

**USO DE MEDICAMENTOS INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE POR  
PORTADORES DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA NA FUNDAÇÃO  
HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO AMAZONAS  
(HEMOAM)**

**ANDREIA DUARTE MENEZES**

**MANAUS  
2017**

**ANDREIA DUARTE MENEZES**

**USO DE MEDICAMENTOS INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE POR  
PORTADORES DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA NA FUNDAÇÃO  
HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO AMAZONAS  
(HEMOAM)**

Dissertação apresentada à Universidade do  
Estado do Amazonas, para a obtenção do  
título de Mestre em Ciências Aplicadas à  
Hematologia.

Orientador: **Prof. Dr. Nelson Abrahim Fraiji**

**MANAUS  
2017**

## **Ficha Catalográfica**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
**Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.**

M543u Menezes, Andreia Duarte

Uso de medicamentos inibidores de tirosina quinase por portadores de leucemia mieloide crônica na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM) / Andreia Duarte Menezes. Manaus : [s.n], 2017.

76 f.: il., color.; 1 cm.

Dissertação - PGSS - Ciências Aplicadas à Hematologia (Mestrado) - Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2017.

Inclui bibliografia

Orientador: Fraiji, Nelson Abraham

1. Leucemia mieloide crônica. 2. Uso de inibidores de tirosina quinase. 3. Adesão ao tratamento. I. Fraiji, Nelson Abraham (Orient.). II. Universidade do Estado do Amazonas. III. Uso de medicamentos inibidores de tirosina quinase por portadores de leucemia mieloide crônica na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM)

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº 01/2017

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO (A) ALUNO (A) AO TÍTULO DE MESTRE

TURMA 02/2014

No dia sete do mês de março de 2017, as 14h30 realizou-se a Sessão Pública da Defesa de Dissertação: **“Uso de medicamentos inibidores de Tirosina Quinase por portadores de Leucemia Mieloide Crônica na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas”**. Apresentada por **Andréia Duarte de Menezes**, para obtenção do título de mestre; Área de Concentração: Onco-Hematologia.

A banca Examinadora foi composta pelos seguintes membros:

Prof. (a) Dr. (a) Nelson Abrahim Fraiji (Presidente)

Prof. (a) Dr. (a) Leny Nascimento da Motta Passos (Membro interno)

Prof. (a) Dr. (a) Erich Vinícius de Paula (Membro externo)

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Prof. (a) Dr. (a) Nelson Abrahim Fraiji

Conceito: APROVADA

Prof. (a) Dr. (a) Leny Nascimento da Motta Passos

Conceito: APROVADA

Prof. (a) Dr. (a) Erich Vinícius de Paula

Conceito: APROVADA

A Dissertação foi considerada:

☒ Aprovada

☐ Não Aprovada

Manaus, 07 de março de 2017.

Na forma regulamentar foi lavrada a presente ata que é assinada pelos membros da banca e pela aluna:

Prof. (a) Dr. (a) Nelson Abrahim Fraiji (Presidente) \_\_\_\_\_

Prof. (a) Dr. (a) Leny Nascimento da Motta Passos (Membro interno) \_\_\_\_\_

Prof. (a) Dr. (a) Erich Vinícius de Paula (Membro externo) \_\_\_\_\_

Aluno (a) Andréia Duarte Menezes \_\_\_\_\_

**Andréia Duarte Menezes**

*Ao meu amado Painho, Antônio Hortêncio Rodrigues Menezes, (homenagem póstuma), por seu amor, por sempre ter cuidado de mim, por ter investido nos meus estudos, por sua atenção, por acreditar nos meus sonhos, por ser meu maior incentivador e por ser meu maior exemplo.*

*Eternamente agradecida.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu amado Deus, sempre tão presente em todos momentos da minha vida. A Ele seja, toda honra e toda glória sempre;

A minha madrastra, Fátima, minha mãe, Nilma, meus irmãos, Harley, Leonardo e Marcos e aos meus demais familiares pelas orações e apoio;

À Secretária Municipal de Saúde de Manaus pela liberação para participar do mestrado, visando o meu aperfeiçoamento profissional;

Aos pacientes, que participaram da pesquisa e que tão gentilmente, mesmo diante das dificuldades de sua doença, propuseram-se a responder a pesquisas e assim, contribuir para elaboração desse trabalho;

Ao meu orientador, Prof. Dr. Nelson Fraiji, pelos ensinamentos, atenção, compreensão e incentivo;

A todos os professores do mestrado pelos ensinamentos e atenção, especialmente aos Drs. Erich Vinícius, Marcelo Mira, Nicolaus Albert, Antônio Rufino e Gemilson Soares;

A todos do ensino e pesquisa, especialmente a Wilmara, Myuki e Alessandra e da biblioteca do HEMOAM, Cristina e Dona Juju, pela atenção e pela disposição de sempre ajudar ao mestrando. Ao estatístico Edson pela elaboração da planilha de lançamento de dados;

Aos funcionários do HEMOAM: Lívio (laboratório), Luciana e William (Farmácia) e Elaine (SAME) que sempre se colocaram à disposição de fornecer informações requeridas durante a pesquisa, sendo muitos gentis e atenciosos;

À amiga de turma do mestrado, Elione, pela ajuda, incentivo, orações e amizade;

Aos amigos do Laboratório Distrital Oeste, no qual trabalho, Dulcian (diretora-chefe), Hilkem, Lília, Maura, Paulo César, Laura, Denys e Vander pela imensa ajuda e palavras de incentivo.

## RESUMO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal caracterizada citogeneticamente pela presença do cromossomo Philadelphia, resultante da translocação recíproca entre os genes BCR e ABL; produz uma proteína anormal com excessiva atividade tirosina quinase responsável pelo aumento da proliferação celular, alteração da adesão celular e inibição da apoptose. Os inibidores de tirosina quinase representaram um avanço no tratamento da LMC, pois ao atuarem como competidores seletivos e bloqueadores das células portadoras do rearranjo BCR-ABL, levam à possível remissão hematológica e citogenética. Contudo, o uso destes medicamentos requer o conhecimento de vários aspectos relacionados ao tratamento, tanto por parte da equipe de saúde como dos pacientes. É fato que o uso incorreto de medicamentos pode reduzir sua eficácia, aumentar sua toxicidade e influenciar na adesão. O presente estudo, observacional e transversal teve como objetivo avaliar as condições de uso dos inibidores de tirosina quinase (ITQs) por portadores de LMC atendidos no HEMOAM e, avaliar a adesão à terapia medicamentosa. Entre 133 pacientes com LMC foram entrevistados 63 pacientes, no período de dezembro de 2015 a abril de 2016, com uma média de idade de 51,5 anos, sendo 60% homens e 52,4% com uma renda entre 2 a 3 salários mínimos. Em relação ao conhecimento sobre aspectos relacionados ao uso do ITQ, 95,2% tomavam no momento correto, 93,7% não usavam concomitantemente outros medicamentos, 63,5% guardavam em local adequado. Cerca de 97% dos pacientes receberam orientação prévia do médico sobre o uso. O teste de Morisky e Green foi utilizado para estimar a adesão ao tratamento e encontrou-se uma adesão de 46%. Os resultados demonstraram que os pacientes tinham uma boa compreensão da sua doença e da terapia medicamentosa, assim como, a adesão ao uso dos ITQs foi regular e semelhante a de outros estudos.

Palavras-chave: Leucemia mieloide crônica. Uso de inibidores de tirosina quinase. Adesão ao tratamento

## **ABSTRACT**

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative disease characterized cytogenetically by the presence of the Philadelphia chromosome, resulting from the reciprocal translocation between the BCR and ABL genes; Produces an abnormal protein with excessive tyrosine kinase activity responsible for increased cell proliferation, altered cell adhesion and inhibition of apoptosis. The inhibitors of tyrosine kinase represent an advance in the treatment of CML, because when acting as selective competitors and blockers of the cells bearing the BCR-ABL rearrangement, they lead to the possible hematological and cytogenetic remission. However, the use of these drugs requires the knowledge of several aspects related to the treatment, both by the health team and patients. It is fact the incorret use of medications can reduce their effectiveness, increase their toxicity and influence adherence. The present observational and transversal study had as objective to evaluate the conditions of use of tyrosine kinase inhibitors (ITQs) by CML carriers attended in HEMOAM and to evaluate the adherence to the drug therapy. Among 133 patients with CML , 63 were interviewed in the period from December 2015 to April 2016, with a mean age of 51.5 years, of which 60% were men and 52.4%, with an income of between 2 and 3 minimum wages. Regarding knowledge about aspects related to the use of ITQ, 95.2% were taking it at the right time, 93.7% did not use other medications concomitantly, 63.5% kept it in a suitable place. Approximately 97% of patients received prior guidance from the physician on the use. The Morisky and Green test was used to estimate adherence to treatment and a 46% compliance was found. The results showed that patients had a good understanding of their disease and drug therapy, as well as adherence to the use of ITQs was regular and similar to that of other studies.

Key words: Chronic myeloid leucemia. Use of tyrosine kinase inhibitors. Adherence to treatment.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema mostrando a translocação entre os cromossomos 9 e 22, originando o cromossomo Filadelfia.....	12
Figura 2 – Mecanismo de ação do mesilato de imatinibe.....	15
Figura 3 - Distribuição segundo o uso de ITQs por parte dos pacientes portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM.....	30
Figura 4 - Distribuição segundo as reações adversas por uso de ITQs por parte dos pacientes portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM. ....	33
Figura 5 - Distribuição segundo o conhecimento sobre quem fornece os ITQs em uso pelos portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM.....	34
Figura 6 - Distribuição segundo o conhecimento da finalidade de tomar os ITQs ....	35
Figura 7 - Distribuição segundo o conhecimento quanto tempo iria tomar os ITQs . .....	35
Figura 8 - Distribuição segundo o conhecimento sobre o que acontece se não tomar os ITQs.....	36
Figura 9- Distribuição segundo o conhecimento do uso do que pode acontecer se usar inadequadamente os ITQs. ....	36
Figura 10 - Distribuição segundo a crença, da possibilidade, de poder interromper o uso dos ITQs.....	37

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos portadores de LMC segundo idade, gênero, estado civil, ocupação e procedência .....	28
Tabela 2 - Distribuição segundo os dados de trabalho e renda dos pacientes portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM .....	29
Tabela 3 - Distribuição segundo a dose diária de cada ITQs por parte dos pacientes portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM .....	30
Tabela 4 - Distribuição segundo o tempo de uso de ITQs por parte dos pacientes portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM .....	31
Tabela 5 - Distribuição segundo as características quanto a utilização de ITQs por parte dos pacientes portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM. ....	31
Tabela 6 - Distribuição segundo o momento de administração de ITQs em relação ao tipo utilizado por parte dos pacientes portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM.....	32
Tabela 7 - Distribuição segundo a classe terapêutica e avaliação se fazia uso concomitante com algum outro medicamento em pacientes portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM.....	33
Tabela 8 - Distribuição segundo a modificação no tratamento com ITQs dos pacientes portadores de LMC em tratamento na Fundação HEMOAM, Manaus-AM .....	37
Tabela 9 - Avaliação da adesão ao tratamento dos pacientes portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM.....	38
Tabela 10 - Impacto das variáveis sociodemográficas na adesão ao tratamento de ITQs dos pacientes portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM.....	38

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Teste de Morisky e Green .....	22
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

ABL	Abelson murine leukemia
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATP	Trifosfato de adenosina
BCR	Breakpoint Cluster Region
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CB	Crise blástica
FA	Fase acelerada
FC	Fase crônica
FDA	Food and Drug Administration
FHEMOAM	Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas
FISH	Hibridização in situ por Fluorescência
GIST	Tumores estromais gastrintestinais
INCA	Instituto Nacional do Câncer
INF-alfa	Interferon-alfa
IRIS	International Randomized Study of interferon and STI571
ITQs	Inibidores da tirosina quinase
LLA	Leucemia linfóide aguda
LMC	Leucemia mieloide crônica
MI	Mesilato de imatinibe
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMS	Organização Mundial de Saúde
PDGFR	Receptor do fator derivado de plaquetas
Ph	Cromossomo Filadelfia
RAM	Reação adversa a medicamento
RCC	Resposta citogenética completa
RHC	Resposta hematológica completa
SUS	Sistema Único de Saúde
TMG	Teste de Morisky e Green

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
1.1 Leucemia Mieloide Crônica.....	11
1.2 Tratamento da LMC .....	13
1.2.1 Inibidores de tirosina quinase.....	14
1.3 Uso de medicamentos.....	17
1.3.1 Aspectos gerais .....	17
1.3.2 Reações adversas.....	19
1.3.3 Uso de antineoplásicos orais na oncohematologia.....	20
1.4 Adesão ao tratamento.....	21
<b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>23</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>24</b>
3.1 Geral .....	24
3.2 Específicos .....	24
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>25</b>
4.1 Tipo de estudo .....	25
4.2 População.....	25
4.2.1 População de referência .....	25
4.2.2 População de estudo.....	25
4.2.3 População participante.....	25
4.3 Coleta de dados.....	25
4.3.1 Instrumentos .....	25
4.3.2 Amostragem .....	26
4.3.3 Procedimentos de coleta de dados .....	26
4.4 Análise estatística.....	27
4.5 Aprovação pelo comitê de ética.....	27
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>28</b>
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>40</b>
<b>7. CONCLUSÕES .....</b>	<b>50</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>51</b>

**ANEXO A .....62**  
**ANEXO B .....63**  
**ANEXO C .....66**  
**ANEXO D .....67**  
**ANEXO E .....70**

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Leucemia Mieloide Crônica

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal, resultante de transformação oncogênica da célula tronco hematopoética, com consequente hiperplasia mieloide e/ou leucocitose, neutrofilia, basofilia e esplenomegalia (LORENZI, 1999; REBECCHI, 2003; ZAGO et al., 2014).

A LMC representa 14% de todas as leucemias e sua incidência mundial é de aproximadamente 1 a 2 casos para cada 100 mil habitantes. Existe uma frequência maior no sexo masculino, com razão 1,4:1 (ROHRBACHER & HASFORD, 2009; ZAGO et al., 2014). A mediana de idade do diagnóstico é entre a quinta e sexta década, com menos de 10% dos casos em pacientes com menos de 20 anos. Pesquisas brasileiras mostram que a mediana de idade no diagnóstico da LMC é, no mínimo, dez anos mais baixa que a encontrada na literatura internacional, com idade variando entre 40 e 46 anos (BORTOLHEIRO & CHIATTONE, 2008; DE CAMPOS et al., 2010). Mesmo existindo uma provável relação casual entre a LMC e a radiação ionizante, a maioria dos casos parece ser esporádica, não havendo fator predisponente (CORTES, 2004; BOLLMANN & GIGLIO, 2011).

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), a estimativa prevista de novas leucemias para 2016 foi de 10.070 casos, sendo 5.540 homens e 4.530 mulheres. Na região norte, a leucemia em homens é a sexta mais frequente e, para mulheres, a sétima. No Amazonas, a estimativa de incidência de leucemias para o ano de 2016 para homens foi de 3,9/100 mil e para mulheres, 2,87/100 mil (INCA, 2016). Nos Estados Unidos da América, a prevalência de LMC estimada em 2010 foi de 70.000 casos, em 2020 é de 112.000 casos e em 2050 é de 181.000 casos (HUANG et al., 2012). No Brasil, em 2012, foram registrados 81.001 procedimentos de quimioterapia de LMC do adulto, apontando para uma prevalência anual de cerca de 10.125 casos (CONITEC, 2015).

A LMC é caracterizada pela presença do cromossomo Filadelfia (Ph) (Figura 1) resultante de uma translocação recíproca e balanceada entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, t (9;22)(q34;q11), na qual parte do gene Abelson Murine Leukemia (ABL) no cromossomo 9 é transferida para o gene Breakpoint Cluster

Region (BCR) no cromossomo 22, e parte deste é transferida para o cromossomo 9 (HOFFBRAND et al., 2008; BOLLMANN & GIGLIO, 2011). O novo gene híbrido resultante BCR-ABL produz uma proteína de fusão citoplasmática de 210 kDa (p210), com atividade tirosina quinase excessiva, a qual, nas células leucêmicas, induz vias de transdução de sinais intracelulares que estimulam a proliferação celular, inibem a apoptose e a adesão celular (SAWYERS, 1999; OLIVEIRA et al., 2013; ZAGO et al., 2014).

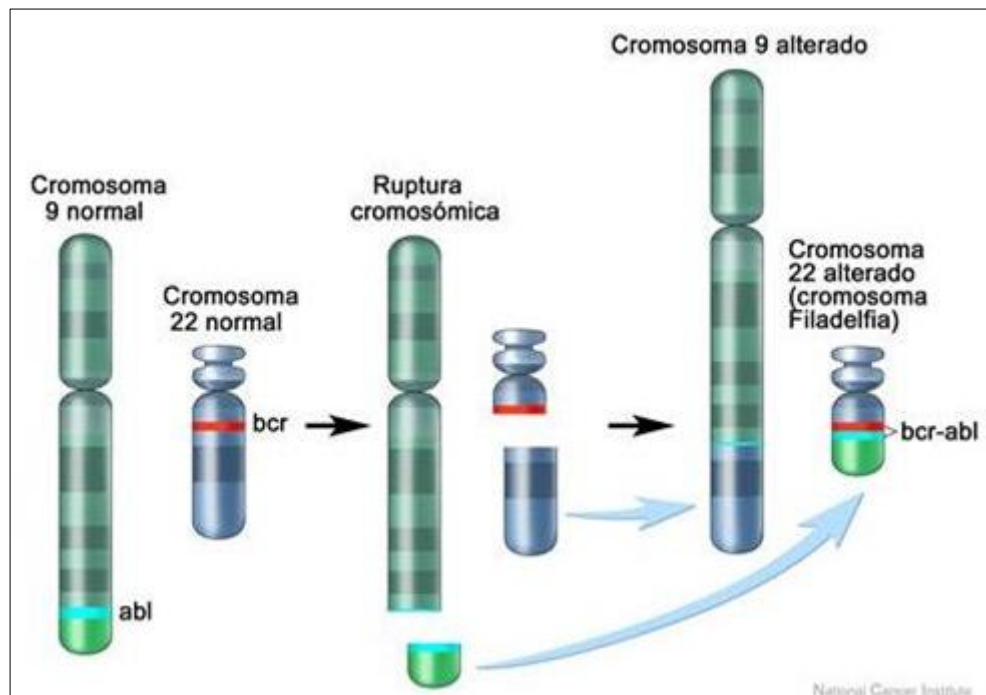


Figura 1 – Esquema mostrando a translocação entre os cromossomos 9 e 22, originando o cromossomo Filadelfia

FONTE: Adaptado de  
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CML/Patient/page1>

O cromossomo Ph está presente em mais de 90% dos pacientes com LMC e também pode ser encontrado em casos de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) (aproximadamente 25% dos adultos e 5% das crianças), sendo associados, neste caso, a uma evolução clínica agressiva e menor sobrevida (LORENZI, 1999; SAVAGE & ANTMAN, 2002).

A progressão clínica da LMC é caracterizada por uma fase crônica (FC), com duração de quatro a seis anos, seguida por uma fase acelerada (FA) de duração de alguns meses e, finalmente, progride para leucemia aguda ou crise blástica (CB) (DOBBIN & GADELHA, 2002; BORTOLHEIRO & CHIATTONE, 2008). A FA é mais agressiva, caracterizada por leucocitose, refratariedade a doses habituais de

quimioterápicos, basofilia e eosinofilia acentuadas, aumento dos blastos e promielócitos para evoluírem a CB, caracterizada pela presença de blastos (BERGANTINI et al., 2005; OLIVEIRA, 2007; BORTOLHEIRO & CHIATTONE, 2008).

Para estabelecer o diagnóstico laboratorial da LMC são utilizados como parâmetros: hemograma completo, mielograma, biópsia óssea, citogenética padrão, hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) e reação em cadeia polimerase (ALMEIDA et al., 2009).

## 1.2 Tratamento da LMC

A primeira tentativa de tratamento da “leucocitemia”, uma das denominações iniciais da LMC, foi com ferro e quinina não sendo obtido nenhum resultado. Em 1865, obteve-se a primeira resposta positiva no tratamento da LMC, utilizando-se o Arsênico em baixas doses, associado ao iodo e cloreto de potássio. Houve uma visível melhora no quadro clínico da paciente com controles da febre, da leucocitose, da esplenomegalia e a redução no grau de anemia (GEARY, 2000). Até a primeira metade do século 20, utilizou-se também da irradiação esplênica para alívio sintomático (DEININGER, 2008).

Em 1959, foi introduzindo para o uso clínico o agente paliativo citostático Bussulfano, uma droga de administração oral, eficaz no controle dos parâmetros hematológicos, mas com reações adversas graves. Devido a estas reações que incluem: mielossupressão prologanda, fibrose pulmonar, mielofibrose e endomiocardiofibrose; e a sua ação negativa nos resultados obtidos posteriormente a transplante, esse medicamento não é mais utilizado no tratamento de pacientes com LMC (CANÇADO, 2006).

Em 1972, a hidroxiureia foi introduzida no tratamento da LMC; é um agente citostático paliativo, que inibe a síntese de DNA, levando ao controle da proliferação celular. Em alguns casos, pode ocorrer resposta hematológica, contudo a resposta citogenética é incomum. A hidroxiureia é bem tolerada e possui poucos efeitos colaterais (LORENZI, 1999; BERGANTINI et al., 2005; LEE, 2008).

A introdução do interferon-alfa (INF-ALFA) no tratamento da LMC, 1980, modificou significativamente o prognóstico, tendo em vista ter sido a primeira droga que demonstrou capacidade de induzir respostas citogenéticas significativas, mesmo

com um mecanismo de ação desconhecido (LEE, 2008). A resposta ao INF-ALFA depende da fase da doença, tendo melhores resultados nos estágios iniciais. Ele também tem uma ampla variedade de efeitos terapêuticos que reduzem a probabilidade de resistência ou recaída, principalmente quando combinados com hidroxiureia e/ou baixas doses de citarabina (TALPAZ et al., 2013). Contudo, a maior toxicidade hematológica relacionada ao uso do INF-ALFA sozinho ou em combinação tornaram rara sua utilização, após o surgimento dos inibidores de tirosina quinase (ZAGO et al., 2014).

### 1.2.1 Inibidores de tirosina quinase

Atualmente, as drogas mais utilizadas no tratamento da LMC são os inibidores de tirosina quinase (ITQs) e que representam importante avanço no tratamento, ao possibilitar ao paciente uma sobrevida praticamente semelhante à população em geral (CORTES & KANTAIJIAN, 2012). São cinco os fármacos ITQs: mesilato de imatinibe (Glivec), dasatinibe (Sprycel), nilotinibe (Tasigna), bosutinibe (Bosulif) e ponatinibe (Iclesig) (MAURO, 2014; CANCER.NET, 2015). Entretanto, nem todos os ITQs estão disponíveis, em todo mundo; e alguns são aprovados somente para tratamento de segunda linha, devido a seus altos preços (BACCARANI et al., 2014).

O mesilato de imatinibe (MI) foi a primeira terapia alvo aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) para tratamento da LMC, com a capacidade de inibir especificamente a tirosina quinase BCR-ABL (STONE, 2004). Ele também inibe outras proteínas de sinalização, incluindo o receptor do fator derivado de plaquetas (PDGFR) e o receptor do fator stem-cell (c-kit) (GUILHOT, 2004). O MI além de ser o tratamento inicial de escolha nos pacientes com LMC Ph (+), também é indicado para pacientes LLA Ph (+) e para tratamento de pacientes adultos com tumores estromais gastrointestinais (GIST) (ZAGO et al., 2014; NOVARTIS, 2015).

O MI age como inibidor competitivo do ATP (trifosfato de adenosina), inibindo a capacidade do BCR-ABL de transferir fosfato para proteína substrato, e, como consequência, inibe as vias de transdução de sinais, além de inibir a proliferação e induzir à morte celular por apoptose (SAVAGE & ANTMAN, 2002; SCHIFFER, 2007) (Figura 2). Em relação a sua farmacocinética, a biodisponibilidade do MI é de 98%,

meia vida biológica de 18h e 81% do fármaco metabolizado é eliminado nas fezes (68% da dose) e urina (13% da dose) (Bonassa & Gato,2012; Norvatis,2015).

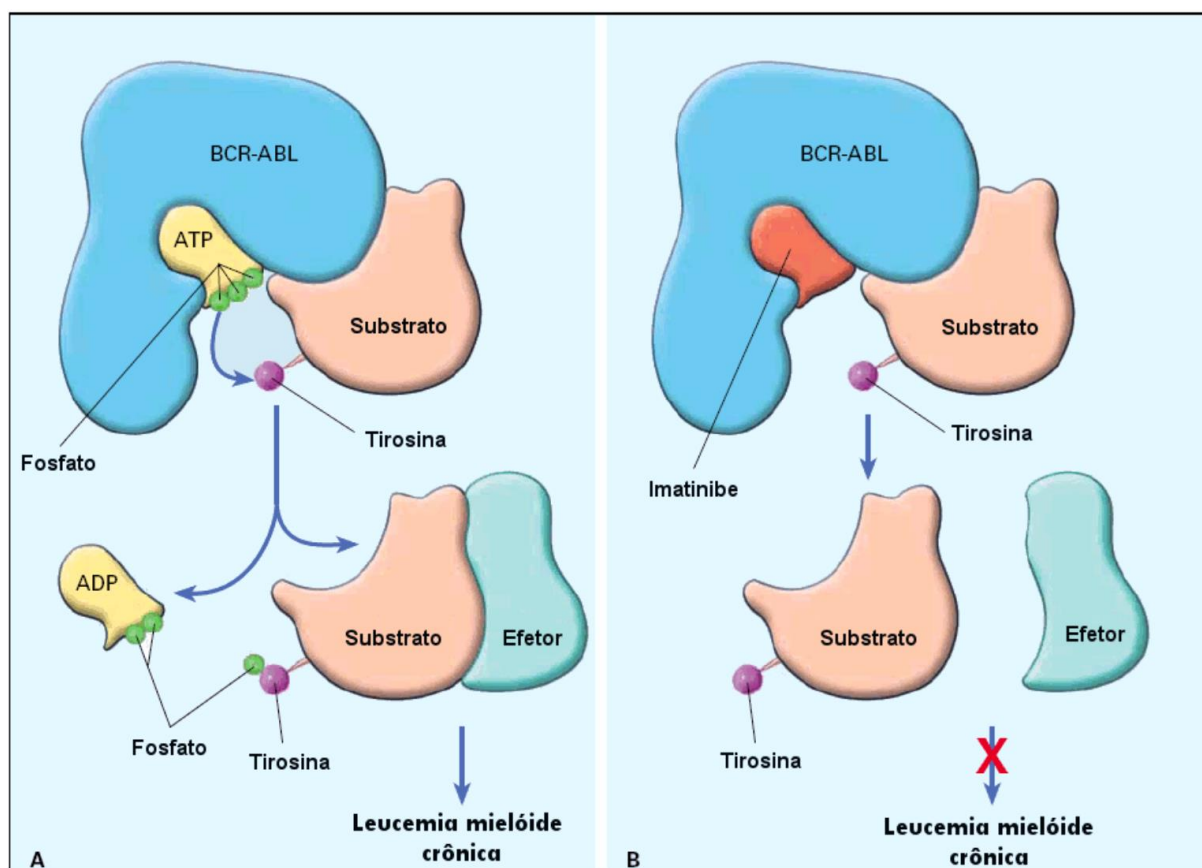


Figura 2 – Mecanismo de ação da proteína BCR-ABL(A) e ação de inibição pelo mesilato de imatinibe(B).

FONTE: Adaptado de Savage & Antman (2002)

A descoberta do MI representou uma evolução no tratamento da LMC. O estudo IRIS (International Randomized Study of interferons and STI571) comparou o uso do MI (anteriormente STI571) com o INF-ALFA associado a citarabina em baixas doses, e o imatinibe apresentou evidente superioridade com taxa de resposta hematológica completa (RHC) de 98%, de resposta citogenética completa (RCC) de 87% e resposta molecular maior em 50% dos casos com RCC, o que significa uma sobrevida livre de progressão da doença (HUGHES et al., 2003; DRUKER, 2006).

De acordo com Almeida et al. (2009), o processo de avaliação do tratamento da LMC é realizado através dos resultados das respostas hematológica, citogenética e molecular. A resposta hematológica completa é caracterizada pelo

desaparecimento dos sintomas, da esplenomegalia e normalização do hemograma. A resposta citogenética é graduada de acordo com o percentual de células Ph – positivas residuais, sendo completa (ausência de células Ph +), parcial (Ph presente em 1% a 35% das células), menor (Ph presente em 66% a 95% das células), ou sem resposta (Ph presente em mais de 95% das células); e resposta molecular que corresponde a quantificação do número de transcritos de BCR-ABL, sendo definida como resposta completa a diminuição dos transcritos em três escalas logarítmicas (CHAUFFAILLE, 2009; BOLLMANN & GIGLIO, 2011).

Alguns pacientes com LMC, principalmente em fases mais avançadas, apresentam intolerância ou resistências primária ou secundária ao imatinibe. Na resistência primária há a incapacidade de se alcançar uma resposta, após o início do tratamento e na secundária ocorre a progressão da doença e a perda da resposta terapêutica (JABBOUR et al., 2011). A resistência é atribuída a vários mecanismos como a amplificação do oncogene BCR-ABL, a baixa absorção do MI, ou, mais frequentemente, a mutações pontuais no BCR-ABL (HAOULA et al., 2011). Após identificações destas alterações foram desenvolvidos ITQs de segunda geração: nilotinibe, dasatinibe e busotinibe (EIRING et al., 2011). Atualmente, o ITQ de terceira geração ponatinibe, é a droga de escolha em casos da mutação T315I (BACCARANI et al., 2014).

Em 2006, o FDA aprovou o dasatinibe para o tratamento de adultos com LMC nas fases crônica, acelerada ou blástica mieloide, resistentes ou intolerantes ao imatinibe e também adultos LLA Ph (+) resistente ao tratamento prévio (AGUILERA & TSIMBERIDOU, 2009). O Dasatinibe é um fármaco inibidor de múltiplos alvos, apresentando a capacidade de inibir aproximadamente 15 alvos dentro da molécula BCR-ABL, e a maioria das formas mutadas, com exceção da T315I. Além de agir sobre o domínio da ABL quinase, o dasatinibe inibe também as quinases das famílias Src e Lyn. Diferente do imatinibe, o dasatinibe inibe as formas ativas e inativas da molécula de BCR-ABL, resultando em uma atividade inibitória em 100 a 300 vezes mais potente (DELAMAIN & CONCHON, 2008; SOUZA, 2008; SERPA et al., 2010; BOLLMAN & GIGLIO, 2011). Quanto a farmacocinética, as concentrações plasmáticas máximas do dasatinibe são observadas entre meia e seis horas, após a administração oral. A meia-vida de eliminação é de três a cinco horas. A excreção ocorre principalmente através das fezes (Bonassa & Gato, 2012).

O nilotinibe é outro ITQ que tem como alvo inibir BCR-ABL, além de inibir também PDGFR, c-kit e a maioria das formas mutadas do ABL, exceto à mutação T315I. Aprovado pelo FDA ,em 2007, foi indicado para tratar pacientes com LMC Ph (+) em fases crônicas ou aceleradas que tiveram intolerância ou resistência ao imatinibe (JABBOUR et al., 2011). Em estudos in vitro, o nilotinibe apresentou uma potência inibitória 20 vezes maior do que o imatinibe (CHAUFFAILLE, 2009; SAGLIO & FAVA, 2009; BOLLMANN & GIGLIO, 2011).Em relação a farmacocinética, os picos de concentração do nilotinibe são atingidos três horas após a administração, com absorção aproximadamente 30%. Observa-se aumento na disponibilidade de 82% quando administrado 30 minutos após uma refeição rica em gordura. A meia-vida é de 15 a 17h. A excreção é feita pelas fezes (93%, 69% como fármaco inalterado) (Bonassa & Gato, 2012).

Em 2012, foram aprovados dois novos ITQs o bosutinibe e o ponatinibe. O bosutinibe é um inibidor, competitivo dual da tirosina quinase SRC e ABL, sem atividade inibitória no PDGFR ou c-KIT. Ele é 30 vezes mais potente do que o imatinibe (BOLLMANN & GIGLIO, 2011; KANTARJIAN et al., 2014). O ponatinibe é um ITQ com ação em múltiplos alvos no BCR-ABL, com capacidade de suprimir clones mutantes do BCR-ABL, inclusive a mutação T315I (ZAGO et al., 2014).

### **1.3 Uso de medicamentos**

#### **1.3.1 Aspectos gerais**

A análise da segurança de medicamentos é um dos instrumentos disponíveis aos sistemas de saúde que ajudam significativamente para a otimização da farmacoterapia e do seu uso racional. Este, por sua vez, compreende a seleção de medicamentos que atendam não só aos critérios de segurança, mas também de qualidade e efetividade e pela realização do seguimento farmacoterapêutico, cuja finalidade é identificar e prevenir os resultados negativos associados ao tratamento medicamentoso. Além disso, é necessária a participação de profissional especializado para fornecer informações aos pacientes sobre peculiaridades do tratamento, condições de armazenamento dos medicamentos e formas de descarte dos mesmos (MASTROIANNI & VARALLO, 2013).

A portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998, sobre a política nacional de medicamentos, refere-se a necessidade de orientação aos pacientes sobre os riscos de automedicação, do abandono ou do não cumprimento de farmacoterapia.

No campo de atuação do Sistema Único de Saúde (SUS), a lei orgânica de saúde nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, menciona sobre a necessidade de avaliação das tecnologias em saúde, incluindo medicamentos, por meio de estudos farmacoepidemiológicos.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 50% de todos os medicamentos prescritos são dispensados ou utilizados inadequadamente, e em torno de 15 a 20% dos orçamentos dos hospitais são gastos para lidar com as complicações causadas pelo mau uso dos medicamentos (WHO, 2012). O uso inadequado de medicamentos pode ter como consequências interações medicamentosas, as quais apresentam percentual de incidência variável, sendo dependente do número de fármacos utilizados, bem como de outras interações com alimentos ou até mesmo plantas medicinais (NICOLLETI, 2007). Outros problemas relacionados aos medicamentos são: reações adversas, desvios de qualidade, erros de medicação, abuso e uso incorreto (ANVISA, 2010).

Cunha et al. (2002) avaliaram o uso de medicamentos na rede pública municipal de saúde de Campo Grande/MS. Foi realizada a coleta de dados em 12 unidades de saúde, analisados 1.480 prescrições, acompanhadas 1.456 consultas e 1.498 dispensações e realizadas 735 entrevistas. O principal resultado mostrou que só 56,7% dos usuários faziam o uso correto de medicamentos. Em outro estudo, em um município de Pernambuco, Bezerra et al. (2009), fizeram a avaliação do tratamento medicamentoso de 50 pacientes hipertensos e/ou diabéticos. Os resultados obtidos, em relação aos medicamentos prescritos, demonstraram que apenas 10% compreendiam o intervalo de uso, 14% mencionaram dificuldade em tomar e 50% esqueciam de tomar. Ademais, a maioria não dispunha de informações sobre a doença.

Vinholes e colaboradores (2009) identificaram, em uma pesquisa sobre a percepção do uso de medicamentos, que as principais dúvidas dos pacientes estavam relacionadas com a interpretação da posologia, ao reconhecimento das reações adversas e às interações de medicamentos com alimentos. Além disso, chamou atenção a falta de conscientização da importância da adesão terapêutica. No estudo de Silva et al. (2013), no acompanhamento farmacoterapêutico em

pacientes com dislipidemia em uso de sinvastatina, o problema mais frequente identificado foi em relação à administração incorreta (31,25%).

### 1.3.2 Reações adversas

A ocorrência de reação adversa a medicamento (RAM) constitui um risco inerente ao próprio uso do fármaco. Segundo a OMS, reação adversa a medicamento é definida como “um efeito nocivo, indesejável e que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para a profilaxia, diagnóstico, tratamento de morbidades ou para a modificação da função fisiológica” (ALZENSTEIN & TOMASSI 2011; ROMEU et al., 2011).

Para minimizar a dificuldade de identificar as RAMs e diferenciá-las dos mecanismos fisiológicos e patológicos das doenças, alguns critérios podem ser observados: confirmar se o paciente utilizou o medicamento prescrito e na dose recomendada; perguntar se a RAM suspeita ocorreu após a administração do medicamento; determinar se o intervalo de tempo entre o início do tratamento com o medicamento e o início da reação é aceitável; investigar o que ocorreu com a suspeita de RAM após a descontinuidade do uso do medicamento; avaliar as causas alternativas que poderiam explicar a reação; verificar a existência de reações previamente descritas sobre essa reação (OMS, 2005).

Os principais fatores que podem influenciar na possibilidade de RAMs são: idade, sendo a maior susceptibilidade em neonatos e idosos (MAGALHÃES & CARVALHO, 2001); uso de vários medicamentos concomitantemente; doenças intercorrentes renais, hepáticas e cardíacas (MENON et al., 2005); gênero feminino e, alergia a fármacos (LEE, 2009). Medicamentos antineoplásicos são uma das classes mais frequentemente envolvidas na ocorrência de reações adversas, principalmente graves. No entanto, são poucos os dados epidemiológicos disponíveis sobre a evitabilidade de RAM em medicamentos oncológicos administrados em ambulatorios (EGRON et al., 2015).

O imatinibe é um ITQ geralmente bem tolerado, sendo as reações mais comuns de graus leve a moderado e geralmente, bem controláveis sem redução da dose ou descontinuação da terapêutica. Aquelas que ocorrem mais frequentemente são reações gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreias), edemas, câimbras e rash (DEININGER & DRUKER, 2003; GUILHOT, 2004).

Quanto ao dasatinibe, as principais reações são: náuseas, dor abdominal, vômito e diarreia. O nilotinibe, por sua vez, dentre os seus principais efeitos colaterais: rash cutâneo, náuseas e prurido. Embora as reações adversas aos ITQs de segunda geração nilotinibe e dasatinibe sejam leves a moderadas, medicamentos que interagem com isoenzimas do citocromo P450 devem ser usados com cautela devido ao risco de causar toxicidade. Alguns estudos sugerem também que eventos adversos graves (como por exemplo, derrame pleural) ao uso dos ITQs nilotinibe e dasatinibe, acometem preferencialmente pacientes que têm fatores preexistentes ou que já sofrem de certas comorbidades (DELAMAIN & CONCHON, 2008; VALENT, 2011; ZAGO et al., 2014).

Dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) mostraram a notificação de 38.730 casos de eventos adversos a medicamentos, entre 2006 e 2014 (ANVISA, 2015).

### 1.3.3 Uso de antineoplásicos orais na oncohematologia

Ao longo dos últimos 10 - 30 anos, o desenvolvimento de novas drogas, para tratar os pacientes com câncer com efeitos menos agressivos e com mecanismo de ação mais específico, fez surgir terapias com antineoplásicos orais mais bem toleráveis e de fácil utilização, de forma a proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente. Contudo, a variação de absorção dos medicamentos, a necessidade de adesão ao tratamento, o manejo das reações adversas e o alto custo dos medicamentos são desvantagens que merecem adequada atenção a fim de evitar possíveis interrupções no tratamento (MARQUES & PIERIN, 2008; WIDMER et al., 2014).

Muitas destas terapias para o câncer têm apresentação oral. De fato, o estudo de Liu e colaboradores (1997), com 103 pacientes, identificou que 90% destes preferiam a quimioterapia oral, e entre os motivos estavam a conveniência (57%), dificuldade de acesso venoso (55%) e maior controle sobre a administração da quimioterapia.

O desafio em doenças crônicas, como LMC, é garantir a adesão ao tratamento medicamentoso com drogas orais. Um conjunto de fatores (incluindo clínico, psicológico e comportamental) influencia na adesão a essa terapia, além

disso, os profissionais de saúde podem ter um papel importante na promoção da elaboração de estratégias de adesão (GATER et al., 2012).

#### **1.4 Adesão ao tratamento**

A exposição significativa a uma grande quantidade de medicamentos, os problemas decorrentes da falta de cumprimento ao tratamento e a má compreensão dos tratamentos fizeram com que o uso de medicamentos seja como um problema de saúde pública. Assim, a conscientização dos usuários sobre o uso de medicamentos poderia reduzir o número de erros relacionados a estes e contribuir para o incentivo do seu uso racional (SOLER et al., 2015).

Segundo a OMS, a adesão a um tratamento de longa duração é conceituada como “a capacidade que o paciente possui de se adaptar a novas rotinas que incluem tomada de medicação, adequação da dieta e/ou mudanças no estilo de vida” (SABATE, 2003).

Os métodos de avaliação propostos para avaliar a adesão ao tratamento podem ser diretos (dosagens de drogas ou metabólitos, dosagem de um marcador no sangue) ou indiretos (questionários, diários do paciente, contagem de comprimidos, monitorização eletrônica da medicação e avaliação da resposta clínica). As desvantagens dos métodos diretos são: o custo elevado, avaliação restrita só ao uso recente de medicamentos e interpretação complexa. As desvantagens aos métodos indiretos podem ser: baixa sensibilidade e possibilidade de superestimar a adesão (OSTERBERG & BLASCHKE, 2005; FREITAS et al., 2015).

Dentre os métodos indiretos da avaliação da adesão, o autorrelato pode ser considerado um dos mais simples e mais fácil aplicação; diários, questionários e entrevistas também são exemplos (FARMER, 1999). Um método de avaliação muito utilizado é o teste indireto de Morisky e Green (TMG), conforme mostra Quadro 1, que utiliza questões padronizadas sobre os motivos que podem dificultar o tratamento. Ele foi desenvolvido para medir a adesão ao tratamento de 290 pacientes hipertensos. É um teste que se fundamenta na teoria que o uso inadequado de medicamentos pode estar relacionado ao esquecimento, descuido, a interrupção quando se sente bem ou mal ((MORISKY et al., 1986). O teste

originalmente escrito na língua inglesa, foi traduzido para a língua portuguesa por dois professores de língua inglesa (STRELEC, 2000).

Para cada critério, considera-se pontuação de um ponto para resposta “não” ou nenhum ponto caso a resposta seja “sim”. Caso alcance a pontuação máxima de 4 pontos o paciente é considerado aderente ao tratamento; e se a pontuação for igual ou menor a 3 pontos é considerado não aderente ao tratamento (MORISKY et al., 1986).

Quadro 1 – Teste de Morisky e Green

Questionário
1. Você, alguma vez, se esquece de tomar seu medicamento?
2. Você, às vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar o seu medicamento?
3. Quando você se sente bem, algumas vezes, deixa de tomar seu medicamento?
4. Quando você se sente mal, às vezes, você deixa de tomar o seu medicamento?

Na LMC, a adesão é fundamental para o sucesso do tratamento à base de ITQs. Alguns estudos já mostraram que a não adesão ao tratamento por portadores de LMC é um terço ou mais, e 100% de adesão é algo raro. Dentre os fatores que podem influenciar na não adesão, tem-se: a dose, toxicidade, o tempo entre o diagnóstico até a prescrição e o número de medicamentos tomados concomitantemente. Além disso, evidências sugerem que a adesão reduzida ao ITQs está associada à redução da eficácia e ao aumento dos custos de saúde (JABBOUR et al., 2012).

## **2. JUSTIFICATIVA**

Considerando a importância dos inibidores de tirosina quinase no tratamento da LMC, o impacto do uso inadequado destes medicamentos na eficácia e na segurança do tratamento e a ausência de dados sobre o uso destes pela população atendida na FHEMOAM, a caracterização do uso destes medicamentos no nosso estado pode fornecer subsídios para os gestores de saúde e para otimização do tratamento da LMC no Amazonas.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Analisar as condições do uso de medicamentos inibidores de tirosina quinase por portadores de LMC.

#### **3.2 Específicos**

- Descrever as variáveis sócio-demográficas como idade, sexo, estado civil, ocupação e renda familiar dos pacientes em uso de ITQs;
- Caracterizar as variáveis relacionadas ao tratamento medicamentoso, a forma de uso, reações adversas, interações e compreensão quanto a outros aspectos do seu tratamento;
- Estimar a taxa de adesão dos pacientes ao tratamento medicamentoso com ITQs.

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo observacional, transversal.

### **4.2 População**

#### **4.2.1 População de referência**

Portadores de LMC.

#### **4.2.2 População de estudo**

Portadores de LMC atendidos na Fundação hospitalar de hematologia e hemoterapia do Amazonas (FHMOAM). Esta instituição acompanha portadores de doenças hematológicas benignas e malignas do sangue, com média mensal de 1.400 atendimentos.

#### **4.2.3 População participante**

Foi constituída por pacientes com consultas agendadas no ambulatório da FHMOAM que atendiam aos seguintes critérios de inclusão:

- ter diagnóstico de leucemia mieloide crônica;
- ter idade igual ou superior a 18 anos;
- estar em tratamento, há mais de um mês, com um dos inibidores de tirosina quinase: imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe;
- assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, de concordância de participação no estudo.

### **4.3 Coleta de dados**

#### **4.3.1 Instrumentos**

- Questionário de identificação do paciente (conforme Anexo A), usado para a obtenção de informações do perfil socioeconômico e demográfico: data de nascimento, escolaridade, estado civil, ocupação, renda familiar, procedência;

- Questionário de avaliação da terapia medicamentosa ao uso de ITQs (Anexo B), adaptado pelos questionários utilizados nos estudos de Dewulf (2005) sobre a adesão medicamentosa e de Volpe (2007) sobre o uso de medicamentos. As questões referentes ao conhecimento geral e específico sobre os ITQs foram: tempo de uso; se recebeu orientação quanto ao uso; se apresentou reações adversas; momento de administração; líquido de ingestão e quantidade; utilização de outros medicamentos; fornecedor do medicamento; a finalidade; e, por quanto tempo iria tomar; se já parou de tomar e se sabe o que acontece caso pare; se o médico já substituiu o medicamento e por qual motivo; se tem dificuldade de receber o medicamento na FHEMOAM; se já fez uso de chás e/ou simpatias em substituição ao seu medicamento; e o local onde armazena o medicamento.

- Teste de Morisk e Green (1986), um questionário (Anexo C) de avaliação de adesão, com quatro perguntas de fácil entendimento e cujas respostas eram “sim” ou “não”. Cada resposta “não” era equivalente a um ponto, sendo considerado aderente ao tratamento o paciente que obtivesse 4 pontos e não aderente, quando obtivesse igual ou menos do que 3 pontos.

#### 4.3.2 Amostragem

Foi utilizada uma amostragem por conveniência, não probabilística, na qual a probabilidade de um indivíduo ser incluído é desconhecida (PAGANO & GAUVREAU, 2006). Vários estudos sobre medicamentos já utilizaram este tipo de amostragem, podemos citar o de Vitor et al. (2008) e o de Chin et al. (2012).

Desta forma, a amostra contou com 63 portadores de LMC, que atenderam aos critérios e aceitaram a participar da pesquisa. Esses estavam com suas consultas agendadas no ambulatório da FHEMOAM, às segundas e quartas-feiras, no período da manhã, quando as entrevistas eram realizadas.

#### 4.3.3 Procedimentos de coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no período de dezembro de 2015 a abril de 2016. Os portadores de LMC, atendidos na FHEMOAM, foram convidados a participarem da pesquisa enquanto aguardavam a consulta médica no ambulatório. Explicava-se quanto aos objetivos do estudo e, nos casos de aceitação, era entregue o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para ser lido e

assinado. Caso o paciente tivesse dificuldade pra ler, a própria pesquisadora fazia a leitura.

No próprio ambulatório, as entrevistas eram realizadas, enquanto os pacientes aguardavam o atendimento. Cada questionário era lido e preenchido pela própria pesquisadora, de acordo com cada resposta fornecida pelo paciente. Todas as entrevistas foram realizadas pela pesquisadora e tinham duração média de 15 a 20 minutos.

#### **4.4 Análise estatística**

Os dados foram apresentados por meio de figuras e tabelas, onde se calculou as frequências absolutas simples e relativas para os dados categóricos. No cruzamento das variáveis ainda foi aplicado o teste do qui-quadrado com correção de *Yates*, sendo que na impossibilidade de aplicar do teste de *Yates* em tabelas 2x2, optou-se por utilizar o teste exato de *Fisher* (VIEIRA, 2004).

O software utilizado na análise dos dados foi o programa Epi Info versão 7.2 para *Windows*, que é distribuído gratuitamente pelo Centro de Controle de Doenças Norte-americano (CDC). O nível de significância fixado para aplicação dos testes estatísticos foi de 5%.

#### **4.5 Aprovação pelo comitê de ética**

O projeto foi submetido em 1º de outubro de 2015 e aprovado em 10 de dezembro de 2015 pelo Comitê de ética da FHEMOAM, sob o nº do CAAE 48313015.3.000.0009 (Anexo E).

Todos os pacientes entrevistados assinaram o TCLE (Anexo D), elaborado em linguagem compreensível e com informações importantes referentes ao projeto.

## 5. RESULTADOS

Entre 133 portadores de LMC em uso de um dos ITQs, 63 foram entrevistados. De acordo com a Tabela 1, observa-se a distribuição dos portadores de LMC, segundo idade, gênero, estado civil, ocupação e procedência.

Tabela 1 – Distribuição segundo os dados sociodemográficos dos pacientes portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM

<b>Variáveis (n = 63)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Idade</b>		
20 – 40	20	31,7
41 – 59	21	33,3
≥ 60	22	35,0
<b>Gênero</b>		
Feminino	25	39,7
Masculino	38	60,3
<b>Escolaridade</b>		
Não alfabetizado	2	3,2
Sabe ler e escrever	1	1,6
Ensino fundamental incompleto	18	28,6
Ensino fundamental completo	9	14,3
Ensino médio incompleto	2	3,2
Ensino médio completo	26	41,3
Superior incompleto	2	3,2
Superior completo	3	4,8
<b>Estado civil</b>		
Solteiro	19	30,2
Casado	18	28,6
União consensual	18	28,5
Viúvo	6	9,5
Separado	2	3,2
<b>Procedência</b>		
Manaus	47	74,6
Interior do Estado do Amazonas	16	25,4

As idades dos pacientes variaram entre 21 e 85 anos, com média de 51,5 anos, sendo a faixa etária com maior distribuição a de maiores de 60 anos, com 22 (35%) participantes; 38 (60%) eram homens.

Quanto à procedência, 47 (75%) eram de Manaus. Em relação à ocupação, 18 (28,6 %) com vínculo empregatício e, 11 (17,5%) autônomos.

Na tabela 2 são apresentados dados de natureza socioeconômica da população do estudo

Tabela 2 - Distribuição segundo os dados de trabalho e renda dos pacientes portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM.

<b>Variáveis (n = 63)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Ocupação</b>		
Com vínculo empregatício	18	28,6
Aposentado	16	25,4
Do lar	14	22,2
Autônomo	11	17,5
Desempregado	4	6,3
<b>Renda familiar em salários</b>		
< 1	3	4,8
1	26	41,2
2 – 3	33	52,4
4 – 5	1	1,6

A maioria dos pacientes 26 (41,3%) apresentava ensino médio completo. Quanto à renda familiar, 33 (52,4%) recebiam de 2 a 3 salários mínimos.

Quanto ao uso de ITQs, 41 (65%) dos portadores de LMC utilizavam Imatinibe, 11 (17,5%) nilotinibe e 11 (17,5%) dasatinibe, conforme demonstrado na figura 3.

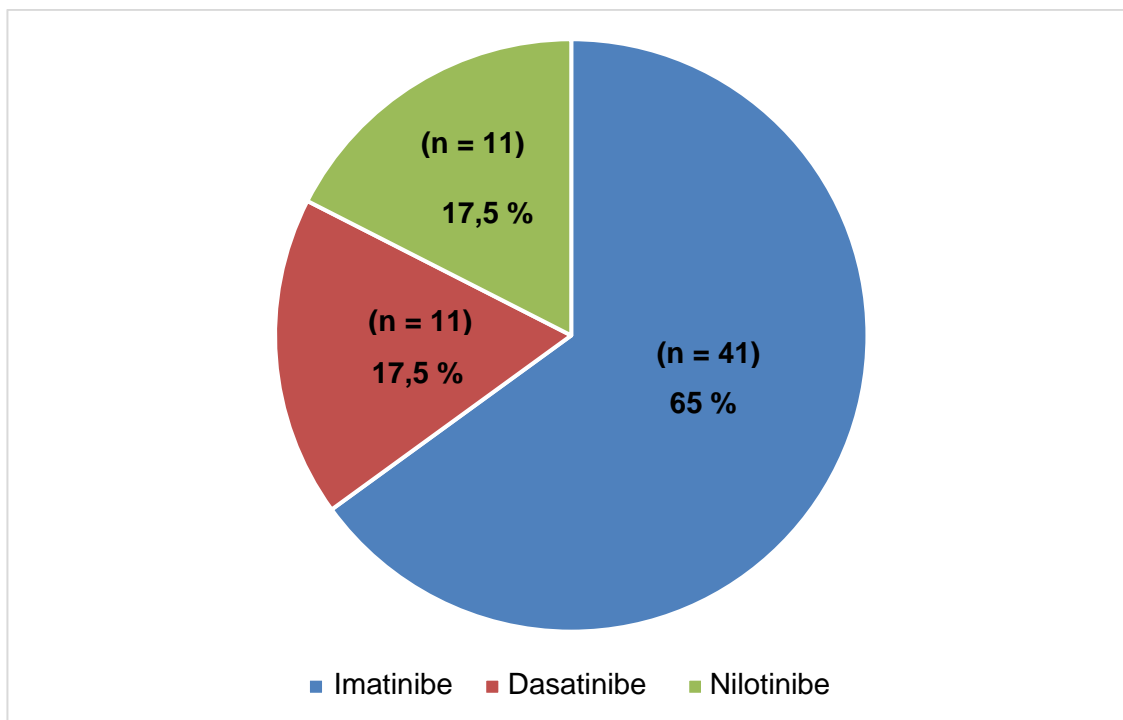


Figura 3 - Distribuição segundo o uso de ITQs por parte dos pacientes portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM

A Tabela 3 mostra a dose diária tomada de cada ITQs dos portadores de LMC.

Tabela 3 - Distribuição segundo a dose diária de cada ITQs por parte dos pacientes portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM.

ITQs	n	%
Imatinibe 400 mg/dia	40	63,1
Imatinibe 600 mg/dia	1	1,6
Dasatinibe 100 mg/dia	10	15,9
Dasatinibe 140 mg/dia	1	1,6
Nilotinibe 400 mg/dia	1	1,6
Nilotinibe 800 mg/dia	10	15,9
Total	63	100,0

A distribuição dos portadores de LMC segundo tempo de utilização de ITQs, pode ser observada na Tabela 4.

Tabela 4 – Distribuição segundo o tempo de uso de ITQs por parte dos pacientes portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM.

<b>Tempo de uso de ITQs</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
≥ 3 meses e ≤ 1 ano	16	25,4
> 1 ano e ≤ 3 anos	21	33,3
> 3 anos e ≤ 5 anos	11	17,5
> 5 anos	15	23,8
<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>100,0</b>

Na Tabela 5 são demonstrados dados relativos à forma de utilização dos ITQs por portadores de LMC.

Tabela 5 - Distribuição segundo as características quanto a utilização de ITQs por parte dos pacientes portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM.

<b>Variáveis (n = 63)</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b>Líquido utilizado para uso do medicamento</b>		
Água	57	90,5
Suco	6	9,5
<b>Quantidade de líquido utilizada para ingestão (copo de 180 mL)</b>		
Menos de um copo	26	41,3
Um copo	33	52,4
Mais de um copo	4	6,3
<b>Recebeu orientação prévia?</b>		
Sim (médico)	61	96,8
Sim (farmacêutico)	1	1,6
Não	1	1,6
<b>Relatou reações adversas?</b>		
Sim	47	75
Não	16	25
<b>Local de armazenamento</b>		
Adequado	40	63,5
Inadequado	23	36,5
<b>Momento de administração</b>		
Antes das refeições	7	11,1
Depois das refeições	51	81

Jejum	5	7,9
<b>Relatou dificuldade logística para retirada dos ITQs?</b>		
Sim	27	43
Não	36	57

Entre os locais mais mencionados, foram considerados adequados: bolsa, caixa, mala, guarda-roupa e cômoda. Considerados inadequados: cozinha, banheiro e em cima da TV.

Dentre os pacientes que utilizaram ITQs, 33 (70,2%) relataram reações adversas ao imatinibe; 7 (14,9%) ao dasatinibe e 7 (14,9%) direcionadas ao nilotinibe.

Em relação às informações prévias dadas quanto ao uso dos ITQs, 62 (98,4%) dos pacientes receberam, sendo fornecidas em sua maioria 61 (96,8%) pelo próprio médico do paciente. Chamou atenção que apenas 1% dos pacientes recebeu orientação prévia do farmacêutico.

Em relação ao momento de administração, 60 (95,2%) seguiam o que era especificado na bula do ITQ.

A Tabela 6 demonstra dados relativos aos momentos de uso dos medicamentos ITQs.

Tabela 6 - Distribuição segundo o momento de administração de ITQs em relação ao tipo utilizado por parte dos pacientes portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM.

<b>Momento de administração</b>	<b>Medicamento</b>					
	Imatinibe		Dasatinibe		Nilotinibe	
	n	%	n	%	n	%
Antes das refeições	1	2,4	1	9,1	5	45,5
Depois das refeições	37	90,3	8	72,7	6	54,5
Jejum	3	7,3	2	18,2	-	-
Total	41	100,0	11	100,0	11	

No que diz respeito às reações adversas aos ITQs, as mais pronunciadas pelos portadores de LMC podem ser observadas conforme a figura 4.

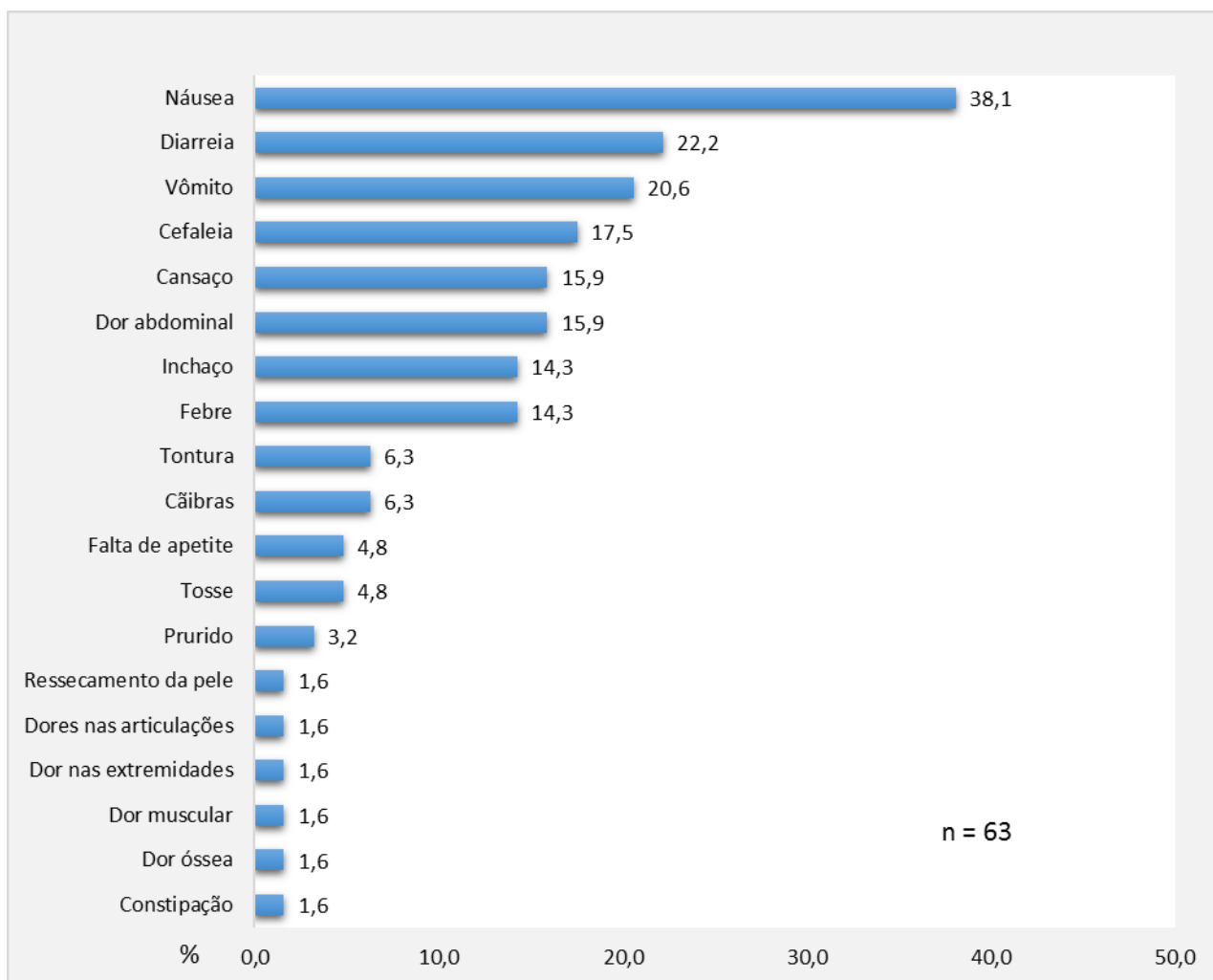


Figura 4 - Distribuição segundo as reações adversas por uso de ITQs por parte dos pacientes portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM.

Quanto ao uso de outros medicamentos pelos pacientes portadores de LMC com uso de ITQs, as principais classes terapêuticas encontradas estão representadas na Tabela 7.

Tabela 7 - Distribuição segundo a classe terapêutica e avaliação se fazia uso concomitante com algum outro medicamento em pacientes portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM.

Classe terapêutica	n	%
Analgésico	16	25,4
Anti-hipertensivo	15	23,8
Antiácidos	10	15,9
Anti-inflamatório	8	12,7
Antidiabético oral	7	11,1
Antiemético	4	6,3
Diurético	4	6,3

Anti-histamínico	2	3,2
Inibidores de ácido úrico	2	3,2
Antiespasmódico	1	1,6
Regulador da flora intestinal	1	1,6
<hr/>		
<b>Toma o ITQ concomitantemente com algum outro medicamento?</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<hr/>		
Não	59	93,7
Sim	4	6,3
<hr/>		

Em relação ao uso concomitante de ITQs por portadores de LMC com outros medicamentos, observa-se na tabela 7 que 59 (93,7%) não faziam uso concomitante, porém 4 (6,3%) faziam, sendo as classes terapêuticas analgésico, anti-hipertensivo, antiácido e antidiabético oral.

Um diferencial do nosso estudo que foi a tentativa de caracterizar o nível de informação dos pacientes em relação ao tratamento da LMC. Estes resultados são demonstrados nas figuras a seguir.

Demonstra-se, através da figura 5 o conhecimento do paciente sobre o fornecedor do medicamento ITQ. Observa-se que 36 pacientes (57,1%) relataram não saber.

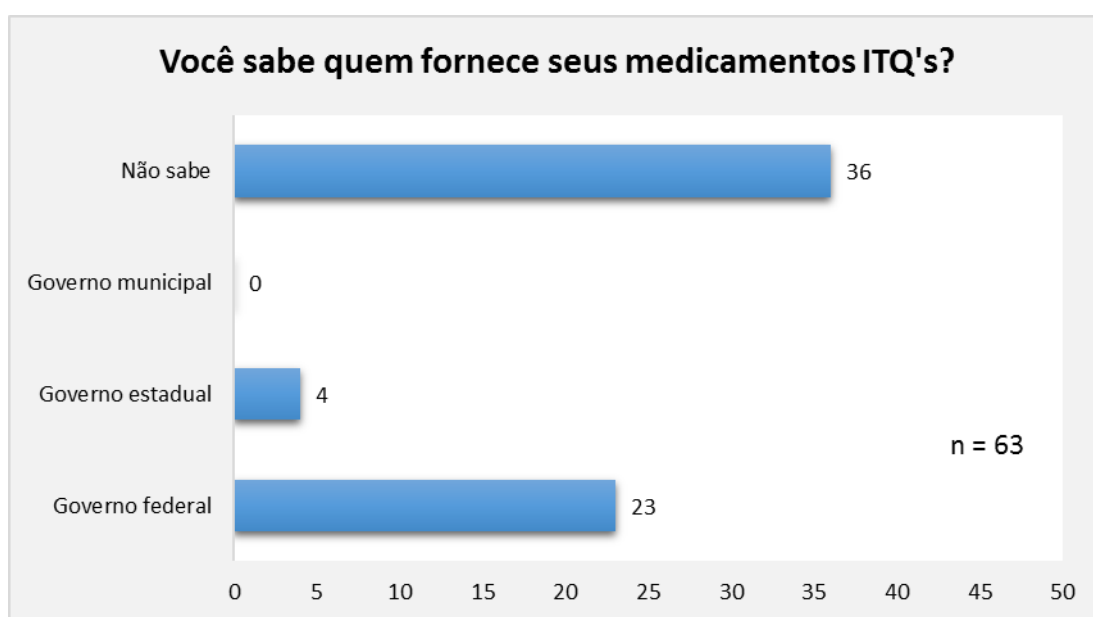


Figura 5 - Distribuição segundo o conhecimento sobre quem fornece os ITQs em uso pelos portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM

Continuando a avaliação sobre o conhecimento do paciente sobre o ITQ, a figura 6 demonstra o conhecimento sobre a finalidade de tomar o medicamento. Nota-se que 57 (90,5%) dos pacientes afirmaram saber.

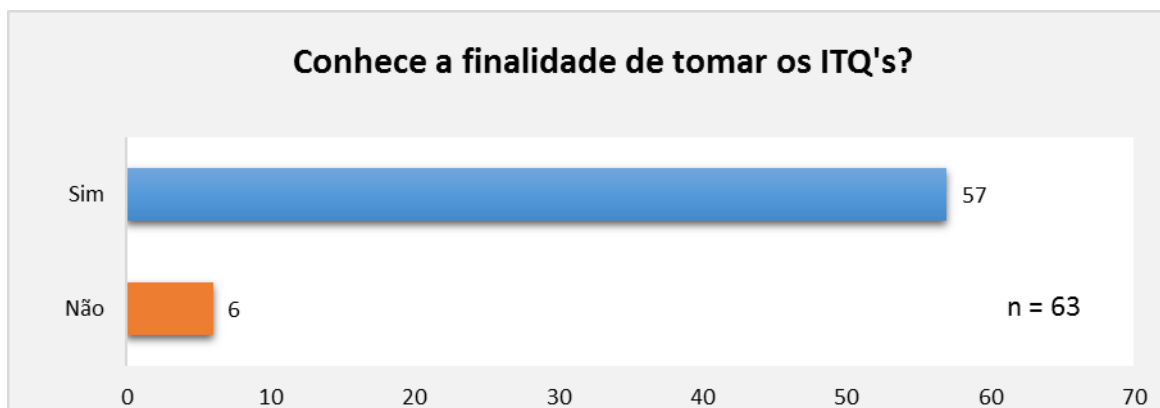


Figura 6 - Distribuição segundo o conhecimento da finalidade de tomar os ITQs

A figura 7 analisa a percepção do portador de LMC quanto ao tempo que fará uso do ITQ.

Entre os pacientes entrevistados, 38 (60%) relataram que não sabiam.

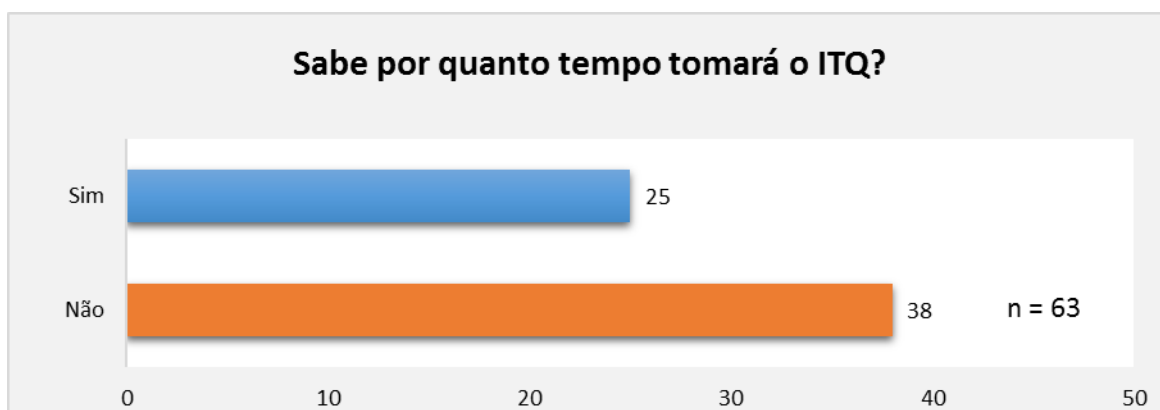


Figura 7 - Distribuição segundo o conhecimento quanto tempo iria tomar os ITQs.

Na figura 8, é demonstrado o conhecimento sobre o que acontece caso não tome o ITQ. A maioria dos pacientes 52 (83%) disse saber o que aconteceria.

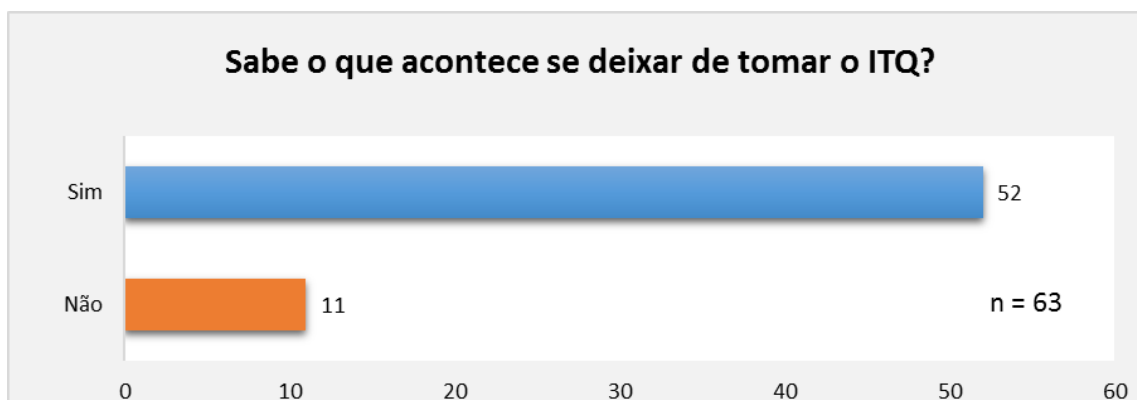


Figura 8 - Distribuição segundo o conhecimento sobre o que acontece se não tomar os ITQs.

Na figura 9 é avaliado a ciência do paciente quanto ao uso inadequado dos ITQ.s e 59 (93,7%) dos pacientes disseram ter ciência do que aconteceria se fizessem o uso inadequado do ITQ.

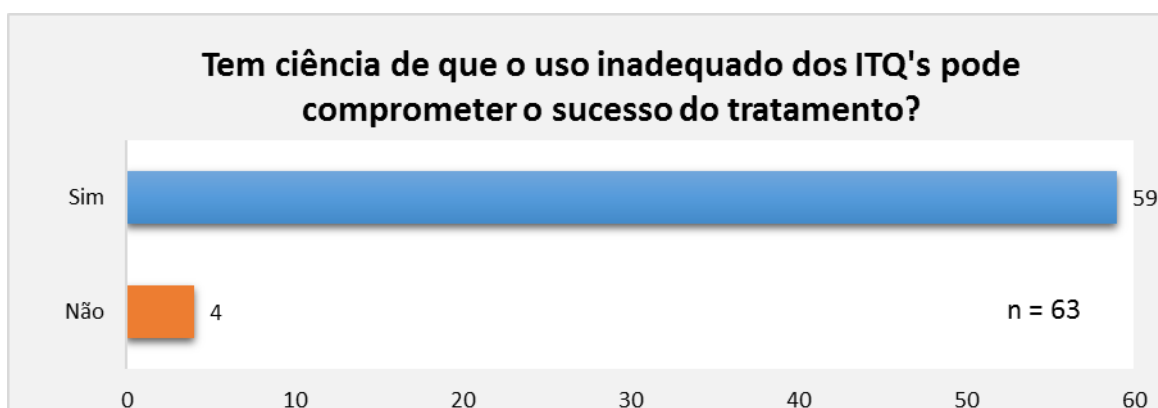


Figura 9 - Distribuição segundo o conhecimento do uso do que pode acontecer se usar inadequadamente os ITQs.

Na figura 10 é demonstrado a percepção do paciente quanto a possibilidade de poder interromper o tratamento no futuro. Para 46 (73%) dos pacientes isso seria possível.

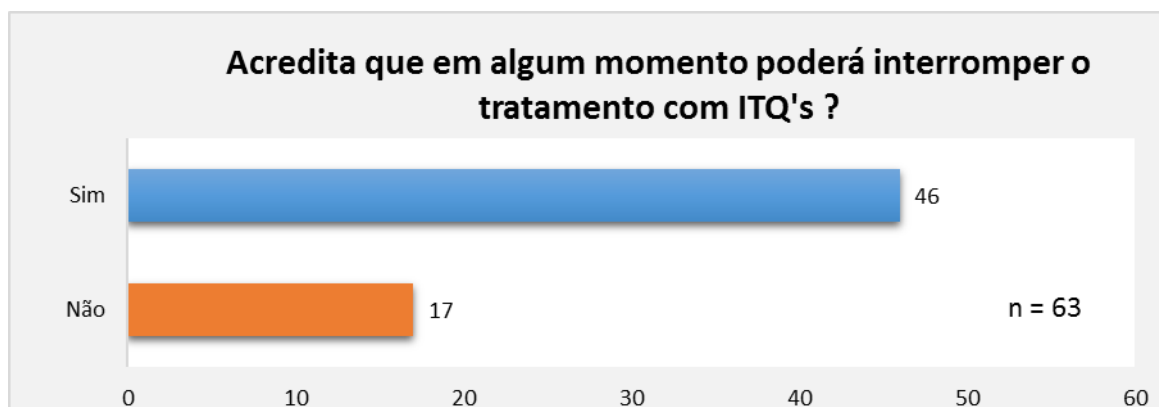


Figura 10 - Distribuição segundo a crença, da possibilidade, de poder interromper o uso dos ITQs.

Ainda em relação a avaliação do conhecimento do paciente sobre o tratamento, perguntamos, se em algum momento utilizam ou já utilizaram métodos alternativos (chás, simpatias ou outros) em substituição ao seu medicamento ITQ. Todos os pacientes afirmaram não terem usado.

Em relação à modificação no tratamento, foi demonstrada em 33,3% dos portadores de LMC já terem usado outro ITQ, como descrito na Tabela 8.

Tabela 8 - Distribuição segundo a modificação no tratamento com ITQs dos pacientes portadores de LMC em tratamento na Fundação HEMOAM, Manaus-AM.

<b>Variáveis (n = 63)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Já tomou outro ITQ?</b>		
Sim	21	33,3
Não	42	66,7
<b>Já parou de tomar ITQ?</b>		
Sim, por falta de medicamento na farmácia do HEMOAM	25	49,7
Sim, por reação adversa	12	19,0
Sim, devido a gravidez	2	3,2
Sim, por decisão própria	1	1,6
Sim, por faltar a consulta médica	1	1,6
Não	22	34,9

Quanto à interrupção do tratamento com ITQ, esta aconteceu em 65% dos entrevistados. As causas relatadas pelos pacientes também foram demonstradas na Tabela 8. Estas interrupções foram temporárias em todos os pacientes.

Na avaliação da adesão, utilizou-se o questionário de Morisky-Green. As respostas obtidas estão descritas na Tabela 9.

Tabela 9 - Avaliação da adesão ao tratamento dos pacientes portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM.

<b>Variável (n = 63)</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b>Adesão à terapia medicamentosa</b>		
Sim	29	46,0
Não	34	54,0

O paciente foi considerado com adesão apenas quando respondia negativamente a todas as quatro perguntas do teste de Morisky e Green.

A avaliação da adesão, comparando-a com as variáveis sociodemográficas, segundo os critérios do questionário de Morisky-Green estão descritas na Tabela 10.

Tabela 10 – Impacto das variáveis sociodemográficas na adesão ao tratamento de ITQs dos pacientes portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM.

Variáveis	Adesão à terapia medicamentosa					p*
	NÃO		SIM		Total	
	n	%	n	%		
<b>Renda em salários mínimos</b>						0,148
≤ 1	19	55,9	10	34,5	29	
> 1	15	44,1	19	65,5	34	
<b>Escolaridade</b>						0,727
Fundamental	15	44,1	15	51,7	30	
Médio / Superior	19	55,9	14	48,3	33	
<b>Dificuldade de ir buscar</b>						0,117
Sim	11	32,3	16	55,2	27	
Não	23	67,7	13	44,8	36	
<b>Procedência</b>						0,510
Interior do Estado	7	20,6	9	31,0	16	
Manaus	27	79,4	20	60,0	47	
<b>Reação adversa</b>						0,998
Sim	25	73,5	22	75,9	47	
Não	9	26,5	7	24,1	16	
<b>Sabe por quanto tempo tomará</b>						0,998
Sim	13	38,2	12	41,4	25	
Não	21	61,8	17	58,6	38	

<b>Acredita que poderá interromper o tratamento</b>						0,998
Sim	25	73,5	21	72,4	46	
Não	9	26,5	8	25,6	17	
<b>Uso de outros medicamentos</b>						0,998
Sim	18	52,9	16	55,2	34	
Não	16	47,1	13	44,8	29	

Como pode ser observado na Tabela 10, não foram encontradas diferenças significativas estatísticas ( $p > 0,05$ ) entre as variáveis analisadas e a adesão total ou não adesão.

## 6. DISCUSSÃO

No Brasil, apenas o imatinibe encontra-se aprovado como primeira linha de tratamento de pacientes com LMC. O dasatinibe e o nilotinibe estão aprovados em pacientes resistentes ou intolerantes à 1ª linha (SOUZA et al., 2013). No HEMOAM, atualmente 133 pacientes estão em uso de ITQs, destes 91 pacientes estão em uso do imatinibe, 24 do dasatinibe e 18 nilotinibe. Na presente pesquisa foram entrevistados 41 pacientes em uso de imatinibe, 11 do dasatinibe e 11 do nilotinibe.

O paciente com LMC necessita de atenção não só pelos sintomas e complicações da doença, mas também por comorbidades que determinam o uso contínuo de medicamentos com possibilidades de interações, assim como pela toxicidade do tratamento antineoplásico, reações adversas, automedicação e tratamentos alternativos (DALLA et al., 2010).

A compreensão da prescrição pelo paciente é fundamental para garantir a adesão ao tratamento (CARVALHO et al., 1999). Segundo Da Silva et al. (2000), a compreensão da prescrição pode ser verificada quando se avalia os conhecimentos do paciente sobre o nome, a dose, a duração e a finalidade de seu tratamento. Além disso, observa-se que a compreensão das terapias medicamentosas também está relacionada à orientação recebida pelo paciente no momento da prescrição, da dispensação ou mesmo através de reuniões de grupos de pacientes. Para Piette et al. (2009), o uso inadequado de medicamentos por pacientes com doenças crônicas, no que se refere a forma de usar, não deve ser associado só aos custos, mas deve ser analisado num contexto mais amplo, no qual sejam observadas características individuais (demográficas, socioeconômicas e clínicas), assim como características do tratamento, do processo de cuidado e do serviço de saúde no qual o paciente esteja incluído.

Em nosso estudo, procuramos analisar a percepção dos portadores de LMC em uso de ITQs sobre a sua doença, tratamento e adesão à terapia medicamentosa.

Em relação a doses dos medicamentos ITQs, 63% tomavam imatinibe 400 mg/dia, 15,9% tomavam dasatinibe 100 mg/dia e dos 11 pacientes, em uso do nilotinibe, 1 usava 400mg/dia e 10 tomavam 800 mg/dia. Todos os entrevistados

souberam citar a dose diária tomada de ITQ. Quanto ao tempo de uso dos ITQs, 58% tomavam há menos de 3 anos.

No que se refere ao conhecimento sobre a finalidade de tomar ITQ, 90% dos pacientes afirmaram saber, mas, destes 4% não souberam especificar o tipo de leucemia. Quanto ao tempo que fariam uso do antineoplásico, somente 40% afirmaram saber e dizendo que seria por toda vida.

Em relação ao seguimento do momento de administração do ITQ, a maioria dos pacientes seguia o que era especificado na bula, uma particularidade é que todos pacientes em uso do nilotinibe, mencionavam o intervalo de duas horas antes ou depois das refeições. Segundo McFarland & Wetzstein (2009), deve-se evitar usar o uso de nilotinibe com alimentos, principalmente gordurosos, porque ocorre o aumento da disponibilidade do ITQ, o que pode levar a mais eventos adversos. Identificou-se que 7% dos pacientes em uso do imatinibe tomavam em jejum, contrariando a orientação da bula quanto a necessidade de ser tomado durante uma refeição, para minimizar riscos de distúrbios gastrointestinais. Também na bula dos ITQs é especificado que o líquido de administração deverá ser água ou suco de maçã, mesmo assim, 9% dos pacientes tomavam com qualquer outro suco. Segundo Bonassa & Gato (2012), os sucos devem ser evitados pois podem aumentar a quantidade do ITQ no sangue, o que pode ser prejudicial.

No estudo de Da Silva et al. (2000), a respeito de medicamentos prescritos a pacientes ambulatoriais, 69% acertaram o nome do medicamento prescrito, 81% a indicação, 81% a dose, 69% a frequência de administração e 61% a duração do tratamento. Em outro estudo brasileiro de Frohlich et al. (2010), o nível de compreensão da terapia medicamentosa foi considerado insuficiente para 46,3%, sendo os maiores níveis de conhecimento nos horários de administração (80%), indicação terapêutica (72%) e duração de tratamento (75%). Já o estudo de Pinto et al. (2016), com idosos, cerca de 51% dos entrevistados apresentaram nível insuficiente sobre a compreensão da farmacoterapia, o que leva a um alerta para as consequências sobre a efetividade e a segurança de medicamentos.

Logo, ao se fazer um comparativo dos estudos anteriores realizados ao longo dos últimos 17 anos, em diferentes momentos, percebe-se que os pacientes do HEMOAM que foram entrevistados, em relação as variáveis inicialmente analisadas, estavam, com melhor conhecimento sobre a farmacoterapia.

Quanto ao armazenamento dos medicamentos ITQs é orientado, na própria bula, que deve ser em locais com temperatura ambiente (entre 15 e 30° C), na sua embalagem original e fora do alcance de crianças. A grande maioria dos entrevistados guardava o medicamento de maneira adequada, mas 37,5% dos pacientes faziam o armazenamento inadequado, e entre os problemas mencionados, identificamos: os medicamentos fora da embalagem original, a guarda dos medicamentos em banheiros e em cozinhas e o fácil acesso do medicamento para crianças. Nota-se a facilidade de alcance de crianças, quando em locais baixos e de localização visível. Quanto a cozinha é sabido ser um local inadequado, por ser um local geralmente úmido e quente, outro local inadequado é banheiro, também devido a umidade.

Segundo a OMS, o mau acondicionamento dos medicamentos pode torná-los ineficazes ou trazer consequências graves à saúde do indivíduo se ingerido de forma errada (WHO, 2004). Para Mastroianni et al. (2011) é considerado um local seguro de armazenamento de medicamentos aquele fora do alcance de crianças, e adequado o local não exposto a luz, calor, umidade e sujeira e distante de animais, ralos, produtos de higiene, cosméticos e desinfetantes. No estudo de De Souza Balk e colaboradores (2015), dos 20 domicílios analisados, observou-se que a maioria dos medicamentos estava armazenado inadequadamente, sendo que 35% expostos à luz, 40% à umidade e 55% ao calor.

Em relação ao questionamento sobre o conhecimento do que aconteceria se parassem, por vontade própria, de tomar o ITQ, 82% dos pacientes afirmaram saber, sendo mais citado a recaída. E quando questionados sobre se acreditavam, no futuro poder interromper o atual tratamento, 73% acreditavam ser possível, sendo mencionado como motivos pela maioria, a cura dada por Deus; em seguida, resposta ao tratamento; transplante e mudança para um medicamento mais inovador.

As recomendações do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e da European Leukemia Net são que aja uma manutenção por período indeterminado, do uso dos ITQs por pacientes que estejam com uma boa resposta terapêutica. Só em estudos clínicos é que têm sido feita a investigação da possibilidade de descontinuação do tratamento em pacientes com respostas duradouras (BACCARANI et al., 2013; NCCN, 2014).

Hamerschlack e colaboradores (2014), em um estudo prospectivo com 1.102 pacientes com LMC cadastrados na Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE) avaliaram a percepção do paciente sobre a doença, diagnóstico, monitoramento, tratamento e reações adversas. Os principais resultados mostraram que 47% acreditavam no controle da doença, para 19,9%, depois de um tempo de tratamento, ocorreria a cura e que 33,1% eram céticos e acreditavam que não havia nem mesmo tratamento para o controle da doença. A hipótese é que provavelmente em relação a estes pacientes céticos, os mesmos não procuraram informações de seu médico ou de outras fontes devido ao desinteresse ou a falta de esperança.

No estudo de Breccia et al. (2015), quando os pacientes foram perguntados sobre “se no futuro houvesse uma resposta perfeita e duradora do tratamento, se aceitariam a possibilidade de interromper o tratamento”, 49% dos pacientes responderam que não aceitariam porque temiam a perda dos resultados de controle da doença, 16 % aceitariam interromper devido as intolerâncias a longo prazo e 20% não tinham preferência em parar ou continuar o tratamento.

Quanto a informações prévias recebidas sobre o uso dos ITQs, 97% mencionaram que foram dadas pelos médicos e surpreendentemente só 1% citou o farmacêutico. É surpreendente porque o farmacêutico, há mais de uma década, nos grandes hospitais em todo Brasil, já tem uma participação ativa e evidente, no acompanhamento farmacoterapêutico e consequente atenção farmacêutica. O resultado da ínfima participação do farmacêutico no HEMOAM quanto a orientação ao uso de medicamentos não corroborou com nenhum dos estudos mencionados a seguir.

O estudo de Vinholes et al. (2009), no qual foram avaliadas as palestras de orientação sobre o uso de medicamentos a 365 pacientes com doenças crônicas, observou-se que a maioria não tinha a percepção da importância da adesão ao tratamento e nem a forma adequada de utilizar seu medicamento. Logo, constatou-se que a atividade desenvolvida pelo farmacêutico contribuiu para que os pacientes tivessem uma melhor compreensão destas.

Segundo Simons et al. (2011), a prestação de atenção farmacêutica pode contribuir na melhora da adesão ao tratamento, assegurando a eficácia da quimioterapia oral. Para Liekweg e colaboradores (2012), o atendimento individualizado ao paciente pode colaborar na redução da incidência de eventos adversos a medicamentos na terapia do câncer sistêmico. Outro estudo de Oliveira

et al. (2013) demonstrou que a intervenção farmacêutica tem um papel importante para melhor adesão do paciente ao tratamento oral da LMC. Para Ruiz et al. (2015) a atenção farmacêutica é um instrumento fundamental para garantir a adesão ao tratamento e evitar interações medicamentosas. Além disso, a entrega domiciliar do medicamento é uma opção de incentivo para maior adesão.

Para Pinto et al. (2016), uma importante ação para melhor conhecimento dos pacientes sobre os medicamentos, seria a inclusão do farmacêutico na equipe multiprofissional.

Ao se avaliar se o paciente sabia quem era o fornecedor do seu medicamento, de forma indireta almejávamos verificar a percepção do paciente em relação ao custo. Somente 36% dos entrevistados sabiam que era o governo federal. Muito se discute em relação alto custo dos ITQs, mas nem sempre, sabe-se, o quanto o paciente é informado deste gasto, o que de certa forma poderia até influenciar numa maior adesão ao tratamento. Em 2013, um grupo de especialistas de diferentes partes do mundo, trouxe um alerta à comunidade médica e a todos envolvidos na terapêutica da LMC sobre os altos preços dos ITQs aprovados para o tratamento. Numa entrevista, um dos pesquisadores participantes, no Brasil, relatou que os ITQs podem chegar a ter custos de até 200 mil /300 mil dólares por ano (ABHH, 2016).

Quanto ao uso simultâneo de ITQs com outros medicamentos, somente 6% dos pacientes faziam uso. Sendo as associações encontradas dasatinibe com omeprazol ou hidróxido de alumínio ou dimenidrato ou ondasetron e o imatinibe associado com metformina ou torsi lax ou losartan ou dipirona.

Segundo as bulas dos ITQs (imatinibe e dasatinibe), a administração concomitante com antiácidos ou inibidores de prótons devem ser evitadas porque podem diminuir as concentrações máximas dos ITQs. Também o uso do imatinibe associado a anti-hipertensivo pode levar ao aumento de sua concentração plasmática e toxicidade, exigindo intervenção médica. Já a associação da metformina com o imatinibe pode levar a diminuição da concentração plasmática do ITQ. A questão é que o fato dos ITQs serem usados por longos períodos, pode influenciar no risco de interações. Num estudo do INCA (entre 2008-2009) dos medicamentos prescritos, 36% apresentaram risco potencial de interação com o imatinibe (CAVA et al., 2010; HAOULA et al., 2011).

Em outros estudos, encontraram associações entre as interações e reações adversas, que também podem prejudicar a adesão dos pacientes ao tratamento. No estudo de Obreli Neto et al. (2012), na microrregião de Ourinho, dentre 433 idosos avaliados, foram encontrados 6,5% de pacientes com RAMs relacionadas a interações medicamentosas, com um risco significativamente maior em pacientes que tomavam 5 ou mais medicamentos. Por outro lado, o estudo francês de Bénard-Laribiére e colaboradores (2015), identificou uma incidência de 3,6% de RAMs entre 2.692 internações. Os pacientes idosos foram os que apresentaram mais reações. As interações medicamentosas foram responsáveis por 29,9% das interações relacionadas às reações adversas. Cerca de um terço das interações relacionadas às reações eram evitáveis e 16,5%, potencialmente evitáveis.

No presente estudo, foi discreta a associação das interações com a possibilidade de reações porque o número de medicamentos utilizados individualmente pelos pacientes não foi tão grande.

Em 1997, Berry et al., constataram que a informação sobre as reações adversas aos medicamentos era a mais procurada e que a provisão desta resultava em exploração altamente valorizada. Para Lee (2009), reações adversas a medicamentos são importantes e deveriam ser consideradas no diagnóstico de uma ampla variedade de condições, afinal qualquer sistema corporal pode ser afetado e mimetizar alguma doença.

Náuseas leves a moderadas, vômitos, diarreia, constipação e dor abdominal são frequentes durante o tratamento com todos ITQs. Porém, muitas vezes, estas reações podem ser mimetizadas, depois de cuidados de suporte, ajustes de dose ou interrupções provisórias do tratamento. Em relação ao imatinibe ou dasatinibe, o manejo pode ser feito também pela orientação da forma de utilizar, quanto a serem tomados preferencialmente durante uma refeição e com um corpo grande de água; já o nilotinibe, mesmo tomado em jejum ou num intervalo de 2 h antes ou depois das refeições, pode ter reações reduzidas quando administrados antieméticos (REA, 2015). Muitas vezes as reações adversas associadas a terapia com ITQs podem ser gerenciadas por uma monitorização cuidadora ou ajustes da dose. Mesmo sendo que, em alguns casos, a interrupção permanente de um ITQ pode ser necessária e feita a substituição por outro ITQ mais tolerável (PINILLA-IBARZ et al. 2015).

No nosso estudo, em torno de 75% dos pacientes mencionaram ter reações e, encontraram-se maiores frequências de reações adversas relacionadas a

distúrbios gastrointestinais, sendo as mais mencionadas: náusea (36%), diarreia (22%), vômitos (20%), que foram semelhantes as mencionadas no estudo de Rea (2015).

O nosso estudo corroborou com o estudo de Aquino et al. (2009), em que 78% dos pacientes relataram reações adversas. Este estudo não identificou relação das reações com a idade, fase da doença e o tempo de uso do imatinibe. Em outro estudo, o de Alvarenga et al. (2010), a maioria dos pacientes estudados (76 %) apresentou reações adversas, de graus leve a moderado. Dentre estas: cefaleia (35%), náuseas (33%), vômitos (31%) e edema (31%). Diferentemente, no estudo de Hamerschlak e colaboradores (2014), os pacientes relacionaram as reações ao imatinibe mais mencionadas foram câimbras (65,4%), náuseas (54,6%) e dores musculares (52,3%).

Quanto a questão de mudança de ITQ, somente aconteceu em 33,3% dos portadores de LMC. As causas citadas foram: falta de resposta ao tratamento e reações adversas intensas. Em relação a interrupção temporária do tratamento com ITQ, ocorreu em 49,7% dos pacientes, e as principais causas foram: falta do medicamento na Farmácia do HEMOAM (49,7%), reações adversas (19%), gravidez (3,2%).

No estudo de Deininger et al. (2009), em pacientes em uso de imatinibe, houve a substituição por outro ITQ devido a uma resposta terapêutica ineficaz e eventos adversos. Segundo Baccarani et al. (2015) a substituição da terapia medicamentosa é orientada nos casos de resistência (ou falha) ou de efeitos adversos intensos do primeiro ITQ.

Historicamente, o tratamento do câncer era baseado na administração intravenosa, contudo nos últimos anos tem havido um aumento no uso de antineoplásicos orais. O benefício maior aos pacientes é comodidade e o controle de mobilidade sobre como, quando e onde tomar o medicamento (GATER et al., 2012). A adesão à terapia de antineoplásicos intravenosos é mais alta porque geralmente são administradas em hospitais, o que requer necessariamente a ida do paciente ao local. Contudo, as terapias orais são preferidas pelos pacientes porque oferecem maior conveniência e autonomia, mas, frequentemente estão associadas com baixa adesão (JABBOUR et al., 2012).

Na prática clínica, a dificuldade do paciente em usar o medicamento prescrito é um problema presente e por isso, estima-se que somente 1/3 dos pacientes tem

adesão adequada (VALLE et al., 2000). A adesão ao uso de medicamentos já vem sendo estudada há bastante tempo e discutida na literatura por inúmeros profissionais. E sua importância é crucial para o tratamento do paciente e para a melhora do seu estado de saúde (MOURA-JUNIOR & SOUZA, 2010). Segundo Cornelison et al. (2012), a adesão ao tratamento é essencial para seu sucesso.

Já a não adesão pode influenciar na ação terapêutica do medicamento, também levar ao aumento às consultas médicas, maior número de hospitalizações e maior tempo de internação e na relação de confiança profissional-paciente (PARTRIDGE et al., 2002).

Volpe et al. (2007) menciona em seu estudo sobre as diferenças no método de Morisky e Green, sobre a forma de determinação dos graus de adesão, que propõe dois critérios que são: critério “1”, caracterizou-se com maior adesão os que obtiveram 3 ou 4 pontos e com baixa adesão < 3 pontos; já pelo critério “2”, caracterizou-se com maior adesão os que obtiveram 4 pontos e não aderentes os que obtiveram igual ou menor que 3 pontos.

No presente estudo dado a gravidade da doença e a necessidade de seguimento terapêutico, utilizou-se para avaliar o grau de adesão, o critério 2 do teste de Morisky e Green.

Através do teste de Morisky e Green, encontrou-se, em nosso estudo, uma adesão completa por 46% dos pacientes em uso dos ITQs e uma não adesão de 54%. Quanto a pontuação alcançada pelos pacientes não aderentes, 70% atingiram 3 pontos, 24% atingiram 2 pontos e 6% atingiram 1 ponto, logo, percebeu-se que a maioria dos entrevistados estava próximo a atingir uma adesão completa.

No estudo de Oliveira & Queiroz (2012), o qual utilizou o TMG, a adesão a terapia antineoplásica oral foi de 45%. Já no estudo de Efficace et al. (2012), entre 413 portadores de LMC em uso de imatinib, a adesão completa foi de 53%. Neste estudo de Efficace et al. (2012), demonstrou-se que a adesão completa estava relacionada ao apoio social, a compreensão sobre a terapia medicamentosa e ao uso de outros medicamentos. De acordo com Dias et al. (2011), nos países desenvolvidos, a estimativa de adesão, entre pacientes com doenças crônicas, é próxima aos 50%; enquanto, em países em desenvolvimento, esta percentagem diminui significativamente.

As razões para não adesão ao tratamento medicamentoso podem ser não intencionais (esquecimento, ingestão acidental de duas doses, medicamento não

disponível na farmácia) e intencionais (reações adversas, participação em eventos sociais (por exemplo, festa), viagens, alterações do humor, quando se sente bem ou se sente mal, mudanças de doses (ELIASSON et al., 2011).

A adesão ao tratamento com antineoplásicos é uma questão complexa e vários fatores podem influenciar para a não adesão: presença de depressão, descrença nos benefícios do medicamento, cronicidade da doença, duração do tratamento, conhecimento sobre o tratamento e eventos adversos (RUIZ et al., 2015).

No presente estudo entre as principais causas da não adesão, segundo o TMG, foram: esquecimento (38%), descuido do horário (32%), sentir-se mal (18%) e sentir-se bem (12%). Contudo, nota-se que 70 % das causas foram não intencionais.

O estudo de Marques & Pierin (2008) identificou como maiores barreiras para adesão de antineoplásicos: o esquecimento do horário de tomar e o estado de saúde (quando se sentem bem ou mal, param). Em outro estudo o de Efficace et al. (2014), 73% dos pacientes de LMC não aderentes relataram causas não intencionais para não aderir ao totalmente ao tratamento. Em relação ao estudo de Kekale et al. (2014), entre as causas de não adesão completa aos ITQs foram mais citadas: esquecimento de tomar, sentir-se confuso em seguir a posologia, decide não tomar mais por sentir-se bem, parar de tomar quando se sente mal, ter reações adversas.

Vários estudos demonstram as dificuldades da adesão ao tratamento com antineoplásicos orais. No estudo de Noens et al. (2009), por 90 dias, 202 pacientes foram selecionados em centros de saúde da Bélgica sendo 169 avaliados quanto a adesão ou não ao tratamento com imatinibe. Somente 14,2% dos pacientes tinham adesão completa, 71% tomavam menos que a dose prescrita e 29% eram não aderentes. No estudo inglês de Marin e colaboradores (2010), 87 pacientes com LMC em fase crônica foram também avaliados quanto a adesão ao tratamento com imatinibe, sendo que vinte e três (26,4%) dos pacientes apresentaram uma adesão menor ou igual a 90%. É fato que baixa adesão pode ser o motivo predominante para a incapacidade de obtenção de respostas moleculares adequadas.

O estudo de Anderson et al. (2014) mostrou que um em cada três pacientes com LMC tratados com um dos ITQs (imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe) eram não aderentes ao tratamento. Já em outro estudo o de Trivedi et al. (2014), entre os pacientes tratados com os ITQs de segunda geração nilotinibe e dasatinibe, os

pacientes em uso do dasatinibe tiveram uma maior adesão e taxas de abandono mais baixas de tratamento do que os que recebiam nilotinibe.

Percebe-se que uma falta de adesão ao tratamento com ITQs pode comprometer os resultados do tratamento. Logo, médicos e profissionais de saúde têm um papel fundamental na promoção da adesão entre os pacientes através da avaliação, comunicação, educação e soluções individualizadas (GATER et al., 2012).

Ao fazermos uma comparação entre a adesão ou não-tratamento e as variáveis sociodemográficas, econômicas e a situação do tratamento, não encontramos diferenças significativas, na relação entre estes fatores. O que corrobora com o estudo de Strelec (2003) que não acredita numa associação entre fatores demográficos e a adesão à terapia medicamentosa. Diferentemente, o estudo de Sabate (2003) menciona ser possível que quanto maior seja o rendimento, maior seja a adesão ao tratamento medicamentoso.

No presente estudo, tivemos um percentual maior de pacientes que tinham adesão completa e maior rendimento, mas ao se fazer uma comparação estatística entre as variáveis (ter ou não adesão), não há uma grande significância.

Diferentemente, outros estudos como o de, Cintra et al. (2010), Guedes et al. (2011) e Marques et al. (2012) demonstraram uma maior adesão por pacientes com maiores condições socioeconômicas.

No estudo de Laufs et al. (2011), encontrou-se uma maior adesão entre os pacientes que entendiam a gravidade de sua doença, confiavam no seu médico e acreditavam na eficácia das medidas terapêuticas recomendadas. Entende-se que, uma detalhada explicação sobre as vantagens e desvantagens do medicamento, é considerada a base para melhoria na concordância na relação fármaco e adesão. Nesse contexto, a atuação de uma equipe multidisciplinar, na qual se inclua o profissional farmacêutico poderá levar a otimização do tratamento e a uma maior adesão, o que representa uma forma eficaz de reduzir a morbidade e mortalidade.

Percebe-se que intervenções para otimizar a adesão tendem a ser mais eficazes quando adaptadas às necessidades e percepções individuais acerca do tratamento e articuladas aos fatores que impedem ou permitem a adesão (MIASSO et al., 2015).

## 7. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos demonstraram que os pacientes tinham uma boa compreensão sobre sua doença e seu tratamento medicamentoso. A maioria fazia o seguimento do que era orientado na bula do ITQ, quanto ao momento de administração, líquido utilizado e quantidade, e local de armazenamento.

A adesão à terapia medicamentosa foi regular e semelhante a encontrada em outros estudos.

Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre ter ou não adesão à terapia medicamentosa e as variáveis estudadas. Isso pode estar relacionado ao pequeno tamanho amostral do nosso estudo, o que de certa forma limita comparações.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aguilera, DG, Tsimberidou, AM. Dasatinib in chronic myeloid leukemia: a review. **Therapeutics and clinical risk management**. 2009, 5: 281-89.

Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH). Blood traz análise crítica dos custos terapêuticos da LMC. Disponível em: <<http://www.abhh.org.br/noticia/blood-traz-analise-critica-dos-custos-terapeuticos-da-lmc>> Acesso em dezembro de 2016.

Aizenstein ML, Tomassi MH. Problemas relacionados a medicamentos; reações adversas a medicamentos e erros de medicação: a necessidade de uma padronização nas definições e classificações. **Revista de Ciências Farmacêuticas básica e aplicada**. 2011; 32 (2): 169 -73.

Almeida, A.; Castro, I.; Coutinho, J.; Guerra, L.; Marques, H.; Pereira, A.M. Recomendações para o diagnóstico, tratamento e monitorização da leucemia mieloide crônica. **Acta Médica Portuguesa**. 2009; 22: 537-44.

Alvarenga TF, Carvalho LO, Lucenas SB, Dobbin J, Azevedo A, Fernandez TS, et al. Efeitos adversos e resposta citogenética em pacientes com leucemia mieloide crônica tratados com imatinibe. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. 2010; 32 (2): 116-22.

Aquino SS, Gonçalves RP, Silva LB. Acompanhamentos farmacoterapêutico dos pacientes com leucemia mieloide crônica em uso do mesilato de imatinibe na Universidade Federal do Ceará. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. 2009; 31 (3): 137-42.

Anderson, K.R.; Chambers, C.R.; Lam, N.; Yau, O.S.; Cusano, F.; Savoie, M.L. et al. Medication adherence among adults prescribed imatinib, dasatinib or nilotinib for the treatment of chronic myeloid leukemia. **Journal Oncology Pharmacy Practice**. 2014 feb 21(1): 19-25.

Anvisa. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/relatorios/relatorio\\_notificacoes.html](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/relatorios/relatorio_notificacoes.html). Acesso em: maio, 2015.

Anvisa. O que devemos saber sobre medicamentos. 2010. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/92aa8c00474586ea9089d43fbc4c6735/Cartilha%20BBAIXA%20Brevis%C3%A3o%20B24\\_08.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/92aa8c00474586ea9089d43fbc4c6735/Cartilha%20BBAIXA%20Brevis%C3%A3o%20B24_08.pdf?MOD=AJPERES)

Baccarani, M., Deininger, M. W., Rosti, G., Hochhaus, A., Soverini, S., Apperley, J. F., Hjorth-Hansen, H. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. **Blood**, v. 122, n. 6, p. 872-884, 2013.

Baccarini, M., Castagnetti, F.; Gugliotta, G.; Palandri, F.; Rosti, G. Treatment recommendations for chronic myeloid leukemia. **Mediterranean journal of hematology and infectious diseases**, v. 6, n. 1, p. 2014005, 2014.

Baccarani, M., Castagnetti, F., Gugliotta, G., & Rosti, G. A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML. **Annals of hematology**, v. 94, n. 2, p. 141-147, 2015.

Bénard-Larivière, A., Miremont-Salamé, G., Pérault-Pochat, M. C., Noize, P., Haramburu, F. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 29, n. 1, p. 106-111, 2015.

Bergantini, A.P.F.; Castro, A.C.; Souza, A.M.; Felt-Conte, A.C. Leucemia mieloide crônica e sistema Fas-FasL. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. 2005; 27(2). p. 120-25.

Berry, D. C., Michas, I. C., Gillie, T., & Forster, M. What do patients want to know about their medicines, and what do doctors want to tell them?: A comparative study. **Psychology and Health**, v. 12, n. 4, p. 467-480, 1997.

Bezerra, D.S.; Silva A.S.; Carvalho, A.L.M. Avaliação das características dos usuários com hipertensão arterial e/ou diabetes mellitus em uma Unidade de Saúde Pública, no município de Jaboatão dos Guararapes-PE, BRASIL. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. 2009. 30(1), 69-73.

Bollmann, P.W.; Giglio A.D. Leucemia mieloide crônica: passado, presente, futuro. **Einstein**, 2011; 9(2): 236-43.

Bortolheiro, T.C.; Chiattonne, C.S. Leucemia mileoide crônica: história natural e classificação. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. 2008; 30(supl. 1), p. 3-7.

Bonassa, E.M.A. ; Gato, M.I.R. **Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos**. Ed. Atheneu. São Paulo. 4.ed, p.201-214, 2012.

Brasil. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União. 20 set 1990.

Brasil. Ministério da saúde. Gabinete do ministro. Aprova a política nacional de medicamentos. Portaria nº 3916, de 30 de outubro de 1998. Diário oficial da união. 10 nov 1998; seção 1:18.

Breccia, M., Efficace, F., Sica, S., Abruzzese, E., Cedrone, M., Turri, D., Cavazzini, F. dherence and future discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic phase chronic myeloid leukemia. A patient-based survey on 1133 patients. **Leukemia research**, v. 39, n. 10, p. 1055-1059, 2015.

Bristol. Sprycel. Bula. Disponível em:  
<[http://www.bristol.com.br/Files/Bulas/SPRYCEL\\_20\\_MS\\_VP\\_Rev0416.pdf](http://www.bristol.com.br/Files/Bulas/SPRYCEL_20_MS_VP_Rev0416.pdf)> Acesso:  
15 de fevereiro de 2015.

Cancer.net. Leukemia chronic myeloid – CML: Treatment options. Disponível em: <[http:// www.cancer.net/cancer –types /leukemia –chronic –myeloid-cml /treatment –options](http://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-chronic-myeloid-cml/treatment-options)>. Acesso: 25 de maio de 2015.

Cançado, R.D. Leucemia mieloide crônica. IN: Guimarães JRQ. **Manual de oncologia**. BBS editora, São Paulo, 2006. p. 129-48.

Cava, P. K. P., Cava, C. E. M., Winkelmann, L. R., Couto, D. H. N., Boechat, L. Perfil farmacoepidemiológico dos pacientes com leucemia mielóide crônica (LMC) em tratamento com mesilato de imatinibe no hospital do câncer/INCA. **Sistema Nervoso**, v. 8, p. 15, 2010.

Carvalho, V. T., Cassiani, S. D. B., Chiericato, C., Miaso, A. I. Erros mais comuns e fatores de risco na administração de medicamentos em unidades básicas de saúde. **Revista Latinoamericana de Enfermagem**, v. 7, n. 5, p. 67-75, 1999.

Chauffaille, M.L.L.F. Leucemia mieloide crônica: tratamento baseado em evidências. **Diagnóstico Tratamento**. 2009; 14(2): 62-5.

Chin, Â., Alves, M., Martins, N., Pedro, C., Ferreira, A., Barbeiro, C., Sá, A. B. D. Influência dos factores financeiros no cumprimento da medicação. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 28, n. 5, p. 368-374, 2012.

Cintra, F. A., Guariento, M. E., Miyasaki, L. A. Adesão medicamentosa em idosos em seguimento ambulatorial. **Ciência & Saúde Coletiva**, 2010.

Conitec. Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de atenção à saúde. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da leucemia mieloide crônica no adulto. Portaria nº 1219, de 4 de novembro de 2013. Diário oficial da união. n.4, 7 jan 2015; seção 1; p. 45-46. Disponível em:<[http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/PCDT\\_LeucemiaMieloideCr%C3%B4nicaAdulto\\_Retificada.pdf](http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/PCDT_LeucemiaMieloideCr%C3%B4nicaAdulto_Retificada.pdf)>. Acesso em março de 2015.

Cornelison, M., Jabbour, E. J., Welch, M. A. Managing side effects of tyrosine kinase inhibitor therapy to optimize adherence in patients with chronic myeloid leukemia: the role of the midlevel practitioner. **The journal of supportive oncology**, v. 10, n. 1, p. 14-24, 2012.

Cortes, J. Natural history and staging of chronic myelogenous leucemia. **Hematology/Oncology Clinics of North America**. 2004. Jun, 18(3): 569-84.

Cortes, J.; Kantaijian, H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. **Blood**. Aug 2012.vol.120, n.7, p. 1390-97.

Cunha, M.C.N.; Zorzatto, J.R.; Castro, L.L.C. Avaliação do uso de medicamentos na Rede Pública Municipal de Saúde de Campo Grande/MS. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol.38, n 2, abr-jun, 2002. p 215-227.

Dalla, E., Couto, D. H. N., Cava, C. E. M., Cava, P. K. P., Boechat, L. Atenção farmacêutica aos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em tratamento

com dasatinibe no HCl/INCA/MS. In: **Atenção farmacêutica aos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em tratamento com dasatinibe no HCl/INCA/MS**, 2010.

Da Silva, T., Schenkel, E. P., Mengue, S. S. Nível de informação a respeito de medicamentos prescritos a pacientes ambulatoriais de hospital universitário Patient knowledge about drugs prescribed in a teaching hospital. **Caderno de Saúde Pública**, v. 16, n. 2, p. 449-455, 2000.

De Campos, M. G. V., de Moraes Arantes, A., de Oliveira, J. S. R., Chauffaille, M. D. L. L. F. Chronic myeloid leukemia: a disease of youth in Brazil. **Leukemia research**, v. 34, n. 4, p. 542-544, 2010.

Deininger, M.W. Milestones and monitoring in patients with CML treated with imatinibe. **American Society of Hematology**. 2008. p. 419-26.

Deininger, M., O'Brien, S. G., Guilhot, F., Goldman, J. M., Hochhaus, A., Hughes, T. P., Reynolds, J. International Randomized Study of Interferon vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. **Blood**, v. 114, n. 22, p. 1126-1126, 2009.

Deininger, M.W.N. Druker, B.J. Specific targeted therapy of chronic myelogenous leukemia with imatinib. **Pharmacological Reviews**. 2003. p. 401-23.

Delamain, M.T.; Conchon, M. Inibidores de tirosina quinase de segunda geração. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. 2008. 30 (Supl.1); p. 37-40.

De Souza Balk, R., Torres, O. M., Barbosa, T. M., de Paula Gollino, G., Chies, L. F. S. Avaliação das condições de armazenamento de medicamentos em domicílios do município de Uruguaiana-RS. **Saúde (Santa Maria)**, v. 41, n. 2, p. 233-240, 2015.

De Souza, B. F., Pires, F. H., Dewulf, N. D. L. S., Inocenti, A., de Camargo Silva, A. E. B., Miasso, A. I. Pacientes em uso de quimioterápicos: depressão e adesão ao tratamento. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 47, n. 1, p. 61-68, 2013.

Dewulf, N.L.S. Investigação sobre a adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com doenças inflamatórias intestinais. Dissertação (mestrado em ciências médicas) Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. 2005.

Dias, A. M., Cunha, M., Santos, A., Neves, A., Pinto, A., Silva, A., Castro, S. Adesão ao regime terapêutico na doença crônica: Revisão da literatura. **Millenium-Journal of Education, Technologies, and Health**, n. 40, p. 201-219, 2016.

Dobbin, J.A.; Gadelha, M.I.P. Mesilato de imatinibe para tratamento da leucemia mieloide crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. 2002. 48(3). p. 429-38.

Druker, B.J.; Guilhot, F.; O' Brien, S.G.; Gathmann, I.; Kantarjian, H.; Gattermam, N. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. **New England Journal of Medicine**. 2006. 355(23): 2408-17.

Efficace, F., Baccarani, M., Rosti, G., Cottone, F., Castagnetti, F., Breccia, M., Gherlinzoni, F. Investigating factors associated with adherence behaviour in patients with chronic myeloid leukemia: an observational patient-centered outcome study. **British journal of cancer**, v. 107, n. 6, p. 904-909, 2012.

Efficace, F., Rosti, G., Cottone, F., Breccia, M., Castagnetti, F., Iurlo, A., Baccarani, M. Profiling chronic myeloid leukemia patients reporting intentional and unintentional non-adherence to lifelong therapy with tyrosine kinase inhibitors. **Leukemia research**, v. 38, n. 3, p. 294-298, 2014.

Egron, A.; Olivier-Abbel, P.; Gouraud, A.; Babai, S.; Combret, S.; Montastruc, J.L.; Bondon, E. Preventable and potentially preventable serious adverse reactions induced by oral protein kinase inhibitions through a database of adverse drug reaction reports. **Target Oncologist**. 2015. 10: 229-34.

Eiring, A.M.; Kroeshad, J.S.; Morley, K.; Deininger, M.W. Advances in the treatment of chronic myeloid leukemia. **BMC Medicine**. 2011. 9:99. p. 1-6.

Eliasson, L., Clifford, S., Barber, N., & Marin, D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. **Leukemia research**, v. 35, n. 5, p. 626-630, 2011.

Farmer, K.C. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trial and clinical practice. **Clinical Therapeutics**. 1999. 21(6): 1074-90.

Freitas, J. G. A., Nielson, S. E. D. O., Porto, C. C. Adesão ao tratamento farmacológico em idosos hipertensos: uma revisão integrativa da literatura. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 13, n. 1, p. 75-84, 2015.

Fröhlich, S. E., Dal Pizzol, T. D. S., Mengue, S. S. Instrumento para avaliação do nível de conhecimento da prescrição na atenção primária. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 6, p. 1046-1054, 2010.

Gater, A; Heron, L.; Abetz-Webb, L.; Coombs, J.; Simmons, J.; Guilhot, F. et al., Adherence to oral tyrosine kinase inhibitor therapies in chronic myeloid leukemia. **Leukemia Research** Julho 2012, vol 36(7): 817-825.

Geary, C.G. The story of chronic myeloid leukemia. **British Journal of Haematology**. 2000. 110: 2-11.

Guedes, M. V. C., Araujo, T. L. D., Lopes, M. V. D. O., Silva, L. D. F. D., Freitas, M. C. D., Almeida, P. C. D. Barreiras ao tratamento da hipertensão arterial. **Revista Brasileira. De Enfermagem**, v. 64, n. 6, p. 1038-1042, 2011.

Guilhot, F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. **The Oncologist**. 2004; 9: 271-81.

Hamerschalak, N., de Souza C.; Cornacchioni, A.L.; Paquini, R.; Tabak, D.; Sector, N. et al. Patients perceptions about diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia: a cross sectional study among brazilian patients. **São Paulo Medical Journal**, 2014.

Haoula, A.; Widmer, N.; Buchasa, M.A.; Montemurro, M.; Buclin, T.; Decosted, L.A. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib e nilotinib. **Blood**. 2011, Vol. 117, n.8, p. 675-87.

Hoffabrand, P.A.H.; Moss, J.E, Pettit, J.E. **Fundamentos de hematologia**. Artmed. Porto Alegre. 2008. p. 184-91.

Huang, X., Cortes, J., Kantarjian, H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. **Cancer**, v. 118, n. 12, p. 3123-3127, 2012.

Hughes, T.P.; Kaea, J.; Branford, S.; Rudzki, Z.; Hochhaus, A.; Hensley, M.L. et al. Frequency of major molecular response to imatinib or interferon plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. **New England Journal of Medicine**. 2003: 349 (15): 1423 -32.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). INCA. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de janeiro. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=AM>>. Acesso em: março de 2016.

Jabbour, E.; Cortes, J.; Kantarjian H. Long term outcomes in the second-line treatment of chronic myeloid leukemia, **Cancer**. march, 2011. p. 897-906.

Jabbour, E.; Saglio, G.; Radich, J.; Kantarjian, H. Adherence to BCR-ABL inhibitors: issues for CML therapy. **Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia**, 2012 Aug; 12(4): 223-229.

Kantarjian, H.M.; Cortes, J.E.; Kim, D.W.; Khory, J.; Brummendorf, T.H. et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. **Blood**. 27 february 2014. vol. 123, number 9, p.1309-18.

Kekäle, M., Talvensaari, K., Koskenvesa, P., Porkka, K., Airaksinen, M. Chronic myeloid leukemia patients' adherence to peroral tyrosine kinase inhibitors compared with adherence as estimated by their physicians. **Patient preference and adherence**, v. 8, p. 1619-1627, 2014.

Laufs, U., Rettig-Ewen, V., Böhm, M. Strategies to improve drug adherence. **European Heart Journal**, v. 32, n. 3, p. 264-268, 2011

Lee, M.L.M. Leucemia mileoide crônica em pediatria. Perspectivas atuais. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. 2008; 30 (supl.1): 59-65.

Lee A. Reações adversas a medicamentos. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2009. p. 19-40.

Liekweg, A.; Westfeld, M.; Braun M.; Zivanovic, O.; Schink, T.; Kuhn, W.; Jaehde, U. Pharmaceutical care for patients with breast and ovarian cancer. **Supportive Care in Cancer** 2012, 20(11), 2669-2677.

Liu, G.; Fransse, E.; Fitch, M.I.; Warner, E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. **Journal of Clinical Oncology**, 1997. Janeiro; 15(1): 110-105.

Lorenzi, T.F. **Manual de hematologia propedêutica e clínica**. MDSI. 2. ed. 1999, p.357-72.

Magalhães, S.M.S.; Carvalho, W.S. Reações adversas a medicamentos. In: ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: editora Atheneu. 2001. cap.7. p.125-46.

Marin, D.; Bazeos, A.; Mahon, F.X.; Eliasson, L.; Milojkovic, D.; Bua, M. et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. **Journal of clinical oncology** 2010. 28(14), 2381-2388.

Marques, P.A.C.; Pierin, A.M.G. Fatores que influenciam a adesão de pacientes com câncer à terapia antineoplásica oral. **Acta Paulista de Enfermagem**, 2008; 21(2): 323-9.

Marques, E. I. W., Petuco, V. M., & Gonçalves, C. B. C. Motivos da não adesão ao tratamento médico prescrito entre os idosos de uma unidade de saúde da família do município de Passo Fundo-RS. **Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano**, v. 7, n. 2, 2012.

Mastroianni, P. D. C., Lucchetta, R. C., Sarra, J. D. R., Galduróz, J. C. F. Estoque doméstico e uso de medicamentos em uma população cadastrada na estratégia saúde da família no Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública** ;358—364.2011.

Mastroianni, P.; Varallo, F.R. **Farmacovigilância para a promoção do uso correto de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2013. p. 27-45.

Mauro, M.J. Goals for chronic myeloid leukemia TK Inhibitors treatment: how little diseases is too much? **American Society of Hematology Education Program**, 2014. (1): 234-9.

McFarland, K. L., & Wetzstein, G. A. Chronic myeloid leukemia therapy: focus on second-generation tyrosine kinase inhibitors. **Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center**, v. 16, n. 2, p. 132-140, 2009.

Menon, S. Z., Lima, A. C., Chorilli, M., Franco, Y. O. Reações adversas a medicamentos (RAMs). **Saúde em revista**, v. 7, n. 16, p. 71-79, 2005.

Miasso, A. I., Miamoto, C. S., do Carmo Mercedes, B. P., Vedana, K. G. G. (2015). Adesão, conhecimento e dificuldades relacionados ao tratamento farmacológico entre pessoas com esquizofrenia. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 17, n. 2, p. 186-95, 2015.

Morisky, D.E.; Green, L.W; Levine, D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. **Medical Care**. 1986. v. 24; p. 67-74.

Mourão-Júnior, C. A., & Souza, A. B. D. Adesão ao uso de medicamentos: algumas considerações. **Estudos Interdisciplinares em Psicologia**, v. 1, n. 1, p. 96-107, 2010.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myeloid Leukemia. Version 2. 2017. Disponível em: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf).

Nicoletti, M.A (2007). Importância do uso racional de medicamentos: uma visão pessoal. **Revista Saúde-UnG**, vol. 1, n 1, 132-36, 2007.

Noens, L.; Van Lierde, M.A.; De Bock, R.; Verhoef, G.; Zachée, P.; Berneman, Z. et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. **Blood**, 2009. May 28 113(22), 5401-5411.

Norvatis. Glivec bula profissional. Disponível em: <[www.portal.norvatis.com.br/UPLOAD/imgconteudos/1821.pdf](http://www.portal.norvatis.com.br/UPLOAD/imgconteudos/1821.pdf)> Acesso em: 15 fevereiro de 2015.

Novartis Tasigna bula profissional. Disponível em: <<https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/1800.pdf>>. Acesso em: fevereiro de 2015

Obreli-Neto, P. R., Baldoni, A. O., Guidoni, C. M., Bergamini, D., Hernandez, K. O., Luz, R. T. Métodos de avaliação de adesão à farmacoterapia. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, n. 4, p. 403-410, 2012.

Oliveira, A. T., & de Almeida Queiroz, A. P. Perfil de uso da terapia antineoplásica oral: a importância da orientação farmacêutica. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde. São Paulo** v. 3, n. 4, p. 24-29, 2012.

Oliveira, A.; Munhoz, E.C.; Nardin, J.M.; Carneiro, M.B. Avaliação de adesão ao mesilato de imatinibe de pacientes com leucemia mieloide crônica. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. São Paulo, vol. 4, n.3 p 6-12. Jul-set 2013.

Oliveira, R.A.G. **Hemograma: como fazer e interpretar**. São Paulo. Livraria Médica Paulista Editora. 2007, p. 409-16.

OMS- Organização Mundial de Saúde Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. p.1-20,2005.

Osterberg, L., Blaschke, T. Adherence to medication. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 5, p. 487-497, 2005.

Pagano, M: Gavreau ,K. **Princípios de bioestatística** .Tradução 2ª ed.norte – americana . São Paulo.: Thomas Learning ,2006.

Partridge, A. H., Avorn, J., Wang, P. S., Winer, E. P. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 94, n. 9, p. 652-661, 2002.

Piette, J. D., Heisler, M., Horne, R., & Alexander, G. C. A conceptually based approach to understanding chronically ill patients' responses to medication cost pressures. **Social science & medicine**, v. 62, n. 4, p. 846-857, 2006.

Pinilla-Ibarz, J., Sweet, K., Emole, J., Fradley, M. Long-term BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. **Anticancer research**, v. 35, n. 12, p. 6355-6364, 2015.

Pinto, L., Vaz, I., Moreira Reis, A. M., Almeida-Brasil, C. C., da Silveira, M. R., Guimarães Lima, M., Das Graças Braga Ceccato, M. Avaliação da compreensão da farmacoterapia entre idosos atendidos na Atenção Primária à Saúde de Belo Horizonte, MG, Brasil. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 11, 2016.

Rea, D. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. **Annals of hematology**, v. 94, n. 2, p. 149-158, 2015

Rebecchi, I.M.M. Leucemia mieloide crônica: estratégias terapêuticas atuais e mecanismos de resistência. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, 2003. Ano 1, n.2, p. 49-58.

Rohrbacher, M.; Hasford, J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia. **Best Practice & Research Clinical Haematology**. 2009. Sep, 22(3), p. 295-302.

Romeu, G.S.; Távora, M.R.S.; Costa, A.K.M.; Souza, M.O.B.; Gondim, A.P.S. Notificações de reações adversas em um hospital sentinela de Fortaleza-Ceará. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. 2011, v. 2, n1, p. 5-9.

Ruiz, B.S.J.; Lemus, M.A.G.; Echeverri, M.P.F. Atención farmacéutica y envío domiciliario de medicación a pacientes con leucemia mieloide crónica. **Farmacia Hospitalaria**, 2015; 39(01), 13-22.

Sabate, E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. In: World Health Organizations. 2003. Genova. 211p.

Saglio, G.; Fava, L. Chronic myelogenous leukemia: the present and the future of the TKI therapy. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 2009. 31 (supl. 2). p. 57-60.

Savage, D.G, Antman KH. Imatinib mesylate a new oral targeted therapy. **New England Journal of Medicine**. Fev 2002; 346(9): p.683-93.

Sawyers, C.L. Chronic myeloid leukemia. **New England Journal of Medicine**, 1999. p. 1330-40.

Schiffer, C.A. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia **New England Journal of Medicine**, 2007; 349 (15): 258-65.

Serpa, M.; Sanabani, S.S.; Bedit, I.; Seguro, F.; Xavier, F.; Barroso, C.B. et al. Efficacy and tolerability unusually low doses of dasatinib in chronic myeloid leukemia patients intolerant to standard-dose dasatinib therapy. **Clinical Medicine Insights: Oncology**, 2010. 4: 155 -62.

Simons, S.; Ringsdorf, S.; Braun M. et al. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. **Support Care Cancer**, 2011. Jul 19(7):1009–18.

Silva, A.S.; Rocha Filho JÁ; Bastos, L.L.; Santana, D.P.; Wanderley, A.G. Acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes com dislipidemia em uso de sinvastatina no componente especializado da assistência farmacêutica: um estudo piloto. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, 2013; 34 (1): 51-57.

Soler, R. P., Colet, M. P., Yahni, C. Z., Puig, A. M. G. Establecimiento de los conocimientos, actitudes y opiniones de la población sobre el uso racional de medicamentos. **Atención Primaria**, v. 47, n. 7, p. 446-455, 2015.

Souza, C.A. Leukemia mieloide crônica – novas drogas em desenvolvimento. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 2008. 30 (supl.1) p.32-36.

Souza, C. A., Pagnano, K. B. B., Freitas, M., Coelho, A. M., Araújo, V., & Moreira Funke, W. M. B Diretrizes em foco: Leucemia Mieloide Crônica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 3, p. 220-232, 2013.

Stone, R.M. Optimizing treatment of chronic myeloid leukemia: a rational approach. **Oncologist**, 2004; 9 (3): 259 -70.

Strelec, M. A. A. M., Pierin, A. M., Mion Júnior, D. A influência do conhecimento sobre a doença e a atitude frente à tomada dos remédios no controle da hipertensão arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 81, n. 4, p. 343-54, 2003.

Talpaz, M.; Henlmann, R.; Quintás-Cardana, A.; Mercés, J.; Cortes, J. Re-emergence of interferon-alfa in treatment of chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, 2013. p.803-12.

Trivedi, D.; Blumberg-Landsman P.; Darkow, T.; Smith, D.; McMorrow, D.; Mullins, D.; Adherence and persistence among chronic myeloid patients during second-line tyrosine kinase inhibitor treatment. **Journal of managed care and Speciality Pharmacy**, October 2014. vol. 20, n10, p.1006 -1015b.

Valle, E. A., Viegas, E. C., Castro, C. A. C., Toledo Junior, A. C. A adesão ao tratamento. **Revista Brasileira de Clínica e Terapêutica**, v. 26, n. 3, p. 83-86, 2000.

Valent, P. Severe adverse associated with the use of recond-line BCR/ABL tyrosine kinase inhibitors: preferential occurrence in patients with comorbidities. **Haematologica**. 2011. Oct.96 (10): 1395-97.

Vieira, S. **Bioestatística Tópicos Avançados** Rio de Janeiro 2.ed.-:Elservier, 2004.

Vinholes, G.R.; Alano, G.M.; Galto, D. A percepção da comunidade sobre a atuação do serviço de atenção farmacêutica em ações de educação e saúde relacionados à promoção do uso racional de medicamentos. **Saúde Sociedade**. 2009. v.18, n2, p.293-303.

Vitor RZ, Lopes PL, Menezes SH, Kerkhoff CE. Padrão de consumo de medicamentos sem prescrição médica na cidade de Porto Alegre, RS. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 737-743, 2008.

Volpe, C.R.G. Análise das condições de uso de medicamentos por idosos atendidos em ambulatório de hospital universitário. Dissertação (mestrado em ciências médicas) Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. 2007.

Widmer, N.; Bardin, C.; Chatelut, E.; Paci, A.; Beijner, J. et al. Review of therapeutic drugs monitoring of anticancer drugs part two \_ targeted therapies . **European Journal of cancer** 2014, p.2020-36.

World Health Organization. (WHO) Medicines strategy 2004-2007: countries at the core, 2004.

World Health Organization (WHO). Preventing chronic diseases: a vital investment [internet]. Geneve: WHO, 2005 [citado 2012 mai 14]. Disponível em:< [http://www.who.int.chp/chronic\\_disease\\_disease\\_report/contents/foreward.pdf](http://www.who.int.chp/chronic_disease_disease_report/contents/foreward.pdf)>.

Zago, M.A.; Falcão, R.P.; Pasquini, R. **Tratado de hematologia**. Ed. Atheneu. São Paulo. 2014. p. 419-29.

## ANEXO A

### Questionário de coleta de dados de identificação do paciente

1) NÚMERO DO QUESTIONÁRIO.: \_\_\_\_\_

2) DATA DA ENTREVISTA : \_\_\_\_\_

3) SEXO: ☐ M ☐ F

4) DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

5) PROCEDÊNCIA

☐ MANAUS ☐ OUTRA CIDADE DO AM \_\_\_\_\_

☐ OUTRA CIDADE DO BRASIL \_\_\_\_\_

6) ESTADO CIVIL

☐ SOLTEIRO (A) ☐ CASADO (A) ☐ VIÚVO (A)

☐ SEPARADO (A)/DIVORCIADO (A) ☐ UNIÃO CONSENSUAL

7) ESCOLARIDADE

☐ ANALFABETO

☐ SABE LER E ESCREVER

☐ FUNDAMENTAL INCOMPLETO

☐ FUNDAMENTAL COMPLETO

☐ ENSINO MÉDIO INCOMPLETO

☐ ENSINO MÉDIO COMPLETO

☐ SUPERIOR INCOMPLETO

☐ SUPERIOR COMPLETO

8) OCUPAÇÃO: \_\_\_\_\_

9) RENDA FAMILIAR

☐ MENOS QUE 01 SALÁRIO MÍNIMO

☐ 01 SALÁRIO MÍNIMO

☐ 02 A 03 SALÁRIOS MÍNIMOS

☐ 04 A 05 SALÁRIOS MÍNIMOS

☐ 05 A 07 SALÁRIOS MÍNIMOS

☐ 08 A 10 SALÁRIOS MÍNIMOS

☐ 10 OU MAIS SALÁRIOS MÍNIMOS

## ANEXO B

### Questionário referente ao uso dos inibidores de tirosina quinase (ITQ's)

**1. Qual destes medicamentos ITQ você faz uso, atualmente?**

- ☐ IMATINIBE, DOSE/DIA? \_\_\_\_\_
- ☐ DASATINIBE, DOSE/DIA? \_\_\_\_\_
- ☐ NILOTINIBE, DOSE/DIA? \_\_\_\_\_

**2. Toma o ITQ há quanto tempo?** \_\_\_\_\_

**3. Recebeu orientação sobre o uso do medicamento ITQ?**

- ☐ NÃO ☐ SIM, DE QUEM? \_\_\_\_\_

**4. Sentiu alguma reação adversa quando começou a tomar o medicamento ITQ?**

- ☐ NÃO ☐ SIM

**5. Se sim, quais reações?**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> FALTA DE APETITE | <input type="checkbox"/> CANSAÇO              |
| <input type="checkbox"/> NÁUSEA           | <input type="checkbox"/> CÂIMBRAS             |
| <input type="checkbox"/> VÔMITO           | <input type="checkbox"/> DOR MUSCULAR         |
| <input type="checkbox"/> DIARRÉIA         | <input type="checkbox"/> DOR NAS ARTICULAÇÕES |
| <input type="checkbox"/> PRISÃO DE VENTRE | <input type="checkbox"/> DOR NOS OSSOS        |
| <input type="checkbox"/> DOR ABDOMINAL    | <input type="checkbox"/> DOR NAS EXTREMIDADES |
| <input type="checkbox"/> INSÔNIA          | <input type="checkbox"/> INCHAÇO              |
| <input type="checkbox"/> DOR DE CABEÇA    | <input type="checkbox"/> RESSECAMENTO DA PELE |
| <input type="checkbox"/> TOSSE            | <input type="checkbox"/> OUTRA (S): _____     |
| <input type="checkbox"/> FEBRE            | _____   |
| <input type="checkbox"/> COCEIRA          | _____   |

**6. Qual o horário que você toma o medicamento?**

\_\_\_\_\_

**7. Ingere com qual líquido?**

- ☐ ÁGUA ☐ CHÁ ☐ OUTRO: \_\_\_\_\_
- ☐ LEITE ☐ REFRIGERANTE
- ☐ SUCO ☐ SEM LÍQUIDO

**8. Qual a quantidade de líquido que você usa para tomá-lo?**

- ☐ MENOS DE UM COPO ☐ UM COPO ☐ MAIS DE UM COPO

**9. Você faz uso de outros medicamentos? Quais?**

☐ NÃO

☐ SIM

COM PRESCRIÇÃO MÉDICA:

NOME	DOSE	FREQUÊNCIA	DESDE	FINALIDADE

SEM PRESCRIÇÃO MÉDICA:

NOME	DOSE	FREQUÊNCIA	DESDE	FINALIDADE

**10. Você toma o ITQ concomitantemente com outro (s) medicamento (s)?**

☐ NÃO

☐ SIM

**11. Você sabe quem fornece o medicamento ITQ que recebe?**

☐ NÃO

☐ SIM, ☐ Governo federal ,

☐ Governo estadual

☐ Governo municipal

**12. Você sabe a finalidade de tomar o ITQ?**

☐ NÃO

☐ SIM, \_\_\_\_\_

**13. Você sabe por quanto tempo tomará o ITQ?**

☐ NÃO

☐ SIM

**14. Você sabe o que acontece se não tomar o ITQ?**

☐ NÃO

☐ SIM

**15. Você já tomou outro ITQ?**

☐ NÃO

☐ SIM

**16. Se sim, por que o médico mudou?**

---

---

**17. Onde você guarda seu medicamento?**

---

**18. Utiliza ou já utilizou chás, simpatias ou outros em substituição ao seu medicamento ITQ?**

☐ NÃO

☐ SIM

**19. Você tem dificuldade em ir buscar o ITQ?**

☐ NÃO

☐ SIM

**20. Você já parou de tomar o medicamento?**

☐ NÃO

☐ SIM, POR FALTA DO MEDICAMENTO NA FARMÁCIA D O HEMOAM

☐ SIM, POR FALTAR A CONSULTA MÉDICA

☐ SIM, POR REAÇÃO AO MEDICAMENTO

☐ OUTRO: \_\_\_\_\_

**21 . VOCÊ ESTÁ CIENTE QUE O USO INADEQUADO DO SEU MEDICAMENTO PODE COMPROMETER O SUCESSO DO TRATAMENTO ?**

☐ NÃO

☐ SIM

**22.VOCÊ ACREDITA QUE EM ALGUM MOMENTO DO FUTURO PODERÁ INTERROMPER SEU TRATAMENTO ?**

☐ NÃO

☐ SIM

**ANEXO C****Questionário de adesão ao tratamento (Teste de Morisky e Green)**

<b>QUESTIONÁRIO</b>	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
<b>1. Você, alguma vez, se esquece de tomar seu medicamento?</b>		
<b>2. Você, às vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar o seu medicamento?</b>		
<b>3. Quando você se sente bem, algumas vezes, deixa de tomar seu medicamento?</b>		
<b>4. Quando você se sente mal, às vezes, você deixa de tomar o seu medicamento?</b>		

**SIM = 0, NÃO = 1**

## ANEXO D

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

*TCLE elaborado conforme descrito da Resolução 466/12 nos itens IV.3, IV.4 e IV.5.*

**Título do projeto: Análise das condições do uso de medicamentos inibidores de tirosina quinase por portadores de Leucemia Mieloide Crônica na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM)**

**Responsável pelo projeto:** Andreia Duarte Menezes

**Número do CAAE:** 48313015.3.0000.0009

Você está sendo convidado (a) a participar como voluntário (a) dessa pesquisa, por ser portador de Leucemia Mieloide Crônica e estar utilizando um tratamento com um medicamento conhecido como “Inibidor de tirosina quinase”. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, tem por objetivo garantir seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se você não quiser participar ou se quiser retirar sua autorização a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização.

#### **Justificativa e objetivos da pesquisa**

Os medicamentos que você utiliza para o tratamento da LMC são altamente eficazes. No entanto, como qualquer tipo de tratamento farmacológico, a forma como você o utiliza pode influenciar na maneira como o medicamento irá agir.

O objetivo desta pesquisa é justamente avaliar como os pacientes com LMC em tratamento no HEMOAM estão utilizando estes medicamentos. Desta forma, esperamos identificar pontos de melhoria para o tratamento de pacientes com LMC. A pesquisa será realizada através de uma entrevista com você sobre o seu tratamento. Não serão coletadas amostras de sangue, e nenhum resultado será usado para modificar seu tratamento.

Desconfortos e riscos:

Não há riscos, pois a pesquisa será feita através de entrevistas. Seu nome nunca será divulgado antes ou depois do projeto.

Benefícios:

Não há benefícios diretos. Mas os resultados obtidos neste estudo podem levar a melhorias no tratamento da LMC de uma forma geral.

Acompanhamento e assistência:

Após sua participação nesta pesquisa, nada mudará em seu acompanhamento no HEMOAM, mesmo que você não aceite participar.

Ressarcimento:

Não haverá ressarcimento de despesas de transporte, alimentação, diárias, já que o estudo será feito durante uma consulta normal ao HEMOAM.

Contato

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com os pesquisadores deste projeto no HEMOAM, ou pelo telefone (92) 981429048 ou pelo e-mail andreiadmenezes@yahoo.com.br

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter sido esclarecido sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios, riscos e o incômodo que esta possa causar, aceito participar:

**Paciente**

Eu,

\_\_\_\_\_, data de nascimento: \_\_\_\_\_, documento de identidade: \_\_\_\_\_ concordo em participar do presente estudo, após estar absolutamente esclarecido (a) dos propósitos do mesmo.

Outras informações:

1. O voluntário estará livre para desistir do estudo a qualquer tempo, mesmo que inicialmente tenha concordado em fazê-lo.

2. O voluntário poderá tirar todas as dúvidas que tiver, ou que aparecerem durante o estudo, sobre o mesmo, havendo o compromisso do pesquisador em respondê-las.
3. Todas as informações obtidas pelo estudo terão um caráter sigiloso e confidencial e serão usadas apenas com a finalidade de divulgação e publicação científica, e sua identidade não será revelada.
4. A sua discordância em participar do estudo não lhe acarretará nenhum prejuízo em qualquer outro tratamento ou procedimento que possa necessitar futuramente em qualquer serviço de nosso hospital.

---

Assinatura do Voluntário

\*Obs: todas as páginas deverão ser rubricadas

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

Data e assinatura do pesquisador responsável pela explicação deste termo de consentimento

Manaus, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Andreia Duarte Menezes  
Fone: (55) 92981429048

## ANEXO E

FUNDAÇÃO DE  
HEMATOLOGIA E  
HEMOTERAPIA DO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Análise das condições do uso de medicamentos inibidores de tirosina-quinase por portadores de leucemia mieloide crônica na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM).

**Pesquisador:** ANDREIA DUARTE MENEZES

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 48313015.3.0000.0009

**Instituição Proponente:** Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - HEMOAM

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.361.728

#### Apresentação do Projeto:

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal caracterizada citogeneticamente pela presença do cromossomo Philadelphia. As principais opções terapêuticas são hidroxiureia, o alfa-interferon e os inibidores de tirosina quinase (ITQs), tais como o imatinibe, o dasatinibe e nilotinibe. Os ITQs representaram um avanço no tratamento da LMC, ao possibilitar uma melhora significativa da sobrevida destes pacientes. É sabido que o uso incorreto de medicamento pode reduzir sua eficácia, e aumentar sua toxicidade. Com o aumento da complexidade dos tratamentos, o papel da assistência farmacêutica se torna ainda mais importante, no sentido de obter a eficácia máxima, com toxicidade mínima de tratamentos farmacológicos. Os ITQs, por representarem drogas antineoplásicas orais de alta complexidade, e cujo mecanismo de ação é baseado em um paradigma diferente da quimioterapia citotóxica clássica requerem acompanhamento farmacoterapêutico ainda mais próximo. O presente estudo tem como objetivo avaliar o conhecimento e a compreensão dos portadores de LMC atendidos no HEMOAM, quanto ao uso de ITQs. Trata-se de estudo epidemiológico descritivo, tipo inquérito, que pretende descrever diversos aspectos relacionados à forma como estes pacientes conduzem seus tratamentos à base de ITQs no Estado do Amazonas.

**Endereço:** Av. Constantino Nery 4397 BLD Dir Ens Pesq  
**Bairro:** Chapada **CEP:** 69.050-002  
**UF:** AM **Município:** MANAUS  
**Telefone:** (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cep@hemoam.am.gov.br

## FUNDAÇÃO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 1.361.728

### **Objetivo da Pesquisa:**

Hipótese: O estudo das características da assistência farmacêutica de pacientes sob tratamento com inibidores de tirosina quinase pode identificar mecanismos de baixa adesão ao tratamento e permitir o desenvolvimento de estratégias que melhorem a eficácia do tratamento.

Objetivo Primário: Avaliar a compreensão e o conhecimento de portadores de LMC, atendidos no HEMOAM, quanto ao conhecimento sobre o uso de medicamentos inibidores de tirosina quinase (ITQs). Objetivo Secundário: Descrever se as variáveis sócio-demográficas: idade, sexo, estado civil, escolaridade, ocupação e renda familiar influenciam nas condições de uso dos medicamentos ITQs. Caracterizar as seguintes variáveis relacionadas ao tratamento medicamentoso: dose do medicamento, tempo de tratamento, horário de administração, reações adversas, interações medicamentosas, terapias alternativas, conhecimento sobre o medicamento. Identificar a adesão do paciente ao tratamento medicamentoso com ITQs.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Não há riscos, pois a pesquisa será feita através de entrevistas. A identidade do paciente não será divulgado antes ou depois do projeto.

Benefícios: Não há benefícios diretos. Mas os resultados obtidos neste estudo podem levar a melhorias no tratamento da LMC de uma forma geral.

### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisadora atendeu as solicitações feitas no parecer anterior, não havendo assim mais pendências neste projeto.

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

Todos os termos solicitados foram apresentados.

### **Recomendações:**

Recomendações atendidas.

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

Atendidas.

### **Considerações Finais a critério do CEP:**

Todas as recomendações foram atendidas, inclusive a apresentação dos termos obrigatórios.

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

Endereço: Av. Constantino Nery 4397 Bl.D Dir Ens Pesq  
Bairro: Chapada CEP: 69.050-002  
UF: AM Município: MANAUS  
Telefone: (92)3655-0114 Fax: (92)3655-0112 E-mail: cep@hemoam.am.gov.br

**FUNDAÇÃO DE  
HEMATOLOGIA E  
HEMOTERAPIA DO**



Continuação do Parecer: 1.361.728

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_566762.pdf	01/10/2015 00:14:29		Aceito
Outros	img051.jpg	01/10/2015 00:10:49	ANDREIA DUARTE MENEZES	Aceito
Outros	50.jpg	01/10/2015 00:08:22	ANDREIA DUARTE MENEZES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Andreia_final.7.1.docx	11/08/2015 21:25:48		Aceito
Folha de Rosto	img017.jpg	10/08/2015 19:18:18		Aceito
Outros	Carta.jpg	10/08/2015 00:07:23		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo de consentimento do projeto.docx	08/08/2015 16:35:39		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

MANAUS, 10 de Dezembro de 2015

\_\_\_\_\_  
**Assinado por:  
Adriana Malheiro  
(Coordenador)**

Endereço: Av. Constantino Nery 4397 BLD Dir Ens Pesq  
 Bairro: Chapada CEP: 69.050-002  
 UF: AM Município: MANAUS  
 Telefone: (92)3655-0114 Fax: (92)3655-0112 E-mail: cep@hemoam.am.gov.br