, sendo elas: Informações subjetivas: Nesta etapa, devem ser registradas as informações não objetivas, que são obtidas por meio do paciente ou cuidador ou de históricos de prontuário. Os dados coletados proporcionam um estudo relacionado à severidade do estado em que o paciente se encontra; Informações objetivas: As informações obtidas por meio da coleta de dados dos sinais vitais, resultados de exames de patologia clínica, testes laboratoriais e de exame físico; Avaliação: Nesta fase, fundamentado nos dados subjetivos e objetivos coletados, o farmacêutico deve identificar possíveis problemas relacionados a medicamentos. É permitido que após a devida análise, realize intervenções farmacêuticas; e, Plano: Com a análise das informações e do planejamento de condutas a serem empregadas como intervenções, o farmacêutico deve apresentá-las ao paciente. Podem ser realizadas diversas medidas educacionais (HURLEY, 2004).

1.6.3 *Pharmacist's Workup of Drug Therapy (PWDT)*

O *Pharmacist Workup of Drug Therapy (PWDT)*, que foi criado para utilização em farmácias comunitárias, sendo aplicável a qualquer paciente. Tem como objetivos: avaliar as necessidades do usuário referentes a medicamentos e implementar ações, de acordo com os recursos a disposição, para suprir tais requisições; e realização de acompanhamento para clarear os resultados terapêuticos que foram obtidos. Possui 03 etapas de avaliação, sendo o

desenvolvimento de um plano de cuidado, monitoração e acompanhamento da evolução do paciente. Necessário desenvolver uma boa relação com o paciente (CIPOLLE; MORLEY; STRAND, 1988).

1.6.4 Monitoramento de Resultados Terapêuticos (*Therapeutic Outcomes Monitoring* ou TOM).

Esta é outra metodologia desenvolvida por Hepler (1993). Método intencionado a apoiar a atuação farmacêutica ao nível comunitário. É derivado do PWDT, e para sua elaboração e aplicação foram consideradas as informações coletadas por Lawrence Weed (GRAINGER-ROUSSEAU et al., 1997).

Possui as seguintes etapas: Coleta, interpretação e registro das informações importantes relacionadas ao paciente (medicamentos, problemas de saúde, dados subjetivos e objetivos, informações socioeconômicas), colabora para identificar os problemas farmacoterapêuticos potenciais; esclarecer objetivos de cada prescrição médica, facilitando a avaliação da evolução dos resultados farmacoterapêuticos; avaliar se o plano terapêutico está adequado para o paciente; elaborar um plano para monitorar a evolução do paciente em busca da eficácia terapêutica; dispensação do medicamento, conscientizando o paciente sobre a forma correta de utilização; colocar em prática o plano de monitoração, e agendamento de nova entrevista. Todas as informações devem ser documentadas (GRAINGER-ROUSSEAU et al., 1997; HEPLER, 1993).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Conduzir uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados disponíveis para revisar a literatura almejando responder à pergunta clínica: A atenção farmacêutica é uma ferramenta eficiente no processo de alcance da adesão de pacientes oncológicos em uso de capecitabina?

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Compilar estudos cujas metodologias empregaram análise e acompanhamento da adesão;
- Elencar atuação farmacêutica que poderia impactar positivamente na adesão;
- Citar os principais fatores que impactam na adesão;

3 METODOLOGIA

Para a captação, organização e extração dos resultados, optou-se por conduzir uma revisão integrativa da literatura disponível. Para isso, uma pergunta clínica foi elaborada após uma pesquisa bibliográfica preliminar, e para sua formulação considerou-se as necessidades de saúde dos pacientes oncológicos em relação à adesão esperada ao tratamento antineoplásico oral, bem como a importância de demonstrar se a atuação do farmacêutico na área clínica é eficaz no manejo da não-adesão. A pesquisa pelas publicações estendeu-se de dezembro de 2020 a janeiro de 2021.

A estruturação da pergunta deu-se através da estratégia PICO, na qual os pacientes oncológicos constituem a população estudada (P); a intervenção do farmacêutico no tratamento é a intervenção observada (I) em contraste com a população amostral que não recebeu a atenção farmacêutica -controle- (C); e como desfechos esperados estão a adesão eficiente ou manejo da não-adesão -outcomes- (O).

Para a formulação de uma estratégia de pesquisa coerente com objetivos supracitados, os descritores Mesh foram definidos observando as especificidades de cada base. Na MEDLINE, os descritores utilizados foram: “medication adherence”; “patient compliance”; “treatment adherence and compliance”; “capecitabine”; “neoplasms”; “medication therapy management”; “pharmaceutical care”. Tais termos foram empregados em conjunção através dos operadores booleanos “OR” e/ou “AND”, aplicados em quatro estratégias de pesquisa distintas: (capecitabine[mh]) AND (pharmaceutical care[mh]); (Medication Adherence[mh] OR Patient compliance[mh] OR Treatment Adherence and Compliance[mh]) AND (Capecitabine[mh]); (Capecitabine [Title/Abstract]) AND (Adherence[Title/Abstract]); (Capecitabine [Title/Abstract]) AND (Pharmaceutical care [Title/Abstract]). Performou-se a busca com a aplicação dos seguintes filtros: estudos com data de publicação entre dezembro de 2010 até dezembro de 2020; realizados em humanos; idade superior a dezenove anos; câncer como sujeito da pesquisa; e idioma inglês. Os artigos resultantes após restrição com os filtros tiveram títulos e resumos analisados, sendo excluídos os que não apresentavam adequação com os seguintes critérios de inclusão: resumo disponível; acesso ao texto completo; idioma requerido; compatibilidade com o tema; e, acrescenta-se que ao se utilizar das estratégias de busca anteriormente citadas, os estudos que apareciam em repetição

foram retirados da pré-seleção. Ao modo que, com a finalidade de obter artigos para a etapa de análise integral, selecionou-se vinte e dois estudos na base de dados Medline.

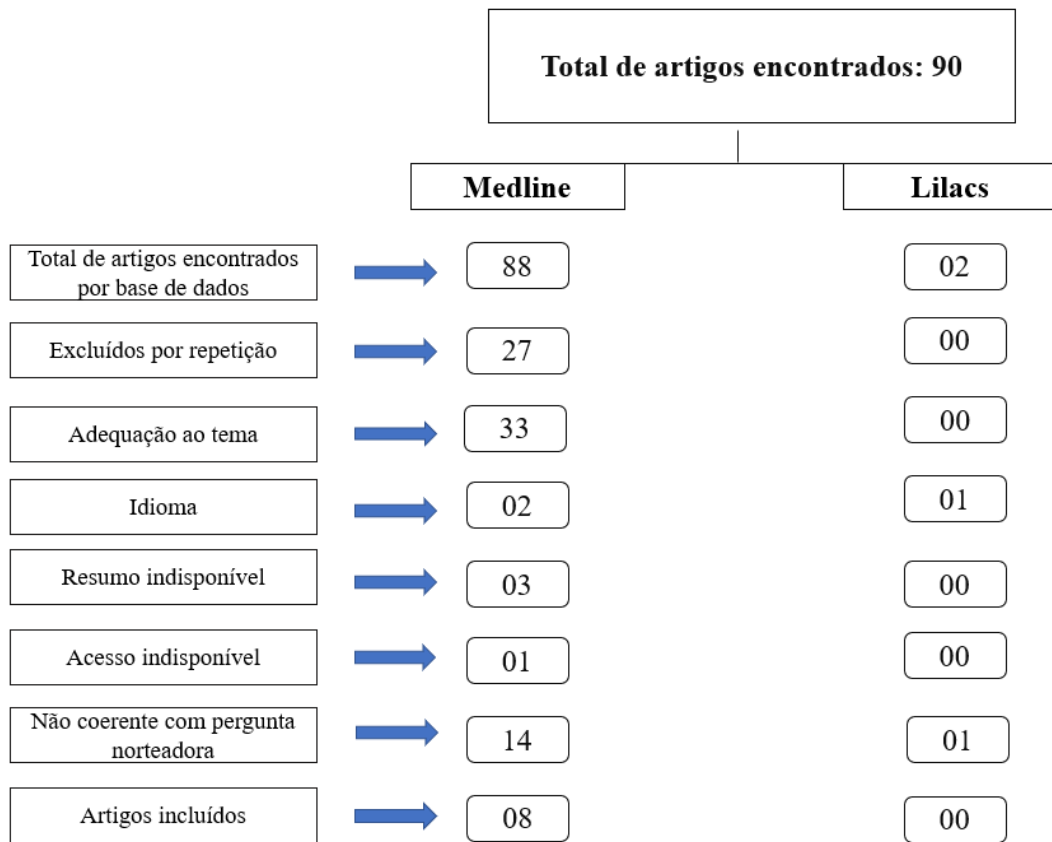
Para a base de dados Lilacs, a busca foi conduzida através da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) utilizando uma estratégia de pesquisa simplificada: “capecitabine”; “adherence”, associadamente a busca de tais termos nos campos título, resumo, assunto; empregou-se os filtros: pesquisa somente na base de dados Lilacs; data de publicação de dezembro de 2010 até dezembro de 2020; e idioma inglês. A partir dessas especificações de filtro, dois artigos foram selecionados para etapa de leitura exploratória com a finalidade de compilar as publicações de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos.

Após a pré-seleção foi realizada a leitura interpretativa de todos os artigos definidos.

Os artigos selecionados para compor esta revisão, tiveram suas informações extraídas e organizadas na forma de quadros que materializam a revisão integrativa.

No total, noventa publicações foram identificadas em ambas as bases (Figura 6). Foram encontrados 88 artigos da base de dados Medline e 2 da base de dados Lilacs. A exclusão de estudos aconteceu pelos seguintes motivos: estudos repetidos localizados por estratégias de busca diferentes, não adequação ao tema, idioma não requerido, resumo indisponível, acesso indisponível. Foram pré-selecionados 22 artigos do Medline e 1 do Lilacs para análise do texto na íntegra, 15 foram excluídos, pois não possuíam coerência com a pergunta clínica estabelecida. Após a análise completa das referências, apenas oito permaneceram habilitados para a composição da revisão integrativa (Quadro 2 e Quadro 3).

Figura 6 - Fluxo de seleção de artigos obtidos nas bases de dados Medline e Lilacs, segundo os critérios de exclusão.



Fonte: A autora, 2021.

4 RESULTADOS

Observa-se que os artigos foram publicados em revistas específicas da área de oncologia, e farmácia hospitalar, como a *Support Care Cancer*, *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, *BMC Health Services Research*, *Farmacia Hospitalaria*, *Oncology Research*, *Supportive Care in Cancer* e *Telemedicine and e-Health*, com um artigo em cada uma delas.

A maioria dos estudos abordou a capecitabina como principal medicamento a ter a adesão mensurada, apenas um estudo não analisou unicamente a capecitabina. Salienta-se que um estudo apresentou evidência fraca para comprovar seus resultados, principalmente por ser um relato de caso.

O Quadro 2 descreve a distribuição dos artigos incluídos na revisão, de acordo com a autoria e origem, título e desenho de estudo. Do total de 08 artigos selecionados, 02 foram publicados nos últimos 04 anos, o restante foi publicado entre 2011 e 2017. Nota-se que as publicações foram realizadas nos últimos 10 anos, o que demonstra que o assunto a ser discutido pode ser considerado recente.

No Quadro 3 encontram-se as características dos estudos selecionados, com autoria e origem, métodos empregados, amostra e principais resultados e conclusões.

Quadro 2 - Distribuição das referências incluídas na revisão integrativa, de acordo com a autoria e origem, título e desenho de estudo.

Autoria e origem	Título	Desenho
SIMONS et al. Alemanha, 2010	Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care.	Estudo prospectivo observacional multicêntrico estudo de coorte.
BHATTACHARYA et al. Reino Unido, 2012	Capecitabine non-adherence: Exploration of magnitude, nature and contributing factors.	Estudo observacional
WONG et al. Estados Unidos da América, 2016	Outcome assessments and cost avoidance of an oral chemotherapy management clinic	Relato de caso
STOKES et al. Canadá, 2017	Impact of Pharmacy channel on adherence to oral oncolytics.	Retrospectivo estudo de coorte.
FERNÁNDEZ-RIBEIRO et al. Espanha, 2017	Adherence and safety study in patients on treatment with capecitabine.	Estudo observacional
KAWAKAMI et al. Japão, 2017	Self-reported adherence to capecitabine on XELOX treatment as adjuvant therapy for Colorectal cancer	Estudo observacional, intervencional.
VACHER et al. Alemanha, 2019	Improvement in adherence to capecitabine and lapatinib by way of a therapeutic education program	Estudo prospectivo, intervencional
ELDEIB et al. Egito, 2019	The effect of telephone-based follow-up on adherence, efficacy, and toxicity of oral capecitabine-based chemotherapy	Estudo randomizado, controlado, prospectivo, intervencional.

Fonte: A autora, 2021.

Quadro 3 - Características dos estudos selecionados. Autor e ano de publicação, métodos, amostra e principais resultados e conclusões.

Autoria e origem	Métodos	Amostra	Principais resultados e conclusões
SIMONS et al. Alemanha, 2010	O grupo controle recebeu cuidados padronizados, os pacientes do grupo de intervenção receberam atenção farmacêutica intensa consistindo em informação escrita e falada. A adesão foi mensurada através do método MEMS.	48 pacientes	Os níveis de adesão de antes da intervenção, foram de 87.2% no grupo controle e 96.8% no grupo de intervenção. Após, foram de 93.8% no grupo controle e 98.5% no grupo de intervenção. As intervenções resultaram no aumento da adesão. Demonstrando potencial positivo da atenção farmacêutica intensificada.
BHATTACHARYA et al. Reino Unido, 2012	Utilizou-se dos questionários MARS, BMQ, SIMS. Não foi ressaltada diretamente a atuação farmacêutica, porém fez menção a expertise de farmacêuticos sobre a segurança de medicamentos.	43 pacientes.	O principal contribuinte da não adesão foi o esquecimento de tomar o medicamento. De 43 pacientes, 10 (23.3%) foram considerados não aderentes. Evidências de que pacientes em uso de capecitabina são geralmente aderentes, foram fornecidas. No entanto, a amostra era pequena.
WONG et al. Estados Unidos da América, 2016	Relato de caso. A coleta de dados incluiu desde a pontuação de depressão a tipos de intervenção, manejo de resultados com acompanhamento de 3 dias, 7 dias e 3 meses. A taxa de persistência foi monitorada. Foi avaliado possível redução de custos associados ao tratamento.	45 pacientes em uso unicamente de capecitabina	Ocorreram 125 intervenções em 201 visitas. A taxa de persistência e frequência de uso de medicamentos foi observada em 78% de 41 pacientes. O atendimento proativo diminuiu a incidência de reações e interações medicamentosas. Relacionado a redução de custo do tratamento, uma análise aprofundada pode oferecer uma opção mais econômica.
STOKES et al. Canadá, 2017	Estudo de coorte retrospectivo. Os pacientes integrantes do estudo foram classificados de acordo com o canal utilizado para obter os medicamentos. Foram considerados aderentes se proporção de dias cobertos entre a data da primeira e da última prescrição oral foi $\geq 80\%$.	20.062 em uso unicamente de capecitabina	Os pacientes que retiraram os medicamentos na farmácia especializada tiveram índice de adesão de 71,6%, os da farmácia tradicional tiveram 56,4%. Quanto à persistência, os pacientes da farmácia especializada tiveram 24,4 dias a mais. O canal de atendimento especialista, demonstrou menor índice de abandono ao tratamento e melhor alcance da adesão do que o canal tradicional varejista.
FERNÁNDEZ-RIBEIRO et al. Espanha, 2017	Foi aplicada a contagem de comprimidos e questionários de mensuração. Os pacientes visitaram a farmácia no primeiro dia de cada ciclo, eram providos de informações faladas e escritas sobre o medicamento e tratamento	71 pacientes no grupo iniciante ao tratamento, e 40 pacientes no grupo de continuação do tratamento.	No 4º ciclo, a adesão foi de 81.7 % no grupo iniciante e 72.5% no grupo de continuação. No 8º ciclo, a adesão foi de 91.6% no grupo iniciante e 85.7% no grupo de continuação. Devido o desenvolvimento de toxicidades e alterações na qualidade de vida poderem causar redução na adesão, faz-se necessário um melhor acompanhamento individual.

KAWAKAMI et al. Japão, 2017	Foram analisados dados de pacientes que receberam tratamento com XELOX, para obter dados de adesão a capecitabina e investigação de fatores enfrentados pelos candidatos que possam reduzir a adesão, através de análise de prontuário e entrevistas.	282 pacientes	A média de adesão à capecitabina foi de 94% no primeiro ciclo. Os principais motivos para a não adesão foi náusea e vômito. Os dados resultantes do estudo podem contribuir para o aumento da adesão à capecitabina durante o protocolo XELOX utilizado para pacientes com câncer colorretal.
VACHER. et al. Alemanha, 2019	A adesão foi avaliada por meio do MEMS. Pacientes não aderentes foram inscritos em um programa de educação terapêutica com o farmacêutico, que forneceu informações faladas e escritas, envolvendo principais efeitos adversos, manejo e cronograma de tratamento.	55 pacientes	Na fase observacional, 41 pacientes foram considerados aderentes (90.5%) e 14 não aderentes (63.4%). Os não aderentes passaram pela fase de intervenção (educação terapêutica), alcançando adesão média de 80.4%. Os motivos para a não adesão foram: síndrome mão e pé, diarreia e toxicidade. Conclui-se que a educação terapêutica pode colaborar no aumento da adesão.
ELDEIB et al. Egito, 2019	Estudo prospectivo, randomizado, controlado, intervencional. Foi empregado o acompanhamento farmacoterapêutico via telefone no grupo de intervenção, associado aos cuidados padrões da instituição. O grupo controle recebeu somente os cuidados padrões.	44 pacientes no grupo de intervenção, e 38 pacientes no grupo controle.	Com as intervenções farmacêuticas, o grupo de intervenção alcançou 98,99% de adesão, e o grupo controle 96,83%, enquanto no 11º ciclo de tratamento, o grupo de intervenção obteve melhor adesão com 100% e o grupo controle 92,86%. Demonstrou-se o potencial positivo do acompanhamento farmacoterapêutico por telefone, fundamentado no aumento da adesão para o grupo de intervenção.

Fonte: A autora, 2021.

5 DISCUSSÃO

Constata-se que os questionários de avaliação da adesão são alguns dos métodos de mensuração verificados dentre os artigos selecionados para compor o presente estudo, empregados como parâmetro único para mensurar a adesão apenas em um dos estudos selecionados (BHATTACHARYA et al., 2012), e utilizados em associação com a metodologia de contagem de comprimidos apenas em um estudo (FERNÁNDEZ-RIBEIRO; OLIVEIRA-FERNÁNDEZ; CRESPO-DIZ, 2017). Para Bassan et al. (2014), a aplicação de questionários possui como considerável vantagem o custo relativamente baixo e a fácil realização. Porém, apesar de alguns estudos adotarem o uso de questionários de autorrelato, pode ser dito que estes tendem a superestimar a adesão pois os pacientes estão inclinados a exagerar ao responder pensando em atingir expectativas dos médicos que os acompanham.

Relacionado ao método MEMS (*Monitoring Event Medication System*), afirma-se que é amplamente empregado na avaliação da adesão à terapia (CHAU; LEGGE; FUMOLEAU, 2004 e BEN, 2011). Simons et al. (2010) e Vacher et al. (2020), utilizaram essa metodologia para avaliação de adesão. Ainda assim, é essencial considerar que os resultados do MEMS podem ser influenciados por um comportamento alterado dos pacientes por estarem cientes da observação (BHATTACHARYA et al., 2012). Se confrontado a outros métodos de mensuração, em geral registra valores mais baixos de adesão, devido possuir como principais desvantagens o alto custo, o fato de subestimar a adesão por ser incômodo para alguns pacientes, de não registrar o número de comprimidos retirados em cada abertura do frasco ou ainda, explorar a privacidade do paciente e os costumes (ELDEIB et al., 2019). Pode-se dizer que esta é sua característica invasiva, e que por isso, sua principal indicação de uso é em estudos clínicos, em que os pacientes estão participando cientes da intervenção.

A respeito da contagem de comprimidos, este método possibilita a avaliação da adesão através de uma medida contínua, obtida pela razão de comprimidos tomados e os prescritos em determinado período. Sua aplicação foi constatada em três dos estudos selecionados (KAWAKAMI et al., 2017; ELDEIB et al., 2019; FERNÁNDEZ-RIBEIRO; OLIVEIRA-FERNÁNDEZ; CRESPO-DIZ, 2017). É bastante utilizado, justamente por ser de fácil aplicação e por ter baixo custo (ELDEIB et al., 2019). Contudo, passível de manipulação dos resultados, pois para considerar um paciente como aderente não basta que ele tome todos os comprimidos que constam na embalagem, mas que ele siga o tratamento exatamente como proposto, inclusive

horários e intervalos. Dito isso, o uso é recomendado em associação com outros métodos (PINHO, M. S.; ABREU, P. A.; NOGUEIRA, T. A., 2016 e KAWAKAMI et al., 2017). Conseqüentemente, não pode ser garantido uma confiabilidade alta nos resultados a serem obtidos (SIMONS et al., 2010).

Segundo Walter et al. (2014), sobre a metodologia direta, pode-se dizer que a análise biológica do medicamento ou do metabólito é mais aplicada em estudos clínicos, pois nem todos os medicamentos possuem metabólitos mensuráveis, podendo ocorrer variabilidade farmacocinética. Referente a possibilidade de manipulação pelo paciente, para a execução deste exame alguns critérios devem ser conferidos, como: via de administração do medicamento, horário, dose, posologia. A probabilidade de ajustes por parte do paciente é reduzida quando os parâmetros acima são considerados (MURPHY, 2011). Acrescenta-se o fato de que nem todos os medicamentos possuem kits de avaliação de concentração plasmática disponíveis, tornando difícil a aplicação na prática clínica. Percebe-se que em cada uma das metodologias para mensurar a adesão encontram-se vantagens e desvantagens.

Ao se utilizar da aplicação de questionários validados, Bhattacharya et al. (2012) objetivou descrever a natureza da não-adesão do paciente e registrar as mais notáveis barreiras encontradas. Em seu estudo empregou três questionários, *Medication Adherence Report Scale* (MARS) (HORNE; WEINMAN, 1999) que mensura a adesão autorrelatada, o questionário *Brief Medication Questionnaire* (BMQ) que avaliou as crenças em relação a capecitabina, (HORNE; WEINMAN; HANKINS, 1999) e o questionário *Satisfaction with Information about Medicines Scale* (SIMS) que avalia a satisfação com relação às informações recebidas sobre capecitabina (HORNE; HANKINS; JENKINS, 2001). As principais barreiras relatadas pelos pacientes, foram: dificuldade de retirar os comprimidos da embalagem, esquecimento de horário de administração, entendimento da bula, dificuldades para engolir, e a gravidade dos efeitos adversos, no qual a síndrome de mão e pé e o cansaço foram os mais citados. Este estudo foi realizado apenas em um hospital, com uma amostra de 43 participantes, sendo 10 (23,3%) não aderentes. É provável que uma amostra maior e melhor planejada torne o resultado mais representativo.

Considerando as informações discutidas por Bhattacharya et al. (2012), pode ser apropriado uma ação educativa com informações detalhadas sobre o medicamento em uso, focando na população específica de pacientes com baixa adesão ou não aderentes, utilizando da expertise dos farmacêuticos sobre segurança no uso de medicamentos. O que pode ser

fortalecido no conhecimento de que a atuação farmacêutica no âmbito do aconselhamento no tratamento, deve envolver a educação terapêutica acerca dos efeitos dos citostáticos e da terapia de suporte aplicada, a análise das técnicas usadas para administrar o medicamento, possíveis efeitos adversos e interações medicamentosas (SANTOS et al., 2018).

Para a avaliação da adesão, Vacher et al. (2020), desenhou um estudo de duas etapas; na primeira etapa selecionou cinquenta e cinco pacientes de câncer de mama e cólon, em uso de capecitabina e/ou capecitabina/Lapatinibe. Os resultados da avaliação, constataram que quarenta e um pacientes tiveram boa adesão, acima de 80% e quatorze classificaram como não aderentes, apresentando índice inferior a 80%. Pacientes não aderentes foram encaminhados para o programa de educação terapêutica com o farmacêutico. Como relatado anteriormente, ao ser verificado índice de adesão abaixo do indicado, torna-se essencial a atuação do farmacêutico para evitar consequências negativas aos pacientes (TIMMERS et al., 2013). Os pacientes que seguiram para a segunda fase receberam informações sobre o tratamento, de forma verbal e escrita de acordo com a necessidade de cada um. A avaliação foi positiva, sendo registrado um aumento de 18% no índice geral da adesão. Esta avaliação indica que o programa de educação terapêutica é eficaz (VACHER et al., 2020). Percebe-se que a intervenção educativa poderia ser benéfica a todos os pacientes em uso de capecitabina, justamente por ensinar o manejo de pontos críticos do tratamento.

Os dados previamente apresentados podem ser corroborados pelo estudo de Simons et al. (2010), que foi desenvolvido com 24 pacientes de câncer de mama e 24 pacientes com câncer colorretal, em tratamento com capecitabina por no mínimo seis ciclos. Para a avaliação de adesão, utilizou-se o método MEMS. Antes da atuação farmacêutica, o grupo de intervenção obteve uma média diária de adesão de 96,8%, e o grupo controle obteve 87,2%. Após a intervenção farmacêutica intensificada, notou-se um aumento importante na média diária de adesão, para cerca de 98.5% no grupo de intervenção (n=24), neste receberam atenção farmacêutica e acompanhamento por telefone, além do acompanhamento farmacêutico de rotina que o grupo controle (n=24) também recebeu, em comparação este alcançou 93.8%. A saber, nenhum paciente que recebeu a orientação farmacêutica obteve taxa de adesão menor que 80%.

Entende-se o potencial positivo dos cuidados farmacêuticos e dos demais profissionais envolvidos, na melhora do tratamento e no resultado a ser alcançado com a quimioterapia oral, uma vez que pacientes bem informados, portando conhecimento sobre o que esperar

durante o curso da terapia estão mais preparados para controlar os efeitos adversos e, assim, o desenvolvimento efeitos tóxicos é menos provável (CHAU; LEGGE; FUMOLEAU, 2004).

Eldeib et al. (2019), realizou um estudo randomizado, controlado, prospectivo e intervencionista aberto, em que o grupo controle recebeu somente o acompanhamento de rotina da instituição oncológica, e o grupo de intervenção recebeu este acompanhamento associado com o uso de telefonemas. O desfecho primário foi a avaliação de toxicidade e aderência ao final de cada ciclo por meio de uma ligação telefônica. A adesão do paciente foi estimada usando a contagem de comprimidos, resultando em adesão de 98,99% (n=44) no grupo intervenção, e 96,83% (n=38) no grupo controle, embora não tenha havido diferença significativa na adesão geral dos pacientes, o grupo de intervenção obteve melhor adesão estatística mediana, de 100% e o grupo controle 92,86%, no 11º ciclo de tratamento. Eldeib et al. (2019) e Simons et al. (2010) possibilitaram exemplificar que o acompanhamento por telefone é uma boa forma de intervenção, em que foram reforçados a importância do uso correto da capecitabina, conforme o prescrito, e ocorreram investigações sobre os efeitos adversos. Todavia, neste estudo foi utilizado uma amostra de 82 pacientes e estes estavam recebendo a primeira linha de tratamento para câncer de cólon metastático, adenocarcinoma retal ou gástrico, deste modo, era esperado provir taxas mais altas por existir maior tolerância aos efeitos adversos (FERNÁNDEZ-RIBEIRO; OLIVEIRA-FERNÁNDEZ; CRESPO-DIZ, 2017).

É perceptível a existência de uma variação de metodologias de pesquisa de adesão, que podem ser utilizadas de forma solitária ou de acordo com o recomendado que é em associação, fato constatado pela Organização Mundial de Saúde que orienta que ao se avaliar a adesão deve ser utilizado a soma de um método objetivo com uma ferramenta relacionada a auto relato (WHO, 2003).

A orientação da Organização Mundial da Saúde (2003) pode ser elucidada no estudo de Fernández-Ribeiro (2017), que pesquisou a adesão e fatores influentes desta, aplicando o método de contagem de comprimidos, conjuntamente do teste de Morisky, da avaliação dos efeitos adversos e qualidade de vida por meio do teste Sacketts (SACKETT et al., 1975). Os participantes estavam em início de tratamento (n=71) e em continuidade (n=40). Os pacientes visitaram a farmácia no primeiro dia de cada ciclo, receberam orientações sobre o uso correto do medicamento e sobre o manejo dos efeitos adversos mais comuns. No quarto ciclo a adesão foi de 81,7% no grupo de pacientes iniciantes, e 72,5% no grupo de continuação, no oitavo ciclo estava em 91,6% no grupo de pacientes iniciantes, e 85,7% no grupo de

continuação (FERNÁNDEZ-RIBEIRO; OLIVERA-FERNÁNDEZ; CRESPO-DIZ, 2017). Destaca-se que o grupo iniciante ao tratamento permaneceu com maior nível de adesão, possivelmente devido a motivação inicial, com maior receptividade às orientações fornecidas, que pode ser somado ao fato de o grupo em continuação enfrentar maiores efeitos adversos por consequência de toxicidade acumulada, acarretando desmotivação (BASSAN, 2014).

Foi possível constatar que a adesão um pouco abaixo é um fator de apreciação no momento de definir uma solução clínica que se torne vantajosa para o paciente. Novamente é enfatizada a importância de acompanhamento farmacoterapêutico, principalmente em pacientes que já estejam a maior tempo em tratamento (FERNÁNDEZ-RIBEIRO; OLIVERA-FERNÁNDEZ; CRESPO-DIZ, 2017).

O estudo realizado por Kawakami et al. (2017), aplicou estratégia de mensuração similar à de Fernández-Ribeiro (2017), em que 282 pacientes em tratamento com XELOX para terapia adjuvante do câncer colorretal tiveram a adesão examinada por meio de diários de tratamento auto relatados, associada a aplicação da educação terapêutica proativa. Os pacientes alcançaram uma adesão média de 94% (n=282) durante do primeiro ciclo de XELOX (Oxaliplatina + Capecitabina), 95,5% (n=271) quando estavam em uso no segundo ciclo e 98,2% (236) no oitavo ciclo. As principais causas para não-adesão foram as náuseas e vômitos, diarreia, esquecimento e dor (KAWAKAMI et al., 2017). Devido os pacientes estarem na época da pesquisa em um bom estado de saúde, facilitou o alcance de índices de adesão elevados, se comparado com estudos prévios já realizados que obtiveram o resultado de 78% (BEN, 2011). Com o passar dos ciclos, foi tornado evidente o impacto da proporção entre amostra e adesão, onde a amostra seguiu diminuindo e a porcentagem de adesão aumentando.

O acompanhamento farmacoterapêutico via telefonemas, abordando o esclarecimento de dúvidas, forma de administração, fornecendo informações escritas e verbais no que concerne o uso de capecitabina, foi a estratégia empregada por Wong et al. (2016), que ressaltou a vantagem da atuação proativa do farmacêutico.

Em geral, esta atuação resultou em 125 intervenções farmacêuticas, das 53 intervenções de eventos adversos a medicamentos, 48 foram superiores em gravidade. Com base na análise de custo evitado nas 21 interações medicamentosas avaliadas, o custo anual extrapolado estimado encontrado foi de \$ 16.189,52. A análise apontou decaída nos efeitos adversos relatados por pacientes. Não foi quantificada a adesão, em sua pesquisa, dispondo de atuações de manejo para dificuldades encontradas durante o tratamento quimioterápico

(WONG et al., 2016). Desta maneira, apesar das limitações apresentadas no estudo, como a baixa frequência de acompanhamento por telefone dos pacientes e a exclusão de fatores (erros de medicação) que influenciam o custo do tratamento, assim como a ausência da utilização de uma metodologia de avaliação de adesão, seguiu selecionado para a presente revisão por expressar a atuação do farmacêutico quanto ao manejo de influências negativas para a adesão.

Stokes et al. (2017), em seu estudo avaliou taxa de abandono, adesão e persistência. Os dados para análise da adesão foram extraídos de um sistema de registro de dados de dispensação. Os pacientes foram categorizados em dois grupos, um grupo retirava os medicamentos em uma farmácia especializada, onde farmacêuticos e enfermeiros realizavam serviços para gestão da terapia, pretendendo o estímulo da adesão e monitorar eventos adversos, o outro grupo retirou os medicamentos em uma farmácia no âmbito de varejo tradicional. Os pacientes que retiravam na farmácia especializada tiveram índice de adesão de 71,6%, enquanto que os pacientes da farmácia tradicional de 56,4%. Quanto à persistência, os pacientes da farmácia especializada tiveram índice médio de 24,4 dias a mais em relação aos pacientes da farmácia tradicional. As taxas de abandono da prescrição foram de 2% nas farmácias tradicionais em comparação a 0,8% nas farmácias especializadas. Conclui-se que os pacientes que retiraram os medicamentos por meio de um canal com farmacêutico especialista obtêm maior adesão ao tratamento do que aqueles que retiraram o medicamento no tradicional varejo farmacêutico (STOKES et al., 2017). Os índices encontrados estão relacionados à orientação fornecida pelo especialista, encorajando assim a aderência ao tratamento.

As limitações encontradas neste trabalho, se deram devido ao baixo número de estudos disponíveis sobre o tema, e relacionado ao nível de evidência, nota-se um estudo que apresentou evidências fracas por ser um relato de caso e não abordar uma metodologia de avaliação da adesão, nem a quantificação da mesma (WONG et al., 2016), e outro estudo que apesar de analisar fatores que impactam na adesão ao tratamento, não forneceu índices para de aderência ao uso de capecitabina de antes da mensuração e de depois, não viabilizando uma análise adequada das intervenções farmacêuticas (BHATTACHARYA et al., 2012).

Os apontamentos dos estudos inseridos nesta discussão, mostraram que a atenção farmacêutica é eficaz no processo de adesão de pacientes oncológicos em uso de Capecitabina. Nota-se que no estudo de Simons et al., (2010) o grupo de intervenção obteve

um aumento de apenas 2% na adesão, enquanto o grupo controle teve um aumento de 6,6%, o que demonstra que os benefícios da atenção farmacêutica foram mais eficazes nos pacientes que não receberam as orientações sobre o medicamento na forma escrita e verbalizada, sendo suficiente apenas o acompanhamento farmacoterapêutico da rotina institucional. Eldeib et al., (2019) foi outro autor que forneceu em seu estudo índices com diferença pequena entre o grupo controle e o grupo de intervenção. Entretanto, é essencial considerar que apesar da diferença ter sido de 1,01 % do grupo de intervenção inicial para o grupo de intervenção já no 11º ciclo, ela foi constatada. E corrobora para afirmar que a prática de educação farmacoterapêutica impacta positivamente no processo de adesão de pacientes oncológicos em uso de capecitabina.

Os resultados de Simons et al., (2010) e Eldeib et al., (2019) podem ser justificados também pelo estudo de Bhattacharya et al., (2012) que conseguiu demonstrar que pacientes em uso de capecitabina são geralmente aderentes ao tratamento, não necessitando de muitas intervenções para alcançar índices melhores.

No estudo de Stokes et al., (2017), foi verificado que pacientes que retiraram os medicamentos constantes de sua prescrição em farmácia de característica clínica, obtinham melhor adesão ao tratamento e a persistência na continuidade ao tratamento era maior. É provável que isso se deve ao fato do farmacêutico ser o profissional que possui a devida expertise sobre medicamentos, sendo capaz de dar informações precisas e úteis sobre a utilização da capecitabina.

Fernandez-Ribeiro (2017) verificou que a adesão dos pacientes aumentou conforme o passar dos ciclos. Esse dado se mostra inusitado já que pacientes iniciantes ao tratamento costumam ter maior adesão, porém deve ser levado em conta que em cada início de ciclo quimioterápico, as orientações farmacoterapêuticas eram reforçadas, sendo o diferencial. Essa prática de intervenção é parecida com a adotada por Wong et al., (2016) que constatou que o atendimento proativo do farmacêutico resulta em menor incidência de interações medicamentosas, fator de impacto negativo para adesão.

Já Vacher et al., (2019) conseguiu um notável aumento de 17% ao aplicar o programa de educação farmacoterapêutica para os pacientes não aderentes. Esse programa gerou um impacto positivo, com isso, percebe-se que a intervenção educativa poderia ser benéfica a todos os pacientes em uso de capecitabina, justamente por ensinar o manejo de pontos críticos do tratamento.

Salienta-se que apesar de também obter um alto índice de adesão em seus resultados, deve ser considerado que o estudo de Kawakami et al., (2017) foi realizado no Japão, e como o próprio autor afirmou esse índice pode ter sido influenciado pelas características socioculturais dos japoneses, como disciplina, obediência às orientações, atenção e pontualidade.

Na perspectiva do paciente, os fatores como toxicidade relacionada a capecitabina é o que mais impacta na adesão, desmotivando o paciente, afetando sua qualidade de vida, seguido de fatores como dificuldade socioeconômica para obter acesso aos medicamentos (KAWAKAMI et al., 2017). Tais dificuldades enfrentadas pelos pacientes ao longo do tratamento oncológico, corroboram para demonstrar a essencialidade do profissional farmacêutico, reforçando o papel importante na redução e manejo dos fatores que impactam negativamente no tratamento, especialmente por intermédio da prática da atenção farmacêutica (SANTOS; TORRIANI; BARROS et al., 2013).

6 CONCLUSÃO

Considerando as vertentes do tratamento mediado pela capecitabina, é evidente a relevância que as devidas orientações e observações farmacêuticas exercem sobre a eficácia do tratamento. Partindo disso, no exercício da atenção farmacêutica, prática que aprimora a utilização de medicamentos, o farmacêutico tem a competência de entender o perfil de cada paciente, realizar o monitoramento da aderência, identificação das causas de não-adesão, e assim auxiliar na escolha da metodologia, que pode ser empregada de forma isolada ou, com a associação de métodos.

Ademais, com o desenvolvimento deste trabalho foi possível entender que os proveitos da atuação clínica farmacêutica podem ainda trazer grandes benefícios a instituição hospitalar, pois uma análise farmacoeconômica eficaz pode influenciar na redução de custos hospitalares, podendo estes serem reduzidos também através de intervenções em substituições terapêuticas igualmente eficazes e seguras, porém de menor custo.

Foi possível comprovar a essencialidade da atenção farmacêutica na promoção de adesão do paciente oncológico, especialmente motivada pela atuação do farmacêutico junto ao paciente, numa relação de parceria, na resolução de problemas relacionados ao uso de medicamentos, fornecendo informações sobre o percurso do tratamento, monitorando os resultados obtidos, colaborando no alcance da melhor adesão ao tratamento medicamentoso, e neste caso, ao tratamento com a capecitabina.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 8ª Edição. Saunders Elsevier, 2015.

ALMEIDA, Vera Lúcia de et al. Cancer and cell cycle-specific and cell cycle nonspecific anticancer DNA-interactive agents: an introduction. **Química nova**, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.

ANTONIA, Scott J.; LARKIN, James; ASCIERTO, Paolo A. Immuno-oncology combinations: a review of clinical experience and future prospects. **Clinical Cancer Research**, v. 20, n. 24, p. 6258-6268, 2014.

ASAI, Nobuhiro et al. Relapsed small cell lung cancer: treatment options and latest developments. **Therapeutic advances in medical oncology**, v. 6, n. 2, p. 69-82, 2014.

AYOUB, Andrea Cotait et al. Bases da enfermagem em quimioterapia. In: Bases da enfermagem em quimioterapia. 2000. p. 525-525.

BASSAN, F. et al. Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: definition and literature review. **European journal of cancer care**, [S.l.], v. 23, n. 1, p. 22-35, 2014.

BEN, Ângela Jornada. **Confiabilidade e Análise de Desempenho de Dois Questionários de Avaliação da Adesão ao Tratamento Anti-hipertensivo: Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire**. 2011. Dissertação - Programa de pós-graduação em epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

BERRA, Elena et al. Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment-resistant hypertension. **Hypertension**, v. 68, n. 2, p. 297-306, 2016.

BHATTACHARYA, Debi. et al. Capecitabine non-adherence: exploration of magnitude, nature and contributing factors. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, [S.l.], v. 18, n. 3, p. 333-342, 2012.

BONASSA, EMA. **Enfermagem em terapêutica oncológica**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2000.

BORGHAEI, Hossein; SMITH, Mitchell R.; CAMPBELL, Kerry S. Immunotherapy of cancer. **European journal of pharmacology**, v. 625, n. 1-3, p. 41-54, 2009.

CALEY, Andrew; JONES, Rob. The principles of cancer treatment by chemotherapy. **Surgery (Oxford)**, v. 30, n. 4, p. 186-190, 2012.

CAMARGO-BORGES, Celiane; JAPUR, Marisa. Sobre a (não) adesão ao tratamento: ampliando sentidos do autocuidado. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 17, p. 64-71, 2008.

CIPOLLE, Robert J; STRAND, Linda; MORLEY, Peter. **Pharmaceutical care practice: the clinician's guide**. New York: McGrawHill, 2004. p. 2-4

CHAU, Ian; LEGGE, Sally; FUMOLEAU, Pierre. The vital role of education and information in patients receiving capecitabine (Xeloda®). **European Journal of Oncology Nursing**, Dijon, v. 8, p. S41-S53, 2004.

COHEN, Philip R. Capecitabine-associated loss of fingerprints: report of capecitabine-induced adermatoglyphia in two women with breast cancer and review of acquired dermatoglyphic absence in oncology patients treated with capecitabine. **Cureus**, [S.l.], v. 9, n. 1, jan. 2017.

CRAMER, Joyce A. et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. **Value in health**, v. 11, n. 1, p. 44-47, 2008.

DE CONSENSO, Comité. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). **Ars Pharmaceutica** (Internet), v. 48, n. 1, p. 5-7, 2007.

DOS SANTOS, PAULYANE KARÍLLEN et al. Atenção farmacêutica no tratamento oncológico em uma instituição pública de Montes Claros-MG. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 3, n. 1, 2012.

DÜSMAN, Elisângela; BERTI, Alessandra P.; SOARES, Lilian C, et al. Principais agentes mutagênicos e carcinogênicos de exposição humana. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, Maringá, v. 7, n. 2, p.66-81, ago. 2012.

ELDEIB, Hend K. et al. The Effect of telephone-based follow-up on adherence, efficacy, and toxicity of oral capecitabine-based chemotherapy. **Telemedicine and e-Health**, Cairo, v. 25, n. 6, p. 462-470, jun. 2019.

ESTIMATIVA, INCA. **Incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**, Coordenação de Prevenção e Vigilância. 2020. Rio de Janeiro. Disponível em 2021.

FERNÁNDEZ-RIBEIRO, Francisca; OLIVERA-FERNÁNDEZ, Rosario; CRESPO-DIZ, Carlos. Adherence and safety study in patients on treatment with capecitabine. **Farmacia Hospitalaria**, Pontevedra, v. 41, n. 2, p. 204-221, 2017.

FERREIRA, Vinicius Lins et al. A importância do seguimento farmacoterapêutico na saúde: uma revisão da literatura. 2015.

FRIAS, Thais Falcão Pereira; COSTA, Cristiane Maria Amorim; SAMPAIO, Carlos Eduardo Peres. O impacto da visita pré-operatória de enfermagem no nível de ansiedade de pacientes cirúrgicos. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 14, n. 3, p. 345-352, 2010.

GLOBOCAN 2020: **New Global Cancer Data. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages**. Disponível em: <https://www.uicc.org/>. Acesso em 29 de janeiro de 2021.

GRAINGER-ROUSSEAU, Timothy-John et al. Therapeutic outcomes monitoring: application of pharmaceutical care guidelines to community pharmacy. **Journal of the American Pharmaceutical Association (1996)**, v. 37, n. 6, p. 647-661, 1997.

HEPLER, Charles D.; STRAND, Linda M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **American journal of hospital pharmacy**, v. 47, n. 3, p. 533-543, 1990.

HEPLER, Charles D. Pharmaceutical care and specialty practice. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 13, n. 2P2, p. 64S-69S, 1993.

HOFF, Paulo Marcelo Gehm. **Tratado de oncologia**. São paulo: Atheneu, 2013.

HORNE, Robert.; HANKINS, Maittew.; JENKINS, R. The Satisfaction with Information about Medicines Scale (SIMS): a new measurement tool for audit and research. **BMJ Quality & Safety**, Falmer, v. 10, n. 3, p. 135-140, jun. 2001.

HORNE, Robert; WEINMAN, John. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. **Journal of psychosomatic research**, Brighton, v. 47, n. 6, p. 555-567, 1999.

HORNE, Robert; WEINMAN, John; HANKINS, Maittew. The beliefs about medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. **Psychology and health**, Brighton, v. 14, n. 1, p. 1-24, 1999.

HURLEY, Stephen C. A method of documenting pharmaceutical care utilizing pharmaceutical diagnosis. **American Journal of Pharmaceutical Education**, v. 62, n. 2, p. 119-127, 1998.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Disponível:inca.gov.br/tratamento/radioterapia. Acesso em 28 jan 2022.

JORGE, Juliano José. Imunoterapia no tratamento do câncer. **Arq Asma Alergia e Imunol.**, São Paulo, v. 3, n. 2, p. 133-138, jun. 2019.

KAWAKAMI, Kazuyoshi et al. Self-reported adherence to capecitabine on XELOX treatment as adjuvant therapy for colorectal cancer. **Oncology research**, Tokyo, v. 25, n. 9, p. 1625, 2017.

LAM, Wai Yin; FRESCO, Paula. Medication adherence measures: an overview. **BioMed research international**, v. 2015, 2015.

MORISKY, Donald E.; GREEN, Lawrence W.; LEVINE, David M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. **Medical care**, California, p. 67-74, jan. 1986.

MURPHY, John E. **Clinical pharmacokinetics**. ASHP, 2011.

- OSTERBERG, Lars; BLASCHKE, Terrence. Adherence to medication. **New England journal of medicine**, v. 353, n. 5, p. 487-497, 2005.
- OTTO, Shirley E. **Oncologia**. Trad. Ivan Lourenço Gomes, Maria Angélica Borges dos Santos. 2002.
- PAOLELLA, Gennaro A. et al. Adherence to oral anticancer medications: evolving interprofessional roles and pharmacist workforce considerations. **Pharmacy**, Chicago, v. 6, n. 1, p. 23, mar. 2018.
- PARTRIDGE, Ann H. et al. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. **Journal of the national cancer institute**, v. 94, n. 9, p. 652-661, 2002.
- PEREIRA, Leonardo Régis Leira; FREITAS, Osvaldo de. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, São Paulo, v. 44, p. 601-612, dez. 2008.
- PINHO, Marcelle Signé; ABREU, Paula Alvarez; NOGUEIRA, Thaisa Amorim. Atenção farmacêutica a pacientes oncológicos: uma revisão integrativa da literatura. **Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde**, São Paulo, v. 7, n. 1, mar. 2016.
- SABATER HERNÁNDEZ, Daniel et al. **Método Dáder: Guía de seguimiento farmacoterapéutico**. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (GIAF), 2007.
- SACKETT, David L. et al. Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. **The Lancet**, Canada, v. 305, n. 7918, p. 1205-1207, maio 1975.
- SAITO, Renata de Freitas; et al. **Fundamentos de oncologia molecular**. São Paulo: Atheneu, 2015.
- SANTOS, Henrique Mateus et al. Introdução ao seguimento farmacoterapéutico. **Grupo de Investigação em Cuidados Farmacêuticos da Universidade Lusófona**, v. 1, 2007.
- SANTOS, Sandna Larissa Freitas dos et al. Evidências do cuidado farmacêutico na prática clínica da oncologia. **Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba**, São Paulo, v.20 (2), p.77-81, ago. 2018.
- SANTOS, Luciana dos; TORRIANI, Mayde S.; BARROS, Elvino. **Medicamentos na prática da farmácia clínica**. Artmed. São Paulo. 2013
- SCHIPPER, Harvey. Cancer Chemotherapy Handbook. **Canadian Medical Association Journal**, v. 124, n. 4, p. 439, 1981.
- SILVA, Ana Gabriela et al. Adesão de pacientes ao tratamento com antineoplásicos orais: fatores influentes. **Revista Baiana de Enfermagem**, v. 31, n. 1, 2017.

SIMONS, Sven et al. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. **Supportive Care in Cancer**, Alemanha, v. 19, n. 7, p. 1009-1018, jun. 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA ONCOLÓGICA. Cirurgia Oncológica. Disponível em: < <https://sbco.org.br/cirurgia-oncologica/>>. Acesso em: 28 Jan 2022.

STOKES, Michael et al. Impact of pharmacy channel on adherence to oral oncolytics. **BMC health services research**, Canada, v. 17, n. 1, p. 1-10, 2017.

STRAND, Linda M.; CIPOLLE, Robert J.; MORLEY, Peter C. Documenting the clinical pharmacist's activities: back to basics. **Drug Intelligence & Clinical Pharmacy**, v. 22, n. 1, p. 63-67, 1988.

STURARO, Daniel. A importância do acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes onco-hematológicos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, p. 124-124, 2009.

TIMMERS, Lonneke et al. Adherence and patients' experiences with the use of oral anticancer agents. **Acta Oncologica**, Holanda, v. 53, n. 2, p. 259-267, set. 2013.

TIMMERS, Lonneke et al. Adherence and patients' experiences with the use of capecitabine in daily practice. **Frontiers in pharmacology**, [S.l.], v. 7, p. 310, set. 2016.

TRAUTHMAN, Silvana Cristina et al. Métodos de avaliação da adesão farmacoterapêutica adotados no Brasil. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 26, n. 1, p. 11-26, 2014.

VACHER, Laure et al. Improvement in adherence to Capecitabine and Lapatinib by way of a therapeutic education program. **Supportive Care in Cancer**, Alemanha, p. 1-10, out. 2019.

WALTER, Thomas et al. Assessing adherence to oral chemotherapy using different measurement methods: lessons learned from capecitabine. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, Canada, v. 20, n. 4, p. 249-256, 2014.

WEINBERG, R. A.; HANAHAN, Douglas. **The hallmarks of cancer**. *Cell*, v. 100, n. 1, p. 57-70, 2000.

WEINGART, Saul N. et al. NCCN task force report: oral chemotherapy. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, [S.l.], v. 6, n. S3, p. S-1-S-14, mar. 2008.

WILD, Christopher; WEIDERPASS, Elisabete; STEWART, Bernard W. (Ed.). **World cancer report: cancer research for cancer prevention**. IARC Press, 2020.

WHO.int. **Cancer**. Geneva: World Health Organization. Disponível em: <http://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/cancer>. Acesso em 29 de janeiro de 2021.

WHO.int. **Adherence to long-term therapies: Evidence for action**. Geneva, Switzerland; 2003.

WOOD, Leslie. A review on adherence management in patients on oral cancer therapies. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 16, n. 4, p. 432-438, 2012.

WONG, Siu-Fun et al. Outcome assessments and cost avoidance of an oral chemotherapy management clinic. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, California, v. 14, n. 3, p. 279-285, mar. 2016.

XELODA (capecitabina). [Bula]. Rio de Janeiro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A; 2020.

ZELLER, Andreas; SCHROEDER, Knut; PETERS, Tim J. Electronic pillboxes (MEMS) to assess the relationship between medication adherence and blood pressure control in primary care. **Scandinavian journal of primary health care**, v. 25, n. 4, p. 202-207, 2007.