

Uso de inibidor de tirosina quinase por pacientes com leucemia mieloide crônica em uma instituição pública de hematologia do estado do Amazonas, Brasil

Andreia Duarte MENEZES¹ , Nelson Abraham FRAIJI^{1,2} 

¹Programa de pós-graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas ²Fundação hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas

Autor correspondente: Menezes AD, andreiadmenezes@yahoo.com.br

Submetido em: 22-07-2020 Reapresentado em: 10-10-2020 Aceito em: 18-10-2020

Revisão por pares: revisores cegos

Resumo

Objetivos: Avaliar as condições de uso dos inibidores de tirosina quinase e a adesão por portadores de leucemia mieloide crônica atendidos em uma instituição pública de hematologia. **Métodos:** Tratou-se de um estudo observacional e transversal realizado de dezembro de 2015 a abril de 2016. A coleta de dados foi através de entrevistas com questionários padronizados que avaliaram o perfil socioeconômico e demográfico, a terapia medicamentosa e pelo teste de Morisky-Green que avaliou o grau de adesão. Foram incluídos pacientes com mais de 18 anos em uso há mais de um mês, de um dos inibidores de tirosina quinase; imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe e que assinaram o termo de consentimento livre esclarecido, de concordância de participação do estudo. Foi realizada a análise estatística descritiva e o teste do qui-quadrado com correção de Yates. **Resultados:** Foram entrevistados 63 pacientes, com média de idade de 50 anos com desvio-padrão de 15,95, sendo 60% homens. Quanto ao conhecimento sobre os aspectos relacionados ao uso dos inibidores: 95,2% tomaram no momento correto, 93,7% não usaram concomitantemente outros medicamentos, 63,5% guardavam em local adequado e 97% dos pacientes receberam orientação prévia do médico sobre o uso. Quanto à informação sobre o tratamento, 90,5% conheciam a finalidade de tomar o medicamento, 60% não sabiam o tempo de uso, 83% não sabiam o que aconteceria se parassem de tomar e 73% acreditavam poder interromper o tratamento em algum momento. Identificou-se uma adesão ao tratamento de 46% dos pacientes. **Conclusão** Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre ter ou não adesão, comparando-se com as variáveis estudadas.

Palavras-chave: inibidores de tirosina quinase, leucemia mieloide crônica, tratamento farmacológico.

Use of tyrosine kinase inhibitor by patients with chronic myeloid leukemia at a public hematology institution in the state of Amazonas, Brazil

Abstract

Objectives: To evaluate the conditions of use of tyrosine kinase inhibitors and adherence by patients with chronic myeloid leukemia treated at a public hematology institution. **Methods:** This was an observational and cross-sectional study carried out from December 2015 to April 2016. Data collection was carried out through interviews with standardized questionnaires that assessed the socioeconomic and demographic profile, drug therapy and by the Morisky-Green test that assessed the green adherence. Patients over 18 years old who had been using one of the tyrosine kinase inhibitors for more than one month were included; imatinib, dasatinib or nilotinib and who signed the informed consent form, agreement to participate in study. Descriptive statistical analysis and chi-square test with Yates correction were performed. **Results:** 63 patients were interviewed, with a mean age of 50 years with a standard deviation of 15.95, being 60% men. As for knowledge about the aspects related to the use of inhibitors: 95.2% took at the right time, 93.7% did not use other medications concomitantly, 63.5% kept it in an appropriate place and 97% of the patients received prior guidance from the doctor about the use. As for information about treatment, 90.5% knew the purpose of taking the medication, 60% did not know the time of use, 83% did not know what would happen if they stopped taking it and 73% believed they could stop the treatment at some point. Adherence to treatment was identified 46% of patients. **Conclusion:** No statistically significant differences were found between having or not adherence, when compared with the studied variables.

Keywords: tyrosine kinase inhibitors, chronic myeloid leukemia, pharmacological treatment.



Introdução

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica caracterizada citogeneticamente pela presença do cromossomo Philadelphia e a produção de uma proteína com atividade tirosina quinase aumentada^{1,2} e representa de 15 a 20% de todas as leucemias³.

Os fármacos mais utilizados no tratamento da LMC são os inibidores de tirosina quinase (ITQ's): mesilato de imatinibe, dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe e ponatinibe. Esses representam importante avanço no tratamento, ao possibilitar ao paciente uma sobrevida praticamente semelhante à da população em geral^{4,5}.

A análise da segurança de medicamentos é um dos instrumentos disponíveis aos sistemas de saúde que ajudam significativamente a otimização da farmacoterapia e do seu uso racional. Esta, por sua vez, compreende a seleção de medicamentos que atendam não só aos critérios de segurança, mas também de qualidade, efetividade e do seguimento farmacoterapêutico, que tem por objetivo identificar e prevenir resultados negativos associados ao tratamento medicamentoso⁶.

O paciente com LMC necessita de atenção não só pelos sintomas e complicações da doença, mas também por comorbidades que determinam o uso contínuo do medicamento com possibilidades de interações, assim como, toxicidade do tratamento antineoplásico, reações adversas, automedicação e tratamentos alternativos⁷. A compreensão pelo paciente da prescrição é fundamental para garantir a adesão ao tratamento⁸.

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)^{9,10}. Um método de avaliação muito utilizado é o teste indireto de Morisky e Green (TMG), que utiliza questões padronizadas sobre os motivos que podem dificultar o tratamento¹¹.

Na LMC, a adesão é fundamental para o sucesso no tratamento à base de ITQ's e evidências sugerem que adesão reduzida está associada à redução da eficácia e ao aumento dos custos de saúde¹².

Considerando a importância dos inibidores de tirosina quinase no tratamento, este estudo teve como objetivo analisar as condições de uso desses medicamentos e a sua adesão por portadores de LMC em uma instituição pública de hematologia do estado do Amazonas.

Métodos

Tratou-se de um estudo observacional, transversal que foi realizado na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (FHMOAM), instituição de médio porte que acompanha portadores de doenças hematológicas benignas e malignas. A FHMOAM possui ambulatórios e enfermarias que oferecem tratamentos especializados, pronto atendimento, serviço farmacêutico, odontológico, acompanhamento fisioterápico, psicológico e social. Realiza também atividades de pesquisa e ensino.

O estudo foi realizado no período de 14 de dezembro de 2015 a 26 abril de 2016, com portadores de LMC, que atenderam os seguintes critérios de inclusão: idade igual ou superior a 18 anos, estar em tratamento há mais de um mês com um dos inibidores de tirosina quinase (ITQ's): imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídos pacientes com menos de 18 anos e os que estavam há menos de um mês em uso de um dos medicamentos, porque impediria a avaliação da adesão ao tratamento.

As entrevistas foram conduzidas com dois instrumentos. O primeiro abordou os dados do perfil sociodemográfico e econômico com variáveis independentes. O segundo, referiu-se a obtenção de dados relacionados à terapia medicamentosa, condições de utilização de medicamentos em seu domicílio e conhecimento sobre a doença, adaptado dos questionários de Dewulf (2005)¹³ e Volpe (2007)¹⁴. Em relação ao questionário sobre a terapia medicamentosa, foram abordadas aspectos referentes as variáveis independentes (segundo relato dos pacientes): tipo de ITQ utilizado (imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe), ao tempo de uso (meses ou anos); se recebeu orientação quanto à finalidade do uso (se sim, de quem); se apresentou reações adversas (se sim, quais), sobre o momento de administração (horário e se com refeições ou não), o líquido de ingestão (água ou outro) e a quantidade (menos de um copo, um copo ou mais de um copo de 180mL); se conhecia o fornecedor do medicamento (governo federal, estadual ou federal); se tinha dificuldade em ir buscar o medicamento, o local onde armazenava o medicamento, a finalidade de tomar o ITQ, se sabia por quanto tempo iria utilizar o ITQ; se interrompeu o uso (resposta positiva, perguntava o motivo); se sabia das consequências da suspensão e se acreditava que no futuro poderia interromper o tratamento (se a resposta fosse afirmativa, perguntava o porquê). Além desses, utilizou-se também o teste de Morisky e Green (1986)¹¹.

Foi utilizada uma amostragem por conveniência, não probabilística. Desta forma, a amostra contou com 63 portadores de LMC, que atenderam aos critérios e aceitaram a participar da pesquisa. As entrevistas foram realizadas no ambulatório, enquanto os pacientes aguardavam o atendimento médico. Cada questionário foi lido e preenchido pelo mesmo pesquisador, de acordo com cada resposta fornecida pelo paciente. A entrevista individual tinha duração média de 15 minutos

Foram calculadas as frequências absolutas simples e relativas para os dados categóricos e no cruzamento das variáveis foi aplicado o teste do qui-quadrado com correção de Yates. O *software* utilizado na análise dos dados foi o programa Epi Info versão 7.2 para Windows. O nível de significância fixado para aplicação dos testes estatísticos foi de 5%.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação Hospitalar e Hemoterapia do Amazonas (FHMOAM), sob o n° do CAAE 48313015.3.000.0009.

Resultados

Entre 133 portadores de LMC em uso de um dos ITQ's, 63 foram entrevistados. Desses, 38 (60%) eram homens. A média de idade dos pacientes foi de 50 anos com desvio de 15,95. O paciente com menor idade apresentou 21 anos e o paciente mais velho tinha 85 anos.



Quanto ao uso de ITQ's, 65% dos portadores de LMC utilizavam imatinibe, 17,5% nilotinibe e 17,5% dasatinibe. Em relação a dose diária do ITQ, todos entrevistados souberam citar. Em relação ao horário de administração, a maioria dos pacientes (95,2%) seguia o que era especificado na bula. Também grande parte (90,5%) tomava com o líquido adequado, água, mas só 58,7% tomava a quantidade de um copo ou mais.

Quanto ao conhecimento sobre a finalidade de tomar ITQ, 90% dos pacientes afirmaram saber e mencionaram que era para tratar a LMC, mas, destes 4% não souberam especificar o tipo de leucemia. Quanto ao tempo que fariam uso do antineoplásico, somente 40% afirmaram saber e disseram que seria por toda vida.

93,7% utilizavam algum medicamento mas somente 6,3% faziam uso concomitante, sendo as classes terapêuticas mencionadas analgésico, anti-hipertensivo, antiácido e antidiabético oral.

Nosso estudo avaliou a forma de utilização dos ITQ's e o nível de informação quanto ao tratamento. Mais da metade dos pacientes apresentaram reações adversas aos ITQ's, sendo as mais citadas náusea, diarreia, vômito e cefaleia, Tabela 1.

Quanto à adesão à terapia medicamentosa, 54% dos entrevistados foram não aderentes e 46% aderentes. O paciente foi considerado com adesão somente quando respondia negativamente a todas as quatro perguntas do teste de Morisky e Green. As principais causas da não adesão segundo o teste foram: esquecimento (38%), descuido do horário (32%), sentir-se mal (18%) e sentir-se bem (12%).

A partir do resultado da avaliação da adesão, comparou-se algumas das variáveis sociodemográficas, econômicas e situação do tratamento. Não foram encontradas diferenças significativas estatísticas ($p > 0,05$) entre as variáveis analisadas e a adesão total ou a não adesão, Tabela 2.

Tabela 1. Características quanto a utilização e conhecimento sobre os ITQs por portadores de LMC na Fundação HEMOAM, Manaus-AM (n=63).

Informações	Pacientes (N= 63) % (n)
Educação, autonomia e crenças sobre o tratamento	
Recebeu orientação prévia?	
Médico	96,8 (61)
Farmacêutico	1,6 (1)
Não	1,6 (1)
Conhece a finalidade de tomar os ITQ's¹	90,5 (57)
Sabe por quanto tempo tomará o ITQ¹	40,0 (25)
Sabe o que acontece se deixar de tomar o ITQ¹	83,0 (52)
Tem ciência de que o uso inadequado dos ITQ's pode comprometer o sucesso do tratamento¹	93,7 (59)
Acredita que em algum momento poderá interromper o tratamento com ITQ	73,0 (46)
Informações da farmacoterapia	
Sabe quem fornece seus medicamentos¹	42,9 (27)
Tem dificuldade de ir buscar os ITQs¹	43,0 (27)
Local de armazenamento adequado¹	63,5 (40)
Usa outros medicamentos¹	54,0 (34)
Líquido adequado utilizado para uso do medicamento	90,5 (57)
Quantidade de líquido utilizada adequada	58,7 (37)
Momento de administração adequado¹	95,2 (60)
Toma o ITQ concomitantemente com algum outro medicamento¹	6,3 (4)
Reações adversas mais citadas¹	
Náusea	38,1 (24)
Diarreia	22,2 (14)
Vômito	20,6 (13)
Cefaleia	17,5 (11)
Cansaço	15,9 (10)
Dor abdominal	15,9 (10)
Febre	14,3 (9)
Inchaço	14,3 (9)
Cãibras	6,3 (4)
Tontura	6,3 (4)

¹Variável dicotômica, mostrados resultados para somente uma das duas categorias.

Tabela 2. Perfil sociodemográfico e de adesão ao tratamento dos pacientes portadores de LMC atendidos na Fundação HEMOAM, Manaus-AM, no período de dezembro/2015 a abril/2016.

Variáveis (n = 63)	Todos N=63 % (n)	Adesão		Valor p
		Não N=34 % (n)	Sim N=29 % (n)	
Sociodemográficas e econômicas				
Faixa Etária				
20-40	31,7 (20)	20,6 (13)	11,1 (7)	
41-59	33,3 (21)	14,3 (9)	19,0 (12)	0,363
≥60	35,0 (22)	19,0 (12)	15,9 (10)	
Sexo masculino	60,3 (38)	27,0 (17)	33,3 (21)	0,120
Faixa Renda ≤ 1 salário mínimo^{1,2}	46,0 (29)	55,9 (19)	34,5 (10)	0,148
Escolaridade acima de 8 anos de estudo¹	47,6 (30)	44,1 (15)	51,7 (15)	0,727
Procedência				
Interior do estado	25,0 (16)	20,6 (7)	31,0 (9)	0,510
Manaus	75,0 (47)	79,4 (27)	60,0 (20)	
Educação, autonomia e crenças sobre o tratamento				
Sabe por quanto tempo tomará o ITQ¹	40,0 (25)	38,2 (13)	41,4 (12)	0,998
Acredita que em algum momento poderá interromper o tratamento com ITQ	73,0 (46)	73,5 (25)	72,4 (21)	0,998
Informações da farmacoterapia				
Usa outros medicamentos¹	54,0 (34)	52,9 (18)	55,2 (16)	0,998
Momento de administração adequado¹	95,2 (60)	49,2 (31)	46,0 (29)	0,296
Relatou reações adversas¹	75,0 (47)	73,5 (25)	75,9 (22)	0,998
Tem dificuldade de ir buscar os ITQs¹	43,0 (27)	17,5 (11)	25,4 (16)	0,117

¹Variável dicotômica, mostrados resultados para somente uma das duas categorias. ²Um salário mínimo médio no período de estudo = R\$ 788,00 e US\$197



Discussão

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 tratamento¹⁵. Segundo Piette et al (2006)¹⁶, 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 analisado num contexto mais amplo, no qual sejam observadas características individuais (demográficas, socioeconômicas e clínicas), assim como características de tratamento, do processo de cuidado e do serviço de saúde no qual o paciente esteja incluído.

Quanto ao conhecimento sobre o momento de administração, líquido de administração e quantidade de líquido ingerida, mais da metade dos pacientes seguiam o que era especificado pela bula do ITQ, o que demonstra uma importante compreensão inicial da farmacoterapia.

A ingestão do ITQ no momento específico e com a quantidade de água adequada leva a um menor risco de distúrbios gastrointestinais.

Ao se fazer um comparativo com estudos anteriores realizados ao longo dos últimos 17 anos^{15, 17, 18}, com pacientes em uso contínuo de medicamentos, em diferentes momentos, percebeu-se que os portadores de LMC da Fundação HEMOAM em relação às variáveis de conhecimento sobre o uso, a duração e a finalidade do tratamento estavam com melhor conhecimento sobre a farmacoterapia.

Quanto ao armazenamento dos medicamentos ITQ's, a maioria dos entrevistados guardava o medicamento de maneira adequada. Entre os que guardavam de forma inadequada, identificamos: fora da embalagem original, a guarda dos medicamentos em banheiros e cozinhas (locais úmidos) e em locais de fácil acesso às crianças. Segundo a OMS, o mau acondicionamento de medicamentos pode torná-los ineficazes ou trazer consequências graves à saúde do indivíduo se ingerido de forma errada¹⁹.

No nosso estudo, grande parte dos pacientes mencionaram ter reações adversas e, encontraram-se maiores frequências de reações relacionadas a distúrbios gastrointestinais, principalmente náuseas, diarreia e vômitos, semelhantes aos mencionados no estudo de Rea (2015)²⁰. Segundo Pinilla-Ibaaz et al (2015)²¹, reações adversas associadas a terapia com ITQ's podem ser gerenciadas por uma monitorização cuidadosa ou ajustes de dose.

Quanto ao uso simultâneo de ITQ's com outros medicamentos, somente 6% dos pacientes faziam uso. A questão é que o fato dos ITQ's 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^{22, 23}.

Em relação ao questionamento sobre o que aconteceria se parassem, por vontade própria, de tomar o ITQ, mais da metade dos pacientes afirmaram saber o que ocorreria, o que corroborou com o estudo de Hamerschlag e colaboradores²⁴ com 1.102 pacientes com LMC cadastrados na Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE), que avaliou a percepção dos pacientes sobre a doença, diagnóstico, monitoramento, tratamento e reações adversas.

Foi avaliada também a questão da crença de poder interromper o tratamento no futuro, a maioria acreditava ser possível, sendo mencionados como motivos, a cura dada por Deus,

seguida da resposta ao tratamento, transplante e mudança para um medicamento mais inovador. A percepção dos pacientes contradisse as recomendações da National Comprehensive Cancer Network e da European Leukemia Net de que haja uma manutenção por período indeterminado do uso dos ITQ's, mesmo em pacientes que estejam com uma boa resposta terapêutica^{25, 26}.

Já 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. Menos da metade dos entrevistados sabiam que era o governo federal. Muito se discute em relação alto custo dos ITQ's, 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.

Quanto às informações prévias recebidas sobre o uso dos ITQ's, quase todos os pacientes mencionaram que foram dadas pelo médico. E surpreende a ínfima menção ao farmacêutico, visto que há mais de uma década, nos grandes hospitais em todo Brasil, já existe uma participação ativa e evidente no acompanhamento farmacoterapêutico e consequente atenção farmacêutica. O resultado da ínfima participação do farmacêutico no HEMOAM, quanto à orientação ao uso de medicamentos não acompanhou as evidências dos estudos de Vinholes *et al* (2009), Simons *et al* (2011), Liekweg *et al* (2012), Oliveira *et al* (2013) e Ruiz e colaboradores (2015), os quais mostraram maior participação do farmacêutico na adesão terapêutica^{27, 28, 29, 30, 31}.

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 adequada³². A adesão ao uso de medicamentos já vem sendo estudada há bastante tempo e discutida na literatura por inúmeros profissionais. Sua importância é crucial para o tratamento do paciente e para a melhora do seu estado de saúde³³.

No nosso estudo, a adesão completa foi maior que 1/3, o que pode estar relacionado ao fato de a maioria dos pacientes fazerem uso do ITQ há mais de um ano, este resultado foi semelhante a outros estudos^{34, 35}.

As causas não-intencionais, esquecimento ou descuido de horário, foram as principais responsáveis pela não adesão, em nossa pesquisa. Conforme Marques e Pierin (2008)³⁶, as maiores barreiras para adesão de antineoplásicos: são o esquecimento do horário de tomar e o estado de saúde (quando se sentem bem ou mal, param), para Efficace *et al* (2014)³⁷, a maioria dos pacientes de LMC são não aderentes devido causas não intencionais.

Fez-se uma comparação entre a adesão ou não ao tratamento e as variáveis sociodemográficas, econômicas e a situação do tratamento e não se encontraram diferenças significativas, na relação entre estes fatores. O que corroborou com o estudo de Strelec (2003)³⁸ que não encontrou nenhuma associação entre fatores demográficos e a adesão à terapia medicamentosa.

O presente estudo, teve 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 houve uma grande significância. Diferentemente, o estudo de Sabate (2003)³⁹ menciona ser possível que quanto maior seja o rendimento, maior seja a adesão ao tratamento medicamentoso.

Em outro estudo⁴⁰, 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 adesão⁴¹.

Quanto as limitações do nosso estudo, podemos considerar: a amostragem por conveniência, o que limita os resultados a população estudada; as entrevistas no ambulatório, num único momento, o que pode ter gerado imprecisão de memória em algumas respostas e o pequeno período da pesquisa, já que alguns pacientes das cidades do interior mais longínquas, só retornam as consultas a cada 3 meses.

Conclusão

A adesão à terapia medicamentosa foi de 46%, 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.

Fontes de financiamento

O projeto não recebeu nenhum financiamento.

Colaboradores

ADM participou da concepção do projeto, coleta de dados, análise e interpretação dos dados; redação do artigo e revisão crítica. NAF participou da concepção do projeto, revisão crítica e aprovação da versão final a ser publicada. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e assumem a responsabilidade por todas as informações do trabalho, garantindo exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

Agradecimentos

À Fundação Hospitalar e Hemoterapia do Amazonas que nos permitiu a realização da pesquisa. Ao Prof. Dr. Erich Vinícius de Paula por suas sugestões na elaboração desta pesquisa.

Declaração de conflitos de interesse

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

1. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Tratado de hematologia, 2ª edição. São Paulo: Atheneu; 2014.
2. Bollmann PW, Giglio AD. Leucemia mieloide crônica: passado, presente, futuro. Einstein. 2011;9(2):236-243.
3. Bortolheiro TC, Chiattoni CS. Leucemia mieloide crônica: história natural e classificação. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008;30(1):3-7.
4. Cortes J, Kantaijian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. Blood. 2012;120(7):1390-1397.
5. Mauro MJ. Goals for chronic myeloid leukemia TK Inhibitors treatment: how little diseases is too much? American Society of Hematology Education Program. 2014;1: 234-9.
6. Mastroianni P, Varallo FR. Farmacovigilância para a promoção do uso correto de medicamentos, 1ª edição. Porto Alegre: Artmed; 2013.
7. Dalla E, Couto DHN, Cava CEM, *et al.* 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.
8. Carvalho VT, Cassiani SDB, Chiericato C, *et al.* Erros mais comuns e fatores de risco na administração de medicamentos em unidades básicas de saúde. Rev Latino-Am Enfermagem. 1999;7(5):67-75.
9. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005;353(5):487-497
10. Freitas JGA, Nielson SEDO, Porto CC. Adesão ao tratamento farmacológico em idosos hipertensos: uma revisão integrativa da literatura. Rev Soc Bras Clín Méd. 2015;13(1):75-84.
11. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predeve validity of a self-reported measure of medication adherence. Medical Care. 1986;(24):67-74.
12. Jabbour E, Saglio G, Radich J, *et al* Adherence to BCR-ABL inhibitors: issues for CML therapy. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2012;12(4):223-229.
13. Dewulf NLS. 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.
14. Volpe CRG. 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.
15. Da Silva TD, Schenkel EP, Mengue SS. Nível de informação a respeito de medicamentos prescritos a pacientes ambulatoriais de hospital universitário. Cad Saúde Pública. 2000;16(2):449-455.
16. Piette JD, Heisler M, Horne R, *et al.* A conceptually based approach to understanding chronically ill patients' responses to medication cost pressures. Social science & medicine. 2006;62(4):846-857.
17. Fröhlich SE, Dal Pizzol TDS, Mengue SS. Instrumento para avaliação do nível de conhecimento da prescrição na atenção primária. Rev Saúde Pública. 2010;44(6):1046-1054.
18. Pinto IVL, Moreira Reis AM, Almeida-Brasil CC, *et al.* Avaliação



- da compreensão da farmacoterapia entre idosos atendidos na Atenção Primária à Saúde de Belo Horizonte, MG, Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2016;21(11): 3469-3481.
19. World Health Organization. (WHO) Medicines strategy 2004-2007: countries at the core, 2004.
 20. Rea D. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Annals of hematology*. 2015;94(2):149-158.
 21. Pinilla-Ibarz J, Sweet K, Emole J, *et al*. Long-term BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *Anticancer research*. 2015;35(12):6355-6364.
 22. Cava PKP, Cava CEM, Winkelmann L, *et al*. Perfil farmacoepidemiológico dos pacientes com leucemia mielóide crônica (LMC) em tratamento com mesilato de imatinibe no hospital do câncer/INCA. *Sistema Nervoso*. 2010;8:15.
 23. Haoula A, Widmer N, Buchasa MA, *et al*. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib e nilotinib. *Blood*. 2011;117(8):675-87.
 24. Hamerschlag N, Souza C, Cornacchioni AL, *et al*. Patients perceptions about diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia: a cross sectional study among brazilian patients. *Sao Paulo Med J*. 2014;133(6):471-479.
 25. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, *et al*. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122(6):872-884.
 26. 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. Acesso em: 15 fev 2015.
 27. Vinholes GR, Alano GM, 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. *Saude Soc*. 2009;8(2):293-303.
 28. Simons S, Ringsdorf S, Braun M, *et al*. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Support Care Cancer*. 2011;19(7):1009-18.
 29. Liekweg A, Westfeld M, Braun M, *et al*. Pharmaceutical care for patients with breast and ovarian cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2012; 20(11):2669-2677.
 30. Oliveira A, Munhoz EC, Nardin JM, *et al*. Avaliação de adesão ao mesilato de imatinibe de pacientes com leucemia mielóide crônica. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2013;4(3):6-12.
 31. Ruiz BSJ, Lemus MAG, Echeverri MPF. Atención farmacéutica y envío domiciliario de medicación a pacientes con leucemia mielóide crônica. *Farm Hosp*. 2015;39(01):13-22.
 32. Valle EA, Viegas EC, Castro CAC, *et al*. A adesão ao tratamento. *Rev Bras Clín Ter*. 2000;26(3):83-86.
 33. Mourão-Júnior CA, Souza ABD. Adesão ao uso de medicamentos: algumas considerações. *Estudos Interdisciplinares em Psicologia*. 2010;1(1):96-107.
 34. Anderson KR, Chambers CR, Lam N, *et al*. Medication adherence among adults prescribed imatinib, dasatinib or nilotinib for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Journal Oncology Pharmacy Practice*. 2014;21(1):19-25.
 35. Trivedi D, Landsman-Blumberg P, Darkow T, *et al*. Adherence and persistence among chronic myeloid leukemia patients during second-line tyrosine kinase inhibitor treatment. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2014;20(10):1006-1015.
 36. Marques PAC, Pierin AMG. Fatores que influenciam a adesão de pacientes com câncer à terapia antineoplásica oral. *Acta Paul Enferm*. 2008;21(2):323-329.
 37. Efficace F, Rosti G, Cottone F, *et al*. Profiling chronic myeloid leukemia patients reporting intentional and unintentional non-adherence to lifelong therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia research*. 2014;38(3):294-298.
 38. Strelec MAAM, Pierin AM, Mion Júnior D. A influência do conhecimento sobre a doença e a atitude frente à tomada dos remédios no controle da hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(4):343-54.
 39. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. In: World Health Organizations. Genova, 2003. p211.
 40. Laufs U, Rettig-Ewe V, Böhm M. Strategies to improve drug adherence. *European Heart Journal*. 2011;32(3):264-268.
 41. Miaso AI, Miamoto CS, do Carmo Mercedes BP, *et al*. Adesão, conhecimento e dificuldades relacionados ao tratamento farmacológico entre pessoas com esquizofrenia. *Rev Eletrônica Enferm*. 2015;17(2):186-95.