



MARIA HELENA DE ALMEIDA

**ADERÊNCIA DOS PACIENTES COM
LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA À TERAPIA
COM INIBIDORES DE TIROSINO QUINASE**

**CAMPINAS
2013**



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

MARIA HELENA DE ALMEIDA

**ADERÊNCIA DOS PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE
CRÔNICA À TERAPIA COM INIBIDORES DE TIROSINO
QUINASE**

Orientador: Prof. Dr. Cármino Antonio de Souza

*Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para a Obtenção do Título de Doutora em Clínica
Médica, na área de concentração em Clínica Médica*

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA
DISSERTAÇÃO/ TESE DEFENDIDA PELA ALUNA VÂNIA
PERETTI WOBETO E ORIENTADO PELO PROF. DR. EVANDRO
DE OLIVEIRA.

Assinatura do Orientador

CAMPINAS

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

AL64a Almeida, Maria Helena de, 1973-
Aderência dos pacientes com leucemia mielóide
crônica à terapia com inibidores de tirosina quinase /
Maria Helena de Almeida. -- Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador : Cármino Antonio de Souza.
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Adesão à medicação. 2. Leucemia mielóide
crônica. 3. Terapêutica. I. Souza, Carmino Antonio de,
1951-. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Adherence to tyrosine kinase inhibitors treatment in patients with
chronic myeloid leukemia.

Palavras-chave em inglês:

Medication adherence

Chronic myeloid leukemia

Therapeutics

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutora em Clínica Médica

Banca examinadora:

Cármino Antonio de Souza [Orientador]

Erich Vinicius de Paula

Francisco Jose Penteadó Aranha

Belinda Pinto Simões

Monika Conchon Ribeiro de Mello

Data da defesa: 04-02-2013

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

MARIA HELENA DE ALMEIDA

Orientador PROF. DR. CÁRMINO ANTONIO DE SOUZA

MEMBROS:

1. PROF. DR. CÁRMINO ANTONIO DE SOUZA

2. PROF. DR. ERICH VINICIUS DE PAULA

3. PROF. DR. FRANCISCO JOSE PENTEADO ARANHA

4. PROFA. DRA. BELINDA PINTO SIMÕES

5. PROFA. DRA. MONIKA CONCHON RIBEIRO DE MELLO

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas

Data: 04 de fevereiro de 2013

AGRADECIMENTOS

À todos os pacientes que, gentilmente, concordaram em tornar este projeto uma realidade.

Ao meu orientador, Prof^o Cármino Antonio de Souza, pela paciência e ensinamentos transmitidos durante o decorrer destes cinco anos de projeto.

Aos membros desta banca, titulares e suplentes, pelo tempo dedicado, para a leitura e discussão deste projeto.

À equipe da farmácia pela cooperação na coleta das informações, sem seu auxílio este projeto não teria sido viável.

À toda a equipe da pesquisa clínica pela paciência, companheirismo e cooperação.

À toda a minha família que, desde de sempre, me apoio e incentivou, não permitindo que cedesse às dificuldades encontradas no trajeto do desenvolvimento deste projeto.

À minha amiga Cíntia e ao seu marido Leo pela persistência em me ajudar a entender e realizar parte da estatística deste projeto.

E a todos que direta ou indiretamente contribuíram para que este desafio foi ultrapasso e o meu doutorado se tornasse uma realidade.

RESUMO

A leucemia mielóide crônica é uma doença clonal, caracterizada por uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22. A introdução do tratamento com inibidores de tirosino quinase, administrado por via oral, revolucionou e melhorou drasticamente o tratamento destes pacientes, porém a eficácia deste tratamento está diretamente relacionada ao uso desta medicação a longo prazo. **Pacientes e métodos:** 137 pacientes com leucemia mielóide crônica, em uso de inibidores de tirosino quinase, tiveram a sua aderência avaliada em três diferentes momentos: seis meses retrospectivo, seis e doze meses prospectivos. Três diferentes métodos indiretos foram utilizados para a avaliação da aderência: o teste de Morisky, o diário de medicação e o índice de posse da medicação. **Resultados:** não houve diferença significativa quando consideramos os três diferentes momentos em que avaliação foi realizada e o método considerado mais efetivo para a avaliação da aderência foi considerado o índice de posse da medicação ($p=0.0001$). Considerando as informações acima, o método utilizado para a avaliação da aderência foi o índice de posse da medicação avaliado após, aproximadamente, 12 meses de análise. A mediana de aderência observada neste estudo foi de 96,5%. Os fatores que influenciaram a aderência foram: nível socioeconômico, qualidade de vida, tempo de uso dos inibidores de tirosino quinase e participação em protocolos de pesquisa clínica. Sendo que pacientes com níveis socioeconômicos mais elevados, com melhor qualidade de vida e que estavam inseridos em protocolos clínicos estavam relacionados com melhores índices de aderência ($p=0.01$, $p=0.007$ e $p=0.02$ respectivamente). Enquanto que pacientes com tempo mais prolongado de uso dos inibidores de tirosino quinase estavam relacionados a piores índices de aderência ($p=0.03$). Para os pacientes em uso de imatinibe por um período de 24 a 48 meses, em primeira linha de tratamento a aderência foi significativamente melhor em pacientes que apresentavam resposta molecular maior quando comparado ao grupo que não havia atingido este benefício terapêutico ($p=0.04$). Apenas 24% da população avaliada manteve-se completamente aderente no período de avaliação. **Conclusões:** a manutenção de uma aderência adequado em pacientes com leucemia mielóide crônica em uso de inibidores de tirosino quinase esta relacionado com a obtenção de melhores índices de resposta molecular e consequentemente, melhores resultados terapêuticos. A monitorização contínua da aderência nestes pacientes é fundamental para que se atinjam os objetivos

terapêuticos. Informações sobre os fatores que podem influenciar a aderência, uma equipe multidisciplinar especializada e treinada para assistir este paciente pode fazer a diferença na obtenção de melhores resultados terapêuticos.

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia is a clonal disorder caused by the reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22. The introduction of oral tyrosine kinase inhibitors has dramatically revolutionized and improved outcomes in these patients. However, treatment success is directly related to good long-term adherence and questions relating to adherence to prescribed therapy have become an important issue. **Patient and Methods:** adherence to tyrosine kinase inhibitors therapy was evaluated in 137 chronic myeloid leukemia patients in three different times: six months retrospective, six and twelve month prospectively. Three different methods were used to evaluate adherence: the Morisky Questionnaire, the medication diary and the medication possession ratio. **Results:** there was no difference between the three different time of evaluation and the medication possession ratio was the most effective method of assessing adherence ($p=0.0001$); the median adherence was 96.5%. Duration of tyrosine kinase inhibitors treatment was the variable that most impacted adherence ($p=0.03$); the medication possession ratio was inversely correlated to the duration of therapy. Additionally, participation in clinical trials, better quality of life as reported by patients and higher socioeconomic status were all related to better adherence ($p=0.02$, $p=0.007$ and $p=0.01$, respectively). For patients treated with imatinib for 24 to 48 months ($n=22$), individuals with major molecular response had a significantly better medication possession ratio than those who failed to achieve MMR ($p=0.04$). In this group the mean MPR was 87% for the population without apparent molecular response and 96% for those achieving major molecular response, however only 24% of the patients were completely adherent to tyrosine kinase inhibitors treatment. **Conclusions:** higher adherence in chronic myeloid leukemia patients using imatinib is related with best molecular response and therapeutic outcomes. Monitoring the adherence treatment is critical to improving therapeutic results. A specialized, trained multidisciplinary team that is capable of gaining the trust of patients may persuade them to comply with treatment and detect those who require better monitoring to optimize treatment.

LISTA DE ABREVIATURAS

α -INF	- Alfa interferon
ABA	- Associação Brasileira de Anunciantes
ABIPEME	- Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado
ADAGIO	- Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcome
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEP	- Comitê de ética em pesquisa
CTC-AE	- Common Terminology Criteria for Adverse Events
EA	- Evento adverso
ELN	- European Leukemia Net
FDA	- Food and drug administration
GIST	- Tumor estromal gastrointestinal
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Adquirida
ITQ	- Inibidor de tirosino quinase
LMC	- Leucemia mielóide aguda
MEMS	- Microelectronic Monitoring Systems, frascos como monitoramento microeletrônico
mg	- Miligramas
MI	- Mesilato de imatinibe
MPR	- Medication possession ratio – Índice de posse da medicação
NSE	- Nível socioeconômico
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PCR	- Polymerase chain reaction
PK 5	- Inibidora de proteína quinase C
RCC	- Resposta citogenética completa
RCM	- Resposta citogenética maior
RMM	- Resposta molecular maior
RMC	- Resposta molecular completa
RQ-PCR	- RQ-PCR – Real-time quantitative polymerase chain reaction
SIDA	- Síndrome da Imuno Deficiência Adquirida
STI571	- Mesilato de Imatinibe

- TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMO - Transplante de medula óssea
UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas
VO - Via oral

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios e pontuação estabelecidos para avaliação do NSE.	45
Tabela 2. Pontuação estabelecida para avaliação do NSE considerando a escolaridade.	46
Tabela 3. Definição de nível socioeconômico conforme pontuação estabelecida pelas tabelas 1 e 2.	46
Tabela 4. Características socioeconômicas e demográficas (n = 137).	54
Tabela 5. Características relacionadas ao tratamento dos pacientes.	56
Tabela 6. Frequência de pacientes que apresentaram eventos adversos.	58
Tabela 7. Doença concomitante a LMC.	58
Tabela 8. Proporção de pacientes em uso de medicações concomitantes.	59
Tabela 9. Resposta hematológica pré e pós período de avaliação da aderência.	60
Tabela 10. Resposta citogenética pré e pós período de avaliação da aderência.	60
Tabela 11. Relação de resposta fornecida pelos pacientes ao questionário de Morisky na visita inicial, aos seis e doze meses após o início da avaliação.	61
Tabela 12. Número de doses da medicação não administrada e causas de interrupção, conforme registro no diário de medicação.	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Frequência de administração diária da medicação.....	57
Figura 2. Aderência avaliada através do diário de medicação nos diferentes momentos de avaliação.....	62
Figura 3. Aderência avaliada através da MPR nos diferentes momentos de avaliação.	64
Figura 4. Correlação entre os métodos de avaliação da aderência.	65
Figura 5. Correlação entre a aderência e o nível socioeconômico.	66
Figura 6. Correlação entre os pacientes inseridos em protocolos de pesquisa clínica e a aderência.....	67

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	vii
RESUMO	ix
ABSTRACT	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS	xv
LISTA DE TABELAS	xix
LISTA DE FIGURAS	xxi
SUMÁRIO	xxiii
1.INTRODUÇÃO	27
1.1. Definição de aderência	29
1.2. Fatores que interferem na aderência.....	29
1.3. Métodos de avaliação da aderência	31
1.4. Aderência em doenças crônicas.....	31
1.5. Leucemia mielóide crônica e aderência.....	32
2.OBJETIVOS	39
2.1. Objetivo Geral	41
2.2. Objetivos Específicos	41
3.CASUÍSTICA, MÉTODO E ASPECTOS ÉTICOS	43
3.1. Voluntários e Métodos	45
3.2. Avaliação da aderência.....	47
3.3. Avaliação da resposta terapêutica.....	48
3.4. Análise estatística	49
3.5. Aspectos éticos da pesquisa.....	50
4. RESULTADOS	51
4.1. Resultados Gerais	53
4.2. Resposta terapêutica	59
4.3 Métodos de avaliação da aderência	61
4.3.1. Questionário de Morisky	61
4.3.2. Diário de Medicação.....	61
4.3.3. Índice de posse da medicação.....	63
4.4 Avaliação da aderência	64
4.5 Fatores que influenciaram a aderência	65
4.6 Relação entre a aderência e a resposta terapêutica	68

5. DISCUSSÃO	71
6. CONCLUSÕES	81
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
8. ANEXOS	93
8.1. ANEXO I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	95
8.2. ANEXO II – Diário de medicação	96
8.3. ANEXO III – Projeto de Pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa	97
8.4. ANEXO IV – Artigo aceito para publicação na Acta Haematologica	119
8.5. ANEXO V – Aceite de publicação do artigo na Acta Haematologica.....	140
8.6. ANEXO VI – Planilha de dados.....	141

1. INTRODUÇÃO

1.1. Definição de aderência

A Organização Mundial de Saúde (OMS), a partir de um consenso realizado em 2003, adotou a definição de aderência, a um tratamento de longa duração, como sendo a capacidade que o paciente possui de se adaptar a novas rotinas que inclui tomada de medicação, adequação de dieta e/ou mudanças do estilo de vida (Sabate, 2003). Portanto, aderência ao tratamento pode ser caracterizada, não apenas pela administração diária da medicação, mas também a utilização em dose, datas e horários corretos, definidos pela prescrição e orientação da equipe de saúde, além de outras adequações do estilo de vida, como dieta, execução de atividade física, etc. A não aderência a uma terapia medicamentosa pode acarretar diversos danos ao usuário e ao sistema de saúde, como piora da doença, aumento dos índices de hospitalização, morte e aumento dos custos de assistência à saúde desta pessoa (Partridge et al., 2002; Osterberg et al. 2005; Lebovits et al., 1990).

Aderência a regimes terapêuticos tem sido monitorada desde a época de Hipócrates, quando os efeitos das diversas porções eram registrados considerando a doses consumidas ou não (Osterberg et al. 2005). Nas últimas décadas diversos estudos foram desenvolvidos com o objetivo de avaliar a aderência às diversas terapias em pacientes portadores de doenças crônicas e psiquiátricas, porém existem poucas descrições desta abordagem em pacientes oncológicos, especialmente em pacientes com Leucemia Mielóide Crônica.

1.2. Fatores que interferem na aderência

Alguns fatores podem interferir na aderência ao tratamento, entre eles: idade, raça, sexo, classe sócio econômica, regime de tratamento (tipo, complexidade, efeitos colaterais e duração), problemas psicológicos (depressão), limitação cognitiva, tratamento de doenças assintomáticas, paciente não acreditar na efetividade do tratamento ou na gravidade da patologia e custo da medicação (Partridge et al., 2002; Osterberg et al. 2005). A percepção do paciente quanto à importância do tratamento e sua motivação são os fatores determinantes para uma boa aderência ao tratamento (Partridge et al., 2002). Estudos demonstram também que o índice de aderência é inversamente proporcional à frequência das doses diárias (Osterberg et al. 2005).

A Organização Mundial da Saúde classifica estes fatores em cinco diferentes dimensões que se encontram correlacionados entre si, que são: fatores sócios econômicos, fatores relacionados ao sistema e profissionais da saúde, fatores relacionados à doença, fatores relacionados à terapia e fatores relacionados aos pacientes (Sabate, 2003).

Em relação aos fatores sócio-econômicos podemos citar nível sócio-econômico baixo, pobreza, analfabetismo, baixo nível educacional, desemprego, condição instável de vida, distância do centro de tratamento, altos custos com o transporte ou com a terapia, todos estes fatores possuem efeito significativo sobre a aderência. A raça também tem sido considerada um fator preditor de aderência, por estar relacionado com a cultura específica de cada indivíduo (Sabate, 2003).

Em relação aos fatores relacionados ao sistema e profissionais da saúde é descrito que uma boa relação entre o paciente e os profissionais da saúde pode contribuir para a melhor aderência a um regime terapêutico, porém outros fatores relacionados ao sistema de saúde podem ter uma influencia negativa, como distribuição deficitária da medicação, falta de treinamento e conhecimento técnico, sobrecarga de trabalho dos profissionais da área de saúde, atendimentos muito rápidos, alto índice de perda de seguimento (Sabate, 2003).

Fatores relacionados à doença estão associados à severidade dos sintomas, progressão e severidade da doença, grau de comprometimento físico e psicológico. Variáveis como: diabetes ou Síndrome da Imuno Deficiência Adquirida ou outras comorbidades, doenças psiquiátricas, principalmente depressão e consumo abusivo de álcool ou outros tipos de drogas são fatores que podem determinar o comportamento a não adesão do paciente a um tratamento (Sabate, 2003).

Em relação à terapia, muitos fatores podem interferir na adesão ao tratamento, como os mais relevantes podemos citar: a complexidade e a duração do tratamento, os insucessos anteriores, as mudanças freqüentes da terapêutica, a rapidez na obtenção dos efeitos benéficos, a incidência de efeitos colaterais e a disponibilidade da equipe de saúde de manejá-los (Sabate, 2003).

E a última classe de fatores, descritos pela Organização Mundial da Saúde, como tendo influencia no processo de aderência a um tratamento são os relacionados ao paciente e estes estão relacionados como os conhecimentos, atitudes, crenças, percepções e expectativas individuais de cada paciente (Sabate, 2003).

A capacidade de o paciente aderir ou não a um tratamento, normalmente está relacionada a mais de um fator e os profissionais da saúde devem atuar de forma que favoreça a identificação e minimização destes fatores, visando um melhor resultado ao tratamento proposto (Sabate, 2003).

1.3. Métodos de avaliação da aderência

Os métodos de avaliação da aderência a uma terapêutica podem ser classificados como diretos ou indiretos, sendo que todos eles possuem vantagens e desvantagens e nenhum método isolado, pode ser considerado padrão ouro para avaliação da aderência (Kammerer et al, 2007).

Como métodos diretos de avaliação da aderência podemos citar: a mensuração do nível plasmático da medicação ou do seu metabólito. Este é um método objetivo, porém é caro e cada pessoa pode possuir tempos diferentes de absorção e metabolização do agente terapêutico, dificultando a definição de um padrão. Outro método que pode ser considerado como direto na mensuração da aderência é a quantificação de marcadores biológicos no sangue, que apesar de ser um método também objetivo, requer uma grande quantidade de análise e coleta de fluidos corpóreos (Kammerer et al, 2007).

Métodos indiretos de mensuração da aderência incluem o questionamento ao paciente que como ele está fazendo uso de determinada medicação, avaliação da resposta clínica, contagem dos comprimidos, aplicação de questionários específicos e preenchimento de diário de medicação. Estes são métodos simples, com custos reduzidos, objetivos, porém susceptível a manipulação dos dados pelo paciente. A seleção do método mais adequado de controle da aderência vai depender das características do local e dos pacientes onde a investigação está sendo realizada e a associação de métodos maximiza a exatidão dos resultados (Lebovits et al 1990).

1.4. Aderência em doenças crônicas

Os índices de aderência descritos para terapias de longa duração são baixos, variando de 40 a 50%, terapêutica de curta duração tendem a ter índices maiores. Pacientes participantes de protocolos de pesquisa clínica podem ter um índice de aderência maior, devido à atenção diferenciada que estes pacientes recebem e a seleção criteriosa dos

mesmos, este índice pode variar de 43 a 78%, em terapias crônicas (Osterberg et al, 2005). Existem poucos dados na literatura, abordando especificamente aderência aos tratamentos antineoplásicos orais, em parte isto se deve à maioria deste tipo de tratamento ser administrado por via endovenosa, porém alguns estudos sugerem que pacientes com câncer são geralmente mais motivados a aderir ao tratamento devido à gravidade da doença (Partridge et al, 2002).

1.5. Leucemia mielóide crônica e aderência

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença clonal de células-tronco, diagnosticada pela presença de uma alteração genética, o cromossomo Filadélfia (Ph) e/ou presença do gene de fusão bcr/abl. É caracterizada pelo aumento na proliferação dos elementos mielóides em vários estágios de diferenciação. A etiologia da doença é desconhecida na maioria dos casos (Lee et al, 1998). O único agente já descrito que pode ser associado ao surgimento da LMC é a radiação ionizante, porém evidências epidemiológicas sugerem que a variação geográfica na incidência da doença reflete variações nas exposições ambientais e no estilo de vida (Pasquini R, 2004).

A LMC é uma doença relativamente rara, com uma incidência média de dez casos em um milhão de habitantes por ano, nos países ocidentais. A frequência aumenta com a idade, atingindo o pico em pessoas com idade de 50 anos aproximadamente. Ao diagnóstico, 40% dos pacientes apresentam-se assintomáticos (Sawyers, 1999). Menos de 10% dos casos ocorre com idade menor ou igual a 20 anos (Pasquini R, 2004). Acomete indivíduos de ambos os sexos, tendo uma leve predominância no sexo masculino (3:2), e tem curso semelhante entre eles (Lee et al, 1998). É conhecida como uma doença trifásica (fase crônica, fase acelerada e crise blástica). A fase crônica é habitualmente assintomática ou oligossintomática (Giles et al, 2004). Os sinais e sintomas mais comuns na fase crônica são: perda de peso, febre, palidez cutânea, sudorese e esplenomegalia. A triagem para o diagnóstico pode ser feita através do hemograma de rotina, em pacientes assintomáticos, devido ao aumento do número de leucócitos (Lee et al, 1998). A fase acelerada tem duração menor do que a fase crônica e é mais agressiva, é caracterizada por qualquer um dos fatores a seguir: esplenomegalia acentuada, leucocitose, anemia e citogenética com evolução clonal. A progressão da doença para a fase terminal consiste na crise blástica, que é

caracterizada pela presença de 30%, ou mais, de blastos no sangue periférico e/ou medula óssea, doença extramedular, infiltração de sistema nervoso central, hepato e/ou esplenomegalia. Como manifestações clínicas podemos citar: febre e anorexia. A doença tem um prognóstico que varia de acordo com a fase em que se encontra. Usualmente, há uma boa resposta terapêutica em pacientes na fase crônica (Cortes, 2004).

Há alguns anos as condições para o tratamento da LMC eram muito limitadas. Entretanto o progresso científico tem permitido mudanças nos níveis de resposta ao tratamento, na qualidade de vida e na sobrevida destes doentes. Atualmente, as taxas anuais de mortalidade são menores que 10% nos dois primeiros anos após o diagnóstico e vão aumentando de acordo com o estágio da doença. Em pacientes de baixo risco o índice é de 10% nos primeiros três anos. Pacientes de risco intermediário e alto risco apresentam de 20% a 45% de progressão ao ano. A sobrevida média, levando-se em conta a história natural da doença, no período que antecedeu o uso de inibidores de tirosino quinase e transplante de medula óssea, depois de cinco anos e entre os grupos de baixo, intermediário e alto risco é, respectivamente, 76%, 55% e 25% (Souza, et al 2006).

Entre as terapias estão o transplante de medula óssea (TMO), os agentes citostáticos, o α -interferon (α -IFN) e mais recentemente os inibidores da tirosino quinase (Souza et al 2006; Pasquini, 2001; Mcglave, 1993). O TMO, apesar de ser o único tratamento capaz de promover remissão completa ou mesmo a cura da doença, sua indicação tem sido reduzida devido aos efeitos adversos (Souza et al, 2004). No momento, a maioria dos centros têm sido relutantes em oferecer o transplante à pacientes com idade superior a 55 anos (Sawyers et al, 2005). Porém, quando se tem todas as condições padrões, o TMO determina uma longa sobrevida e provável cura em 70% dos pacientes (Pasquini R, 2004). Mas a disponibilidade de doador compatível é realidade para poucos (25 – 30%) (Mcglave, 1993; Carella et al, 1997; Russel, 1998).

Mais recentemente, tendo em vista a atividade desregulada da tirosino quinase, muitos inibidores foram desenvolvidos. O aperfeiçoamento de uma droga originalmente desenhada como inibidora da proteína quinase C (PK5) levou ao desenvolvimento do STI571 (mesilato de imatinibe - MI), e no final da década de noventa foi introduzido na terapêutica da LMC, o que pode ser considerado um marco no tratamento desta doença (Goldman, 2005). A resposta ao mesilato de imatinibe pode ser expressa em três níveis:

resposta hematológica, compreendida como a normalização na contagem das células do sangue periférico e do tamanho do baço; **resposta citogenética**, definida como proporção de células Ph⁺ residuais, podendo ser completa (RCC) (RCC: 0% de metáfases Ph⁺) ou maior (RCM) (RCM: 1%-35% de metáfases Ph⁺); e **resposta molecular**, que é que a presença ou o nível de transcritos *BCR-ABL* detectados por PCR qualitativo ou em tempo real (*REAL-TIME*) (Hughes et al, 2003). Outros inibidores de tirosino quinase têm sido desenvolvidos, como o Dasatinibe e o Nilotinibe, medicações já aprovada no FDA (*Food and Drug Administration*) e ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Todas estas terapêuticas são administradas por via oral (VO) e a resposta ao tratamento pode também estar diretamente relacionada à aderência de cada paciente ao tratamento. E, apesar da magnitude dos problemas que a não aderência às terapêuticas antineoplásicas podem gerar, pouca atenção tem sido dedicada a este assunto (Partridge et al., 2002; Osterberg et al. 2005).

Em um estudo onde MI foi administrado em pacientes com LMC e Tumores Estromais Gastrointestinal (GIST), o índice de aderência foi de 75%, sendo um pouco maior em pacientes com LMC (78%), quando comparado aos pacientes com GIST (73%). A aderência de 100% foi observada em 50% dos pacientes deste estudo, acompanhados por dois anos. E dentre os pacientes que não apresentaram 100% de aderência, os maiores índices foram encontrados em pacientes que faziam uso de MI, nas doses de 300 ou 400 mg/dia (77%) (Tsang et al, 2006).

Outro estudo que também avaliou a aderência e persistência ao tratamento de 878 pacientes que utilizavam MI, com LMC ou GIST, demonstrou índice de aderência de 76% neste tipo de terapêutica. Considerando a análise multifatorial, foi identificado que a aderência foi maior em pacientes com a idade de até 51 anos, que foi menor em mulheres e em pacientes com mais complicações relacionadas à doença de base e a aderência diminui conforme aumenta o número de outras medicações associadas (Feng et al, 2006).

O estudo ADAGIO (Noens, 2008) foi o primeiro a ser publicado, onde o objetivo primário era avaliação da não aderência ao Imatinibe em pacientes com LMC. Este estudo foi desenvolvido com 202 pacientes, recrutados em 34 centros Belgas. Como metodologia de avaliação da aderência eles utilizarão a aplicação de questionários específicos para os pacientes, contagem de comprimidos, considerando a porcentagem de comprimidos não

administrados em relação à prescrição e questionários aos médicos responsáveis pela assistência a estes pacientes. Como resultados eles observaram que as variáveis como idade avançada, ausência de cuidador, sexo masculino, tempo de tratamento com Imatinibe, doses mais elevadas (600 mg ou mais), consultas médicas rápidas, principalmente ao diagnóstico e atendimento realizado por médicos com pouca experiência estão relacionados a piores índices de aderência. As variáveis associadas com melhores índices de aderência foram: melhores níveis de escolaridade, uso da medicação em tomada única, consultas realizadas por médicos com maior tempo de experiência e assistência prestadas em hospitais escolas. A aderência foi avaliada nestes pacientes por um período de 90 dias e observou-se que, aproximadamente 33% dos pacientes não foram aderentes à terapia com Imatinibe, apenas 14% foram totalmente aderentes, sendo que as formas mais comuns de não aderência foram a omissão de uma dose da medicação ou atraso de mais de duas horas. Em relação às respostas terapêuticas, pacientes não aderentes tinham maiores índices de resposta subótima ($p=0.005$) ou ausência de resposta citogenética completa ($p=0.004$).

Outro estudo que demonstrou dados importantes nesta área foi o realizado pelo grupo Inglês. Para a avaliação de aderência destes pacientes foram utilizados os seguintes métodos: relato dos pacientes, contagem de comprimidos e frascos como monitoramento microeletrônico (MEMS). Para participar deste estudo foram recrutados 87 pacientes em uso de Imatinibe e com RCC, estes pacientes foram acompanhados por uma mediana de 91 dias (84 a 120 dias) e os pacientes não foram informados que a monitorização seria realizada através dos MEMS. Como resultado observou-se que pacientes que apresentavam aderência maior que 90%, possuíam maior probabilidade de obtenção de resposta molecular maior (RMM) ($p=0.001$), da mesma forma estes pacientes também possuíam maiores chances de obtenção de resposta molecular completa (RMC). Sendo que a probabilidade de obtenção de RMC para pacientes com aderência menor que 90% foi nula ($p=0.002$). Eles concluíram que apesar de mediana de aderência ser elevada (97,6%) este é um fator preditivo de obtenção e manutenção de resposta molecular.

A continuidade deste estudo demonstrou que em análise multivariada, os fatores preditivos independentes de perda de RCC e falha ao Imatinibe, foram: não obtenção de RMM no decorrer da terapia e aderência menor que 85% ($p<0.0001$) (Ibrahim et al, 2011).

Dos 87 pacientes avaliados pelo grupo inglês, 21 passaram por entrevista e responderam a um questionário não estruturado, com o objetivo de delinear as razões de não aderência. Destes 21 pacientes, 17 foram classificados como não aderentes (aderência < 90%) e quatro foram considerados aderentes ao tratamento. Os autores concluíram que existem razões intencionais e não intencionais para a não aderência ao tratamento. A razão intencional mais frequentemente citada pelos pacientes foi a existência de algum tipo de adverso. Como razão não intencional a mais observada foi o esquecimento de uma ou mais doses da medicação. Neste estudo, eles ainda enfatizaram que a relação paciente e profissional da área de saúde tem um importante impacto na aderência ao tratamento. A alguns fatores, como a manutenção de uma rotina diária, a utilização de mecanismos de lembrança do horário da tomada da medicação e o manejo adequado dos efeitos colaterais podem contribuir significativamente para melhor a aderência (Eliasson et al, 2011).

Os conhecimentos dos fatores associados aos baixos índices de aderência podem auxiliar a equipe de saúde a estabelecer intervenções para melhorar esta condição e ações como educação, treinamento dos pacientes e familiares, além de suporte contínuo podem aumentar a aderência em 40 a 48% (Lebovits et al, 1990). Neste sentido, enfermeiros capacitados para realizarem um programa educacional, têm um papel fundamental no monitoramento dos pacientes com doenças oncológicas em terapêutica oral (Kammerer et al, 2007).

Através do desenvolvimento de uma relação de confiança com os pacientes e familiares, os enfermeiros, podem identificar, mais facilmente, a existência de barreiras que impedem o uso adequado da terapêutica e através disso, desenvolver estratégias de monitoramento e educacional para favorecer uma melhor aderência, principalmente em pacientes em tratamento antineoplásico (Kammerer et al, 2007; Kelly et al, 2006; Hollywood et al, 2001; Palmier et al, 2007).

Os programas educacionais devem enfatizar além da importância do uso correto da medicação, outros tópicos como a melhor forma de armazenamento da medicação, eventos adversos e a importância de reconhecê-los rapidamente e comunicar a equipe de saúde, abordar métodos que ajudem o paciente a lembrar de administrar a medicação nos horários adequados. Todas estas informações podem ser fornecidas ao pacientes e seu cuidador de

forma oral ou através do uso de cartilhas. Lembrando que as orientações devem sempre ser adaptadas à realidade dos pacientes e ao seu grau de compreensão.

Este estudo torna-se relevante devido a pouca informação na literatura e à importância da manutenção de uma aderência adequada para a obtenção melhores resultados terapêuticos. O conhecimento aprofundado das características da população com LMC e fatores que interferem na aderência favorecem o desenvolvimento de estratégias educacionais e assistenciais, que visam o melhor aproveitamento do tratamento.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Quantificar a aderência ao tratamento com ITQ, em pacientes portadores de LMC, no Centro de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Estadual de Campinas (Hemocentro da UNICAMP), em três diferentes momentos pré-estabelecidos.

2.2. Objetivos Específicos

- Estabelecer correlações entre os índices de aderência e os níveis de resposta hematológica, citogenética e molecular destes pacientes;
- Avaliar as variáveis que possam ter influência direta ou indireta na adesão ao tratamento

3. CASUÍSTICA, MÉTODO E ASPECTOS ÉTICOS

3.1. Voluntários e Métodos

Estudo observacional, não intervencionista onde todos os pacientes com mais de 18 anos que estavam em uso de algum tipo de ITQ para tratamento da LMC, no Hemocentro da UNICAMP, foram convidados a participar. Um total de 150 pacientes concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO I). Destes, 13 pacientes foram excluídos da análise devido à interrupção da terapia com ITQ, durante o período de avaliação. As causas de interrupção foram: progressão de doença, transplante de medula óssea ou perda do seguimento do pacientes, por ter sido transferido para outro centro de tratamento. Portanto, 137 pacientes foram avaliáveis. Todos os pacientes foram acompanhados por um período de aproximadamente um ano, conforme agendamento do retorno nos ambulatórios.

Na visita de seleção, após a obtenção do consentimento dos pacientes, foram obtidas as informações sócio-demográficos dos pacientes, que incluíram variáveis como: sexo, data de nascimento, estado civil, nível socioeconômico (NSE), escolaridade, se residia ou não na região de Campinas, tipo de transporte utilizado para retorno ao centro de tratamento, se alguém auxiliava diariamente na tomada da medicação, para os pacientes que possuem um cuidador, foi também questionado quem seria esta pessoa, consumo de bebida alcoólica, tipo de bebida e frequência. Para avaliação desta variável foi o critério da ABA/ABIPEME (Associação Brasileira de Anunciantes / Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado) (Beninger, 1996), conforme pontuação estabelecida nas tabelas abaixo (Tabelas 1, 2 e 3).

Tabela 1. Critérios e pontuação estabelecidos para avaliação do NSE.

<i>Posse de itens</i>	0	1	2	3	4	5	6 ou +
Televisão em Cores	0	2	4	6	8	10	10
Rádio (excluindo o do carro)	0	1	2	3	4	5	6
Banheiro	0	2	4	6	8	10	12
Automóvel	0	4	8	12	16	16	16
Empregada	0	6	12	18	24	24	24
Aspirador de pó	0	5	5	5	5	5	5
Máquina de lavar	0	2	2	2	2	2	2

Tabela 2. Pontuação estabelecida para avaliação do NSE considerando a escolaridade.

Grau de Instrução do Chefe da Família	Pontos
Analfabeto / Primário incompleto	0
Primário completo / Ginásial incompleto	1
Ginásial completo / Colegial incompleto	3
Colegial completo / Superior incompleto	5
Superior completo	10

Tabela 3. Definição de nível socioeconômico conforme pontuação estabelecida pelas tabelas 1 e 2.

Definição das Classes	Pontos
A1	45 ou mais
A2	35 a 44
B1	28 a 34
B2	21 a 27
C	10 a 20
D	5 a 9
E	0 a 4

Nesta visita inicial também foi realizada a avaliação da qualidade de vida através de questionário específico. Para avaliação da qualidade de vida, foi utilizado o questionário EQ-5D desenvolvido pelo grupo EuroQol e validado para a língua portuguesa. Este instrumento é composto pela avaliação de cinco diferentes dimensões, que incluem: mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor e ansiedade e depressão. Este instrumento ainda inclui uma escala analógica graduada de 0 a 100, onde o zero significa a pior condição de saúde e 100 a melhor condição de saúde que possa ser imaginada pelos pacientes (EuroQol, 1990).

Na visita inicial também foi realizado um levantamento de outras doenças que não a LMC e medicação concomitante. O uso de outros tipos de medicação que não ITQ foram

estratificados em leve, quando os pacientes faziam uso de até três fármacos diários; moderada para os casos que o consumo era de 4 a 5 fármacos e grave quando os pacientes relatavam fazer uso de mais de cinco medicações concomitantes diariamente.

3.2. Avaliação da aderência

Para avaliação da aderência, três diferentes métodos foram utilizados: questionário de Morisky, diário de medicação e índice de posse à medicação (Medication Possession Ratio – MPR).

Com o objetivo de avaliar possíveis fatores impactantes na pesquisa, uma análise retrospectiva foi realizada por um período de aproximadamente seis meses, considerando o teste de Morisky e MPR

O teste de Morisky é um questionário utilizado para avaliação da aderência, composto por quatro questões. Todas as questões são dicotômicas, onde a possibilidade de resposta dos pacientes é apenas ‘sim’ ou ‘não’ (Morisky et al, 1986). Este questionário encontra-se validado para a língua portuguesa e é composta pelas seguintes questões:

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

Este questionário foi administrado em três diferentes momentos durante a avaliação do estudo: na primeira visita (data em que o paciente assinou o TCLE), seis e doze meses depois. Os pacientes foram considerados totalmente aderentes, através da avaliação deste instrumento, quanto responderam negativamente às quatro questões e todos os momentos que o questionário foi aplicado.

O diário de medicação (Anexo II) foi utilizado conforme rotina de atendimento previamente estabelecida na Instituição. Todos os pacientes receberam o formulário fornecido pela Instituição e foram orientados a preencher diariamente o horário e a quantidade de comprimidos ingeridos. Os pacientes foram orientados também a preencher a causa de interrupção da medicação, caso acontecesse, no campo de observação. A

checagem do diário de medicação foi realizada em cada retorno do pacientes e ao final do estudo.

O MPR foi calculado considerando a proporção entre a dose de medicação que era retirada pelos pacientes no serviço de farmácia do Hemocentro e a quantidade de dias existente entre os intervalos da retirada de medicação. Esta informação foi monitorada continuamente até o final do estudo, através do sistema informatizado existente na Instituição. O MPR foi calculado em porcentagem.

Com o objetivo de avaliar possíveis fatores impactantes na pesquisa, uma análise retrospectiva foi realizada por um período de aproximadamente seis meses, considerando o teste de Morisky, aplicado aos pacientes na primeira visita e MPR. Para esta avaliação os dados utilizados no cálculo do MPR foram obtidos através do sistema informatizado da instituição.

Uma análise interina foi realizada, aproximadamente, seis meses após o início da coleta de dados. Nesta avaliação a aderência foi calculada considerando os três métodos descritos acima. A análise final foi realizada após, aproximadamente um ano de avaliação de cada paciente.

3.3. Avaliação da resposta terapêutica

A avaliação da resposta terapêutica neste estudo foi realizada conforme recomendações da European Leukemia Net (ELN) (Baccarani et al, 2006). Apesar de novas recomendações terem sido publicadas no ano de 2009, estas foram divulgadas apenas no final deste ano e os pacientes, para este estudo começaram a ser avaliados no início do segundo semestre de 2009.

A avaliação do hemograma foi realizada, aproximadamente, a cada três meses em pacientes que se encontravam com critério de resposta hematológica completa e a cada duas semanas ou conforme recomendação médica, para os pacientes que não apresentavam resposta hematológica. Pacientes em resposta hematológica foi considerada quando apresentavam contagem de plaquetas menor que 450×10^9 , leucócitos totais abaixo de 10×10^9 , ausência de células imaturas, menos que 5% de basófilos e baço não palpável.

A avaliação citogenética foi realizada a cada seis meses para pacientes que não haviam atingido resposta citogenética completa e a cada 12 meses para o pacientes que já haviam atingido esta resposta. A resposta citogenética foi estratificada da seguinte forma:

- Resposta citogenética completa: 0% de cromossomo Filadélfia
- Resposta citogenética parcial: 1 a 35% de cromossomo Filadélfia
- Resposta citogenética menor: 36 a 65% de cromossomo Filadélfia
- Resposta Citogenética mínima: 66 a 95% de cromossomo Filadélfia
- Sem resposta citogenética: mais que 95% de cromossomo Filadélfia

A avaliação da resposta molecular foi obtida através da realização de RQ-PCR (real-time quantitative polymerase chain reaction), amostras de sangue periférico eram coletadas a cada três meses dos pacientes, conforme rotina de atendimento da Instituição. A confirmação da resposta molecular era obtida através da repetição do mesmo exame com um intervalo mínimo de 30 dias.

Outras informações relacionadas à doença de base e ao tratamento, como: data do diagnóstico, terapias prévias com outras medicações que não ITQ, realização de TMO, tipo de TQI, assim como dose, frequência da administração diária, linha de tratamento, presença de eventos adversos, medicação concomitante e outras patologias, que não a LMC também foram questionadas na visita de iniciação do estudo.

Onze pacientes tiveram a terapia com ITQ alterada durante o período de observação, sendo que oito deles tiveram a terapia alterada devido à resistência à terapia, dois devido à intolerância e um paciente por ter sido inserido em um estudo pesquisa clínica. Apesar disto estes pacientes permaneceram na análise.

Análise de mutação foi realizada em 28 pacientes inseridos neste estudo, sendo que seis pacientes apresentaram resultados positivos: T315I, E244K, F317L, Y253H e M244V em dois pacientes.

3.4. Análise estatística

Os dados foram quantificados e apresentados em números absolutos e percentuais. Para a análise de correlação entre os três diferentes métodos de avaliação de aderência foi estimada utilizando um modelo linear; foi aplicado o teste de χ^2 . Para correlação da aderência e as outras variáveis socioeconômicas e variáveis relacionadas à terapia foi

aplicado o teste estatístico de F-Snedecor. Para a obtenção da correlação entre respostas moleculares e citogenéticas e a aderência foi ajustado um modelo linear com distribuição multinomial. O teste estatístico aplicado para esta modelo foi χ^2 . E o sistema utilizado para aplicação dos testes foi o SAS. O nível de significância utilizado foi de 95%.

3.5 Aspectos éticos da pesquisa

Este projeto de pesquisa (Anexo III) foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (CEP). Todos os indivíduos foram informados sobre os procedimentos da coleta de dados e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para a autorização da mesma.

4. RESULTADOS

4.1. Resultados Gerais

No período de 17 de junho de 2009 a 29 de outubro de 2010, todos os pacientes em uso de Inibidores de Tiroso Quinase, com mais de 18 anos de idade, foram convidados a participar do estudo. Dez pacientes se recusaram a assinar o TCLE e não foram inseridos na avaliação, 150 consentiram em participar do estudo e tiveram seus dados avaliados a partir da data de assinatura do TCLE. Treze pacientes interromperam o uso de ITQ e não participaram da análise final do estudo, as causas de interrupção foram: óbito de cinco pacientes, perda do seguimento de quatro pacientes, transferência do centro de tratamento de um paciente, interrupção do uso do ITQ, por indicação clínica, de dois pacientes e um paciente foi submetido ao transplante de medula óssea (TMO). Portanto 137 pacientes foram avaliáveis para este estudo. Os dados sóciodemográficos dos pacientes encontram-se na tabela 4.

Tabela 4. Características socioeconômicas e demográficas (n = 137).

Variáveis	
Sexo - n (%)	
Masculino	82 (60)
Feminino	55 (40)
Estado Civil - n (%)	
Solteiro	22 (16)
Casado	88 (64)
Separado / Divorciado	15 (11)
Viúvo	12 (9)
Nível educacional - n (%)	
Analfabeto	10 (7)
Primeiro Grau Incompleto	34 (25)
Primeiro Grau Completo	24 (18)
Segundo Grau Incompleto	5 (4)
Segundo Grau Completo	36 (26)
Nível superior Incompleto	11 (8)
Nível superior Completo	17 (12)
Nível Socioeconômico - n (%)	
Classe A	14 (10)
Classe B	47 (35)
Classe C	51 (37)
Classe D	24 (17)
Classe E	1 (1)
Residentes na região de Campinas	
Sim	61 (45)
Não	76 (55)
Tipo de transporte utilizado para retorno às consultas	
Transporte próprio	71 (52)
Transporte da prefeitura da cidade	42 (31)
Transporte coletivo	24 (17)
Necessita de auxílio de cuidador	
Sim	14 (10)
Não	123 (90)

Dos 14 pacientes que assumiram que necessitam do auxílio de outra pessoa para tomar a medicação, nove deles eram do sexo masculino e a maioria (7) deles tinham o auxílio das esposas para tomarem medicação. Em relação aos outros dois pacientes um deles era auxiliado pelo filho e outro auxiliado pela mãe. Entre as cinco mulheres que assumiram que possuíam cuidadores, quatro delas era auxiliada pelas filhas e uma pela mãe.

Todos os pacientes foram questionados também de faziam consumo de bebidas alcoólicas, concomitante ao tratamento. Apenas 18 pacientes afirmaram fazer uso de bebidas alcoólicas, sendo que seis consumiam bebidas alcoólicas no máximo uma vez por semana, seis disseram consumir bebidas alcoólicas raramente, outros três consumiam apenas aos finais de semana e três pacientes assumiram que bebiam diariamente. Com relação ao tipo de bebida a mais consumida era a cerveja (11 casos), a segunda bebida mais consumida era a cachaça ou outros destilados (quatro pacientes) e três pacientes relataram tomar vinho.

Todos os pacientes inseridos no estudo tinham o diagnóstico com de LMC e estavam em uso de ITQ de primeira ou segunda geração. A mediana de tempo do diagnóstico, assim como outras variáveis relacionadas à doença de base e ao tratamento estão reportadas na tabela 5. A maioria dos pacientes fez uso de hidroxiurea antes do tratamento com o ITQ (93%). E apenas 53 pacientes (39%) fizeram uso de interferon para tratamento da LMC, sendo que estes são os pacientes com diagnóstico mais antigo.

Tabela 5. Características relacionadas ao tratamento dos pacientes.

Variáveis	
Tempo entre o diagnóstico e o início do estudo (meses)	
Mediana	56
Variação	14-270
Idade ao diagnóstico (anos)	
Mediana	44
Variação	10-79
Tratamento prévio - n (%)	
Hidroxiurea	128 (93)
α Interferon	53 (38)
Transplante de Medula Óssea	4 (3)
Participantes de protocolo de pesquisa clínica - n (%)	
Não	88 (64)
Sim	49 (36)
Tempo total de uso do ITQ* (meses)	
Mediana	50
Variação	13-122
Linha de tratamento com ITQ	
<u>Primeira linha</u>	
Imatinibe	91 (66)
ITQ se segunda geração**	14 (10)
<u>Segunda linha</u>	
Imatinibe	4 (3)
Nilotinibe/dasatinibe	26 (19)
<u>Terceira linha</u>	
Nilotinibe / Dasatinibe	2 (1)

*Considerado tempo total de uso do ITQ, inclusive para pacientes em segunda ou terceira linha de tratamento

**Pacientes em uso de ITQ de segunda geração na primeira linha de tratamento eram pacientes inseridos em protocolos de pesquisa clínica

Dos quatro pacientes submetidos ao transplante de medula óssea, dois deles realizaram transplante autólogo e os outros dois foram submetidos a transplante alogênico de medula óssea, previamente ao tratamento com ITQ.

Onze pacientes (8%) tiveram que alterar o tratamento com ITQ durante o período de observação. As causas de mudança de tratamento foram: resistência ao tratamento em oito casos, intolerância e dois casos e um paciente teve o seu tratamento alterado, pois foi inserido em um protocolo de pesquisa clínica. Sendo que ao final do período de observação,

havia 93 pacientes em uso de Imatinibe, dos quais 88 pacientes (64%) mantiveram com esta medicação como primeira linha de tratamento com ITQ, quatro como segunda linha e um como terceira linha de tratamento. Em relação aos ITQ se segunda geração, que são: Dasatinibe, Nilotinibe e Bosutinibe, ao final do período de observação, 44 pacientes encontravam em uso de alguma destas medicações. Sendo que 14 pacientes foram considerados com primeira linha de tratamento com TQI, 21 em segunda linha e 9 em terceira linha terapêutica. Considerando a segunda geração dos ITQ, os dados não foram estratificados por medicação, pois muitos pacientes encontravam-se inseridos em protocolo de pesquisa clínica onde os dados específicos não podem ser divulgados devido ao contrato de sigilo e confidencialidade.

Outro dado considerado relevante foi a frequência de tomada da medicação. Nesta amostragem de pacientes observamos que, a maioria dos pacientes (84%), fazia uso da medicação apenas uma vez ao dia e 22 pacientes (16%) fazia uso do ITQ duas vezes ao dia.

Sendo que dos 22 pacientes que tomando a medicação duas vezes ao dia, 18 estavam em uso de Nilotinibe, dois em uso de Dasatinibe (protocolo de pesquisa clínica) e dois em uso de Imatinibe, que apesar de receberem orientação de tomar a medicação em dose única, alegavam que a administração fracionada da medicação estava relacionada a menor incidência de eventos adversos (Figura 1).

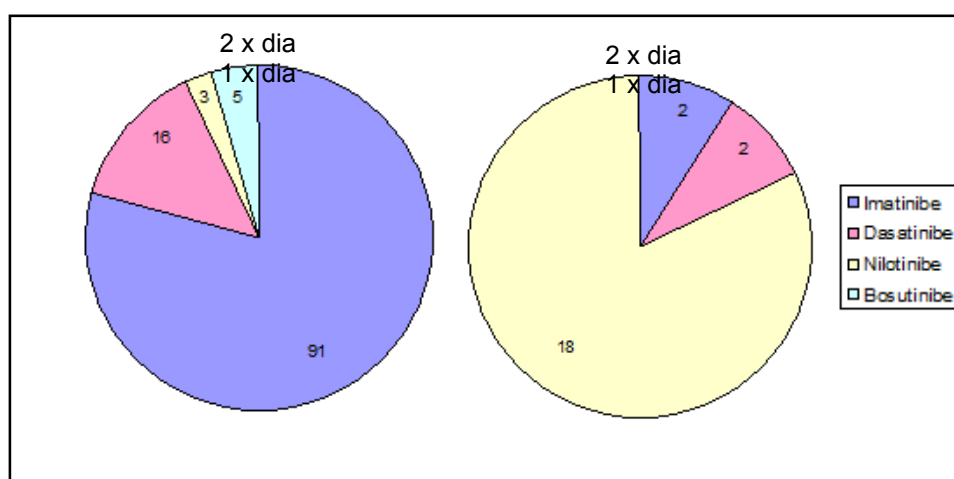


Figura 1. Frequência de administração diária da medicação.

Em relação à presença de eventos adversos (EA), pudemos observar que a maioria dos pacientes apresentou eventos de leve a moderado. Os eventos adversos foram graduados conforme padronização do CTC-AE 3.0 (Tabela 6).

Tabela 6. Frequência de pacientes que apresentaram eventos adversos.

Eventos Adversos	Todos os Graus (n - %)	Grau 3 ou 4 (n - %)
Não apresentaram EA	37 – 27%	121 – 88%
Hematológicos	19 – 14%	5 – 4%
Não Hematológicos	57 – 42%	11 – 8%
Hematológico + não hematológico	24 – 17%	0

Em relação à presença de outra doença concomitante, 48% dos pacientes relataram apresentar alguma outra patologia, entre elas as doenças cardiovasculares foram as mais frequentes, 23% do total de pacientes. A descrição detalhada das doenças concomitantes encontram-se na tabela 7.

Tabela 7. Doença concomitante a LMC.

Doença concomitante	n	(%)
Não apresentavam	71	(52)
Cardiovascular	32	(23)
Endocrinológica ou metabólica	10	(7)
Psiquiátrica	8	(6)
Neurológica	5	(4)
Gastrointestinal	3	(2)
Moléstias Infecciosas	1	(1)
Ortopédica	1	(1)
Associação de mais de uma doença	6	(4)

Dos 66 pacientes que apresentavam alguma doença além da LMC, 58 deles faziam uso de alguma medicação concomitante. Porém em 33% do total dos pacientes o consumo de medicação concomitante foi considerado com leve (Tabela 8).

Tabela 8. Proporção de pacientes em uso de medicações concomitantes.

Medicação Concomitante	n	(%)
Não utilizavam	77	(56)
Leve	46	(34)
Moderada	4	(3)
Grave	10	(7)

Apenas 12 pacientes (9%) relataram apresentar alguma dificuldade para a utilização dos ITQ. Entre as queixas a mais comum foi à dificuldade de ajuste horário para a administração da medicação, esta queixa foi apresentada por seis pacientes (4%). Dois pacientes (1%) relataram que a presença de eventos adversos dificultava o uso correto da medicação. Outros dois pacientes relataram ter dificuldade de tomar o comprimido de Imatinibe de 400 mg. Um paciente relatou ter dificuldade em se lembrar de tomar a medicação e outro paciente relatou ter dificuldade de tomar a dose de Imatinibe de 600 mg.

4.2. Resposta terapêutica

Todos os pacientes foram avaliados conforme recomendação da European Leukemia Net de 2006 e foram submetidos à avaliação hematológica, citogenética e molecular, conforme rotina da instituição.

Dois pacientes perderam a resposta hematológica durante o período de observação e um paciente que não apresentava resposta hematológica ao início do período, atingiu este critério no decorrer do período de observação. Em relação à avaliação citogenética, 17 pacientes tiveram sua classificação alterada, durante o período de observação, sendo que oito deles tiveram uma piora na avaliação da resposta citogenética e nove apresentaram

melhora neste critério de avaliação, sendo que sete deles atingiram o critério de resposta citogenética completa (Tabela 9 e 10).

Tabela 9. Resposta hematológica pré e pós período de avaliação da aderência.

Respostas Hematológicas	Pré		Pós	
	n	%	n	%
Não	3	2	5	4
Sim	134	98	132	96

Tabela 10. Resposta citogenética pré e pós período de avaliação da aderência.

Resposta Citogenética	Pré		Pós	
	n	%	n	%
Sem resposta	19	14	17	12
Mínima	2	1	1	2
Menor	3	2	2	1
Maior	4	3	2	1
Completa	104	76	110	80
Não avaliado	5	4	5	4

Em relação à resposta molecular, apesar de ter sido avaliada trimestralmente, o resultado considerado para avaliação dos dados deste estudo foi o resultado que o paciente apresentava ao final do período de observação. Observamos que 47% dos pacientes (n=64) não apresentavam resposta molecular ao final do período de observação, 38% (n=52) apresentavam resposta molecular maior e 11% (n=16) resposta completa. Cinco pacientes (4%) não tiveram a resposta molecular avaliada devido a problemas técnicos.

4.3 Métodos de avaliação da aderência

4.3.1. Questionário de Morisky

Para realização de avaliação da aderência, três diferentes métodos foram aplicados: questionário de Morisky, diário de medicação e MPR. As respostas obtidas pelos pacientes nos três diferentes momentos que o questionário foi administrado encontram-se expressas na tabela 11.

Tabela 11. Relação de resposta fornecida pelos pacientes ao questionário de Morisky na visita inicial, aos seis e doze meses após o início da avaliação.

	Avaliação Inicial		Avaliação seis meses		Avaliação doze meses	
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO
Questão 1	52 (38%)	85 (62%)	48 (35%)	89 (65%)	49 (36%)	88 (64%)
Questão 2	27 (20%)	110 (80%)	29 (21%)	108 (79%)	27 (20%)	110 (80%)
Questão 3	4 (3%)	133 (97%)	4 (3%)	133 (97%)	4 (3%)	133 (97%)
Questão 4	12 (9%)	125 (91%)	9 (7%)	128 (93%)	9 (7%)	128 (93%)

A maior frequência de resposta afirmativa, na avaliação inicial, seis e doze meses, estava relacionada à primeira questão do teste de Morisky, onde o paciente é questionado quanto ao esquecimento da medicação. Considerando ainda as respostas fornecidas pelos pacientes ao teste de Morisky, pudemos observar que 55% dos pacientes eram aderentes considerando a avaliação inicial, 57% foram considerados aderentes na avaliação de seis meses e 51% na avaliação final do estudo aos 12 meses.

4.3.2. Diário de Medicação

O diário de medicação foi preenchido e monitorado prospectivamente por, aproximadamente, um ano. A mediana de tempo de observação foi de 350, variando entre 292 a 434. Este período foi definido conforme retorno dos pacientes para consultas no ambulatório de Hematologia do Hemocentro da UNICAMP. Dez pacientes monitorados neste estudo, devido ao baixo grau de escolaridade e compreensão não preenchiam o diário

adequadamente e, portanto, não participaram desta análise. A avaliação do diário de medicação foi realizada em um total de 127 pacientes.

Na avaliação da aderência, realizada através do diário de medicação, obtivemos os seguintes índices de aderência: 99,1% e 98,5%, aos seis e doze meses respectivamente. A variação da aderência observada aos seis meses foi de 48,3 a 100% e aos 12 meses, a variação foi de 46,6 a 100% de aderência.

Na avaliação dos seis meses 56 pacientes (44%) declaram ser totalmente aderentes a terapia com ITQ (aderência de 100%) e aos 12 meses de avaliação 37 pacientes (29%) continuavam afirmando ser totalmente aderentes ao tratamento (Figura 2).

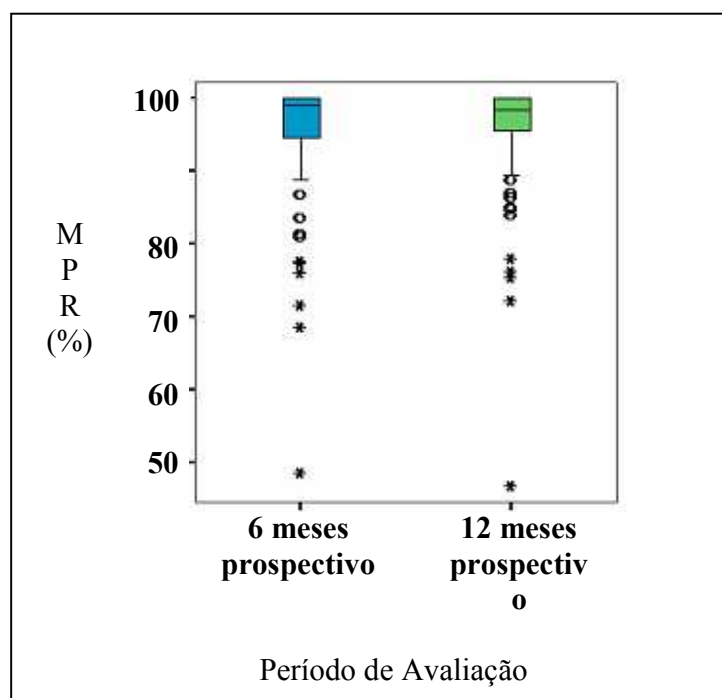


Figura 2. Aderência avaliada através do diário de medicação nos diferentes momentos de avaliação.

Em todo o período de avaliação, hoje os pacientes deixaram de tomar 1701,5 doses, sendo que os motivos registrados no campo de observação do diário encontram-se demonstrados na tabela 12.

Tabela 12. Número de doses da medicação não administrada e causas de interrupção, conforme registro no diário de medicação.

Causas de interrupção	n (1701,5)	%
Sem justificativa	883,5	52%
Suspensão por orientação médica	300	18%
Falta de medicação do centro	131	8%
Paciente não compareceu na data correta para a retirada da medicação	120	7%
Transição entre terapia com ITQ	100	6%
Esquecimento	79,5	5%
Paciente deixou de tomar a medicação por conta própria devido EA	75,5	4%
Viagem / Não levou a medicação	22	1%
Procedimentos ou consultas médicas	11	< 1%
Paciente justificou estar sem almoço	1	< 1%

4.3.3. Índice de posse da medicação

O outro método utilizado para avaliação da aderência foi o MPR. Este método foi aplicado para avaliação da aderência em três diferentes períodos: seis meses retrospectivo, seis e doze meses prospectivo.

A avaliação retrospectiva foi realizada em 119 pacientes, pois 18 pacientes haviam iniciado a terapia com ITQ a menos de seis meses e, portanto não foram considerados para esta análise. A mediana de aderência foi de 96,2%, variando entre 0 e 100%. Trinta e três pacientes foram (28%) totalmente aderentes neste período de avaliação.

Na análise interina realizada após seis meses do início do estudo e com os 137 pacientes avaliáveis, observamos que a mediana de aderência foi de 96,8%, variando entre 25,5 e 100%. Neste período, observamos que apenas 31 pacientes (23%) foram completamente aderentes à terapia com ITQ.

E aos 12 meses, no final do período de avaliação a mediana de aderência foi de 96,1%, variando entre 13,2 a 100%. Neste período, 24 pacientes (18%) permaneceram totalmente aderentes (Figura 3).

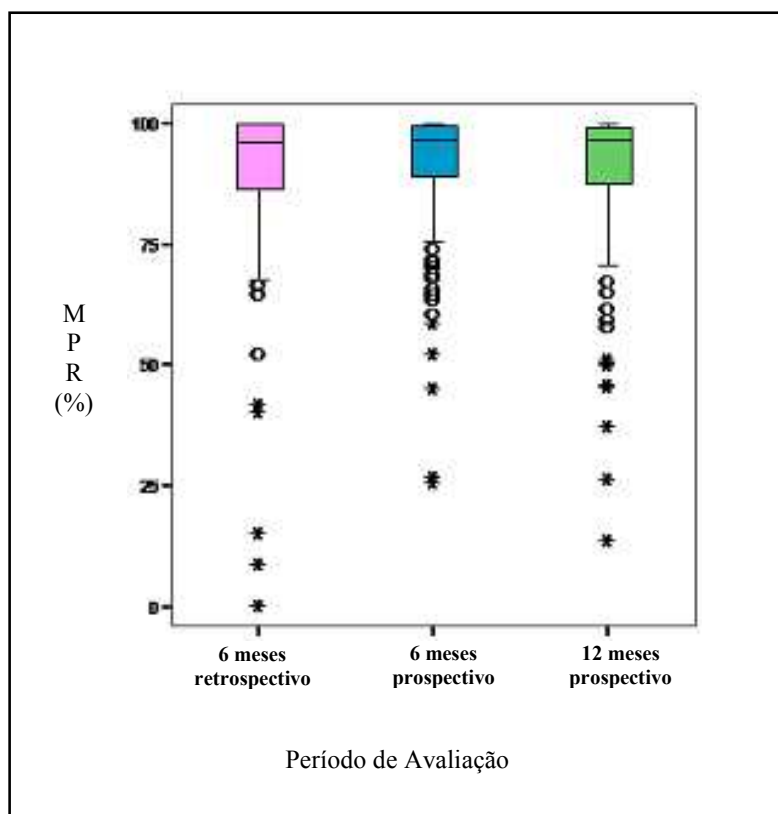


Figura 3. Aderência avaliada através da MPR nos diferentes momentos de avaliação.

4.4 Avaliação da aderência

Três diferentes métodos de avaliação foram utilizados para mensuração da aderência nos pacientes com LMC, diferentes resultados foram observados entre eles. O MPR demonstrou ser o método mais efetivo de avaliação de aderência neste estudo quando comparado aos outros dois métodos ($p=0.0001$). E o diário de medicação demonstrou ser mais efetivo do que o Teste de Morisky ($p=0.0001$) (Figura 4).

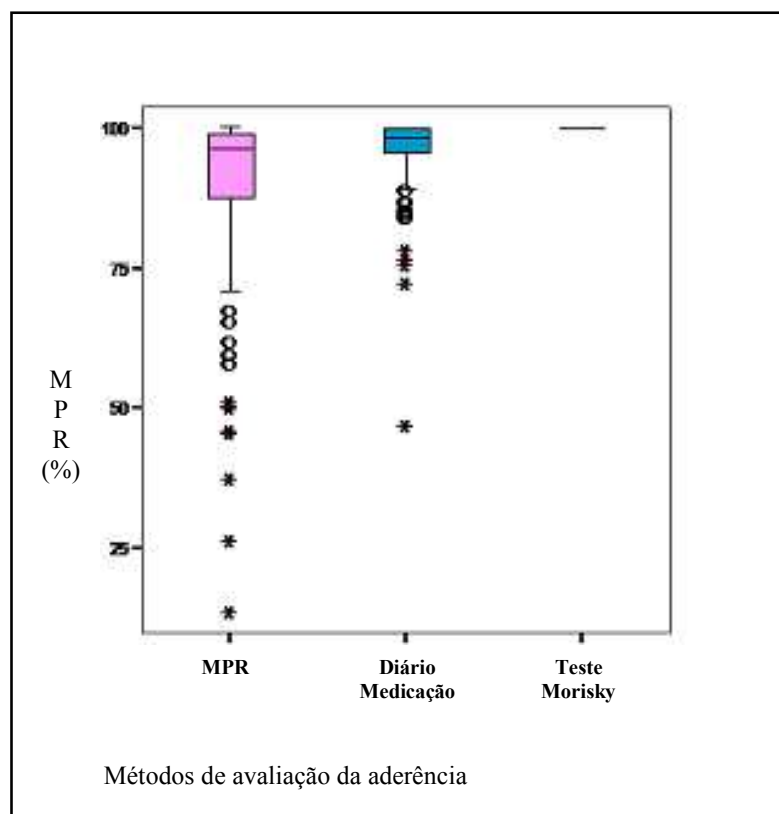


Figura 4. Correlação entre os métodos de avaliação da aderência.

Em aos momentos que a aderência foi avaliada (seis meses retrospectivo, seis e dozes meses prospectivo), observamos que não houve diferença estatisticamente significativa nos diferentes períodos de observação ($p=0.1060$).

Considerando estas informações, optamos por realizar todas as análises de correlação subsequentes utilizando a aderência avaliada através do MPR e ao final do estudo, portanto aos doze meses de avaliação.

4.5 Fatores que influenciaram a aderência

Análises de correlação bivariada foram realizadas com as diferentes variáveis monitoradas neste estudo. Em relação às variáveis socioeconômicas e demográficas, a única correlação que demonstrou significância estatística foi o nível socioeconômico dos pacientes. Pacientes pertencentes às classes econômicas A e B ($n=61 / 44\%$) apresentaram

aderência mais elevada quando comparados aos pacientes pertencentes às classes C, D e E ($p=0.0158$). Portanto pacientes com melhores níveis socioeconômicos demonstraram ser capazes de fazer uso da medicação mais adequadamente, quando comparado aos pacientes com piores níveis socioeconômicos. As outras variáveis socioeconômicas e demográficas, como: sexo, idade, escolaridade, estado civil, residir na região de campinas e necessitar de cuidador não demonstraram interferir significativamente na aderência destes pacientes (Figura 5).

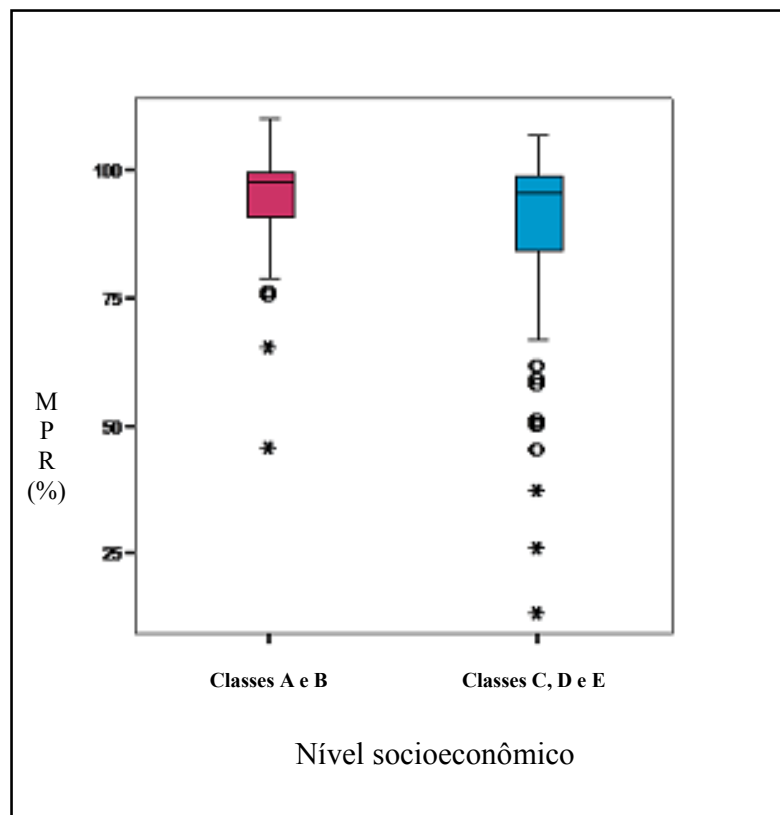


Figura 5. Correlação entre a aderência e o nível socioeconômico.

Em relação à qualidade de vida, os pacientes que atribuíram maiores valores na escala análise, foram os pacientes com melhores índices de aderência ($p= 0.007$). A avaliação das outras cinco dimensões (mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor e ansiedade e depressão) avaliadas pelo questionário não apresentaram significância

estatística. A mediana de nota atribuída pelos pacientes foi nove, variando entre 30 a 100. Do total de pacientes avaliados, 58 deles (42%) atribuíram nota máxima. Apenas quatro (3%) pacientes atribuíram nota igual ou inferior a 50.

Quando consideramos os fatores relacionados à doença ou à terapia dos pacientes, observamos que os fatores que influenciaram a aderência foram: participação em protocolos de pesquisa clínica ($p= 0.02$) e tempo de tratamento ($p= 0.03$).

A mediana de aderência para os pacientes inseridos em protocolos de pesquisa clínica ($n=49 / 36\%$) foi de 98,2% (45-100%), sendo que nove pacientes demonstraram ser totalmente aderentes. Enquanto que para pacientes que não faziam parte de protocolos clínicos ($88 - 64\%$) a mediana foi de 95,0% (13 - 100%) e quinze pacientes, deste grupo, foram completamente aderentes (Figura 6).

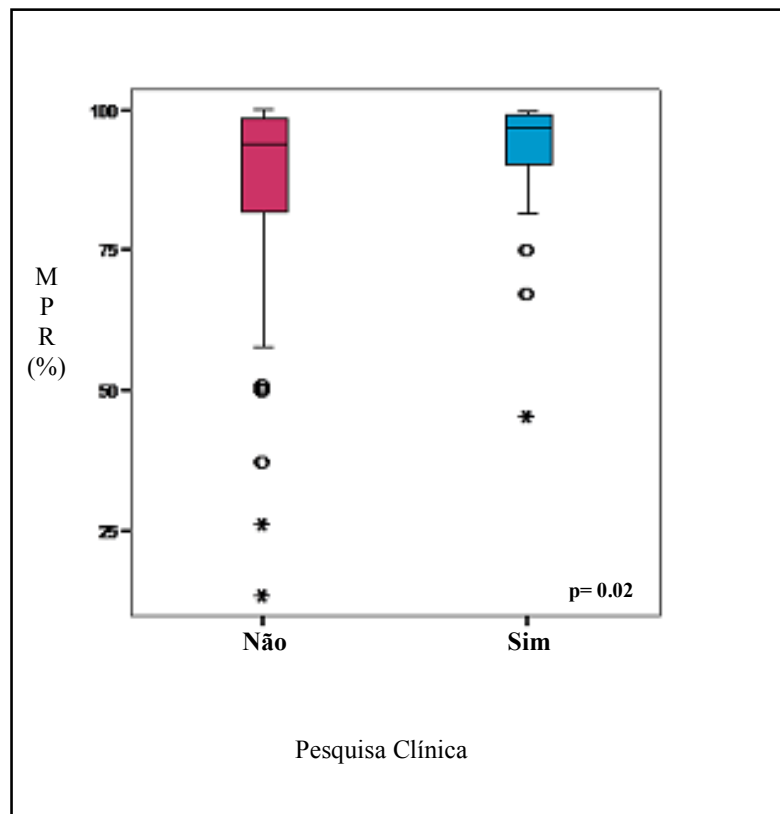


Figura 6. Correlação entre os pacientes inseridos em protocolos de pesquisa clínica e a aderência.

Outro fator impactante na aderência foi o tempo de uso do ITQ. Pacientes que estavam utilizando a medicação há menos tempo, apresentavam maiores índices de aderência ($p= 0.03$). Não houve correlação estatisticamente significativa quando comparamos as outras variáveis relacionadas à patologia ou ao tratamento, como: medicação, linha de tratamento, presença de eventos adversos e terapias prévias aos ITQ.

4.6 Relação entre a aderência e a resposta terapêutica

Para a correlação da resposta terapêutica, consideramos apenas os pacientes em uso de Imatinibe, em primeira linha de tratamento com ITQ ($n=83$).

Para os pacientes que se encontravam no período de 24 a 48 de terapia com ITQ ($n=22$), a aderência para o grupo que apresentava RMM ($n=8$) era significante maior quando comparada ao grupo que não havia RMM ($n=14$). A média de MPR obtida pelo grupo que apresentava RMM era de 96%, enquanto que para o outro grupo era de apenas 87% ($p= 0.04$).

Se considerarmos os pacientes que encontravam-se com RMM, no intervalo de 24 a 48 meses de tratamento, todos apresentavam aderência maior ou igual a mediana da MPR, obtida neste estudo (96,1%) e apenas 50% da população com níveis de aderência inferior a este valor sustentavam resposta terapêutica equivalente.

Ainda considerando os pacientes em uso de Imatinibe em primeira linha da tratamento com ITQ, a probabilidade de obtenção de RMC foi de 2% em pacientes com aderência entre 65 a 90%, enquanto que para os pacientes com aderência maior ou igual a 90%, a probabilidade de atingir resposta terapêutica semelhante foi de 34%. Observamos também diferença estatisticamente significantes, em relação à probabilidade de obtenção de RMM, que foi de 22% para os pacientes com aderência entre 65 e 90% e de 53% para os pacientes com aderência igual ou superior 90% ($p= 0.01$).

Esta tendência não se confirmou com os pacientes com aderência menor ou igual a 65%. Não houve diferença estatisticamente significativa na probabilidade de obtenção de RMM e RMC para os grupos de pacientes com aderência menor que 65%. Isto pode ser sido influenciado pois nesses grupo havia dois pacientes com aderência extremamente baixa, com mais de 60 meses de terapia com ITQ, que mantinham RMC sustentada, apesar

da baixa aderência; ou devido ao pequeno número de pacientes existentes neste grupo (n=7).

Não obtivemos nenhuma correlação favorável entre a aderência e as respostas hematológicas e citogenéticas, pois ao final do período de observação, era pequeno o grupo de pacientes, em uso de Imatinibe como primeira linha de tratamento que não haviam atingido respostas completas.

Em relação à análise de mutação, apenas um paciente apresentava aderência menor que a mediana da MPR (96,5%). Nenhuma correlação entre esta variável, resposta terapêutica e aderência foi analisada devido ao baixo número de pacientes avaliável neste grupo.

5. DISCUSSÃO

O Imatinibe, primeiro ITQ lançado no mercado, sem dúvida, revolucionou o tratamento oncológico e principalmente da LMC, devido à tecnologia a ele relacionada, alta eficácia, baixa toxicidade e excelente biodisponibilidade quando administrado por via oral, o que possibilitou aos pacientes a utilização desta medicação no conforto dos seus lares (O'Brien et al, 2003).

A LMC é uma doença mieloproliferativa clonal, caracterizada pela presença da translocação entre os cromossomos nove e 22, conhecido como Cromosso Filadélfia (Cotes J, 2004). Sua incidência é de 0.6 a 2.0 casos a cada 100000 habitantes, ocorre mais frequentemente em homens do que em mulheres, sendo que a proporção entre o sexo feminino e masculino é de 1.3 e 1.8, respectivamente, porém o seu prognóstico é semelhante em ambos os sexos. Em relação à idade, sua incidência é maior em pessoas mais velhas, a mediana de idade ao diagnóstico varia entre 55 e 60 anos, sendo que menos de 10% dos casos ocorrem com idade inferior a 20 anos. Ao diagnóstico, normalmente mais de 40% dos pacientes apresentam-se assintomáticos, sendo que, na maioria destes casos a doença é descoberta em exames de rotina (Rohrbacher et al, 2009, Cortes, 2004)

Em nosso estudo obtivemos uma maior incidência de pacientes do sexo masculino (60%). Em relação à idade a mediana encontrada nesta avaliação foi de 44 anos, um pouco abaixo da mediana descrita na literatura. Seis pacientes tiveram seu diagnóstico confirmado antes dos 20 anos de idade.

O Imatinibe (Gleevec®; Novartis, Basel, Switzerland), primeiro ITQ aprovado para a terapia da LMC e revolucionou o manejo do tratamento desta patologia. Atualmente, ITQ de segunda geração, que são o dasatinibe (Sprycel®; Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ) e o nilotinibe (Tasigna®; Novartis, Basel, Switzerland) já encontram-se aprovados, em todo o mundo, para uso em pacientes com LMC intolerantes ou resistentes ao Imatibe. O uso destes ITQ de segunda geração, para pacientes em primeira linha de tratamento é mais recente e ainda não é universal (Kishore et al, 2011).

Embora os ITQ de segunda geração ainda não tenham sido aprovados no Brasil para terapia da LMC em primeira linha de tratamento, 14 pacientes utilizaram estas medicações nesta condição, através de protocolos de pesquisa clínica. O que possibilitou o acesso aos pacientes ao tratamento de primeira linha com Bosutinibe, Dasatinibe e Nilotinibe. Este grupo de pacientes não tiveram seus dados estratificados por medicação, devido ao pequeno

número da amostragem com este critério e ao sigilo e confidencialidade dos dados de pesquisa clínica.

Os resultados terapêuticos com ITQ são expressivos. O estudo IRIS, publicado em 2003, demonstrou em uma análise preliminar de 19 meses de tratamento que 95% dos pacientes randomizados para utilizar Imatinibe haviam atingido resposta hematológica e 74% atingiram resposta citogenética completa (O'Brien et al, 2003). Dados mais recentes, reportados em uma atualização de seguimento de sete anos de tratamento, demonstraram uma sobrevida global de 86%, o que é substancialmente maior quando comparada aos tratamentos prévios disponíveis (interferon e citarabina mais interferon) (Goldman J, 2009). Porém muitos pacientes deixam de ter os benefícios com estas novas opções terapêuticas por não utilizarem adequadamente a medicação.

A não aderência ao tratamento de doenças crônicas, com a diabetes mellitus, hipertensão, Síndrome da Imuno Deficiência Adquirida (SIDA) já encontra-se bastante explorada, uma grande quantidade de estudos abordam este tema (Sabate E, 2003; Kelly A, 2006; Kripalani S, 2007). Porém este tema tem sido pouco abordado em oncologia, principalmente em relação ao tratamento da LMC. Os primeiros estudos, desenhados com o objetivo principal de avaliar a aderência aos tratamentos com ITQ, foram publicados em 2009 (Noens et al 2009). E já existem dados significantes que demonstram que a aderência ao tratamento pode estar diretamente relacionada à obtenção de melhores respostas terapêuticas (Noens et al, 2009; Marin et al, 2010; Ibrahim et al, 2011).

Considerando estas novas informações, em relação à importância da aderência dos pacientes com LMC à terapia com ITQ, este estudo foi desenvolvido com o objetivo de quantificar e avaliar os fatores que podem influenciar a aderência desta população no Hemocentro da UNICAMP.

A mediana de aderência na população deste estudo foi de 96,1%, uma mediana considerada elevada quando comparada à aderência de outras doenças crônicas não oncológica, porém condizente com os valores apresentados para tratamento com ITQs. Em doenças crônicas os valores de aderência podem atingir parâmetros extremamente baixos, como os relatados na metanálise realizada por DiMatteo e publicada em 2004, onde fez um levantamento de 596 estudos publicados, nos últimos 50 anos e encontrou uma mediana de aderência de 75,2%, podendo variar entre 4,6 a 100% (DiMatteo, 2004). Porém acredita-se

que pacientes oncológicos apresentem aderência mais elevada devido à gravidade da doença (Osterberg et al, 2005). Em relação aos estudos de aderência desenvolvidos com pacientes com diagnóstico de LMC e em uso de ITQ, observamos uma variação de mediana entre 64 a 96,7% (Breccia et al, 2010).

Diferentes métodos de avaliação tem sido utilizado para mensuração da aderência e apesar do MEMS ser considerado o padrão ouro de avaliação de aderência ele não encontra-se disponível na prática e para utilização diária nas clínicas que acompanham pacientes com LMC (Marin et al, 2010). Pensando nisto este estudo foi desenhado com o intuito de avaliar, dentre os métodos disponíveis em nossa rotina, qual método era mais efetivo para a mensuração da aderência para a população de pacientes monitorados no Hemocentro da UNICAMP. Entre os três métodos avaliados, observamos que o MPR foi o mais efetivo quando comparado ao diário de medicação e ao teste de Morisky.

Todos os métodos de avaliação de aderência possuem vantagens e desvantagens que necessitam ser avaliadas no momento da sua padronização. O MPR é um método de baixo custo, que pode ser facilmente utilizado, desde que a instituição tenha um sistema de controle confiável de dispensação da medicação, porém ele não garante a ingestão da medicação. O diário de medicação, também apresenta baixo custo de aplicação, porém os dados podem ser facilmente manipulados pelos pacientes. E em relação aos testes ou questionários de aderência são de simples aplicação, podem ser útil no contexto clínico, mas também podem ser facilmente distorcidos pelos pacientes (Osterberg et al, 2005).

Na rotina de acompanhamento do pacientes deste estudo também pudemos observar vantagens e desvantagens de cada um dos três métodos utilizados por nós. O MPR demonstrou ser o mais efetivo, porém não nos garante a ingestão da medicação. O Diário de medicação nos deu informação do motivo da interrupção da medicação, informação que não obtivemos através da aplicação dos outros dois métodos, porém encontramos uma limitação na sua aplicabilidade, que estava relacionada ao baixo nível de escolaridade de alguns dos pacientes, que não conseguiam preencher adequadamente este documento. E o diário de Morisky apesar de ser de fácil aplicabilidade ele é pouco específico e só nos fornece a informação se o paciente é ou não aderente, não atribuindo um valor numérico a este dado.

Em relação ao tempo de monitoramento da aderência, a maioria dos estudos tem feito a avaliação por um período de 3 meses (Noens et al 2009; Marin et al, 2010; Ibrahim et al 2011). Em nossa avaliação optamos por realizar a avaliação prospectiva em dois diferentes momentos, seis e doze meses. Este projeto de pesquisa foi estabelecido no início do ano de 2009, nesta época ainda não existia nenhum artigo publicado com este tema, portanto não tínhamos nenhuma referência em relação ao tempo de observação para o estudo.

Não houve diferença significativamente estatística entre estes dois momentos de avaliação, portanto avaliações por períodos mais curtos podem ser tão efetivas quanto avaliações anuais. A análise de aderência realizada retrospectivamente por seis meses, também não demonstrou diferença estatística significativa quando comparada à duas análises prospectiva, além de nos dar a informação que os pacientes não alteraram seu comportamento, em relação à aderência ao tratamento, apesar de saberem que estavam sendo monitorados

Diversos são os fatores que podem influenciar a aderência. Inúmeros aspectos podem ser considerados como determinantes de melhor ou pior aderência ao tratamento entre eles: fatores emocionais, socioeconômicos e culturais, fatores relacionados à doença e ao tratamento, relacionamento médico paciente e equipe multidisciplinar (Sabate, 2003).

Os fatores que influenciaram a aderência em nosso estudo foram: nível socioeconômico, nota atribuída na escala analógica para avaliação da qualidade de vida, participação em protocolos de pesquisa clínica e tempo de tratamento.

Em relação ao nível sócio econômico, observamos que os pacientes com maiores níveis apresentaram maiores índices de aderência. Esta informação encontra-se em concordância com a literatura, que afirma que pacientes com de classes econômicas mais elevadas, apresentam maior facilidade de acesso ao tratamento e maior compreensão da doença de da terapia (Sabate, 2003).

Pacientes que atribuíram maiores notas na escala analógica para a mensuração da qualidade de vida também apresentaram melhores índices de aderência. Isto pode estar relacionado à menor incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento.

Embora não tenhamos confirmado a influencia direta dos eventos adversos e a aderência em LMC em nossos dados, já existem análises publicadas, que o manejo

adequado dos eventos adversos, visando minimizá-los, pode otimizar a aderência nos pacientes com LMC, por melhorar a qualidade de vida desta população e diminuir a incidência de complicações a longo prazo (Cornelison et al, 2011)

Outros estudos também confirmaram que pacientes com melhor qualidade de vida estão relacionados com maior aderência ao tratamento, independentemente da patologia avaliada (Pippalla et al, 1997; Billups et al, 2000;Cote et al, 2003).

Apenas 3% dos nossos pacientes afirmaram que deixam de tomar a medicação quando se sentiam bem, enquanto que 7% dos pacientes responderam afirmativamente ao questionamento de que interrompiam a medicação quando se sentiam mal.

Outro fator que influenciou positivamente a aderência, em nosso estudo, foi a participação em protocolos de pesquisa clínica. A mediana de aderência dos pacientes que encontravam-se inseridos em protocolos clínicos, foi significativamente maior quando comparada à aderência de pacientes que não eram acompanhados pelo departamento de pesquisa clínica do Hemocentro da UNICAMP. Isto pode ser justificado por diversos fatores. Um deles é o acesso à medicação, que é mais estável, já que a medicação é fornecida diretamente pela empresa patrocinadora do estudo e existe disponibilidade de entrega por períodos longos (até três meses). Para os pacientes que não se encontram em protocolos clínicos a medicação, a medicação é fornecida através de órgãos públicos e seu abastecimento esta sujeito à instabilidades financeiras do setor e o estoque institucional, nem sempre é suficiente para o fornecimento de longo prazo. Muitas vezes pacientes necessitam comparecer à Instituição para retirada de medicação quinzenalmente. Pelo menos 131 doses deixaram de ser administradas no período devido a falta de medicação, considerando dados reportados no diário de medicação.

Outras justificativas para melhor aderência em pacientes inseridos em protocolos de pesquisa clínica são: maior acesso a informação, principalmente através dos TCLE e relação de confiança entre profissionais da saúde e pacientes (Osterberg et al, 2005).

No Hemocentro da UNICAMP, o atendimento dos pacientes de pesquisa clínica é diferenciado, por ter um ambulatório específico e disponibilidade de equipe multidisciplinar, composta por médicos, enfermeiros, farmacêuticos, psicólogos e nutricionistas. Apesar de não ter realizado avaliação de satisfação dos pacientes relacionado

ao atendimento da Instituição, acreditamos que este possa ter sido um diferencial entre as duas populações.

O tempo de tratamento também apresentou influencia sobre a aderência. Pacientes apresentaram menores índices de aderência com maiores tempo de tratamento.

Quando os pacientes de recuperam do choque inicial do diagnóstico da LMC e atingem resposta terapêutica adequada eles tendem relaxar em relação à aderência ao tratamento (Eliasson et al, 2011).

Estes pacientes requerem atenção especial da equipe multidisciplinar que os assiste, para que não haja prejuízo terapêutico ao longo do tempo.

Não houve correlação estatisticamente significativa entre as outras variáveis avaliada neste estudo e a aderência.

Em relação às causas de interrupção da medicação reportadas no diário de medicação, observamos que a maioria dos pacientes não faz o registro adequadamente. Muito deles deixaram o espaço destinado para o registro da dose em branco ou simplesmente omitiram a data no diário. Dentre as causa reportadas observamos que a suspensão da medicação por orientação médica foi a mais frequente (300 doses), enquanto que apenas 79,5 doses perdidas foram registradas como estando relacionadas ao esquecimento de ingerir a medicação.

A literatura descreve a assistência de razões intencionais e não intencionais para a interrupção da terapia com os ITQ. Considerando as razões não intencionais, podemos citar: o esquecimento, a falta de medicação. Como razões intencionais temos: os efeitos colaterais, viagens, consumo de bebidas alcoólicas, outras patologias, experiência prévias negativas, falta de disciplina entre outras. Ações como manejo adequado de eventos adversos, estabelecimento de uma rotina e utilização de métodos que auxiliam a necessidade de ingerir a medicação, podem ser bastante efetivos no aumento da aderência dos pacientes com LMC em uso de ITQ (Eliasson et al, 2011)

Apesar de observamos uma variação entre a mediana de aderência nos estudos em que pacientes com LMC, não existem mais dúvida que utilizar a medicação corretamente é fator preditivo para a obtenção de melhores resultados terapêuticos. Em 2009, o estudo ADAGIO, já demonstrava que pacientes que pacientes mais não aderentes, apresentavam maiores índices de resposta subótima e falha na obtenção da resposta citogenética completa

(Noens et al, 2009). Em estudos subsequentes, realizados por um grupo Inglês eles demonstraram que pacientes com aderência maior que 90% possuem probabilidade significativa maior de obtenção de resposta moleculares completas e maiores quando comparado ao pacientes com aderência menor que 90% (Marin et al, 2010). Outra avaliação realizada por este mesmo grupo fez a correlação entre a aderência ao ITQ e resposta molecular e observaram que pacientes com aderência menor que 85% possuíam maior probabilidade de perda de resposta citogenética, assim como maior possibilidade de falha ao tratamento, quando comparado aos pacientes com aderência maior que 85% (Ibrahim et al, 2011). Em nossos resultados também pudemos observar uma correlação entre a aderência e a resposta terapêutica.

Devido à heterogeneidade do grupo avaliado no nosso estudo, para as análises de correlação da aderência e a resposta terapêutica, os pacientes foram estratificados em diferentes grupos que pudessem ser comparáveis conforme linha de tratamento e geração de ITQ. Porém, após a estratificação apenas um grupo permaneceu viável estatisticamente. Este grupo foi o de pacientes em uso de Imatinibe em primeira linha de tratamento, que coincide com a população da maioria das publicações. Neste grupo de pacientes pudemos confirmar que a maior probabilidade de obtenção de resposta molecular maior e completa estava relacionada com pacientes com aderência entre 65 e 90%. Este mesmo dado não se confirmou quando realizamos teste com a população com aderência menor que 90%, pois dois pacientes com aderência extremamente baixa (13 e 46% de MPR) mantinham resposta molecular completa sustentada. Estes dados podem ter sido responsáveis por este vizez estatístico.

Já existem dados divulgados na literatura que pacientes após atingirem resposta molecular completa podem sustentar este benefício mesmo com a interrupção da medicação (Mahon et al, 2010; Takahashi et al, 2012; Yhim et al, 2012). Novos estudos têm sido desenvolvidos com objetivo de esclarecer melhor esta condição da descontinuação da terapia em pacientes com LMC.

Outra informação que requer a ênfase em nossos dados é que pacientes que estavam fazendo uso de Imatinibe, por um período de 24 a 48 meses e apresentavam resposta molecular maior, a aderência média foi de 96% enquanto que para o grupo que não haviam atingido esta resposta era de apenas 97%. E ainda, se considerarmos nossa mediana de

aderência, 100% dos pacientes que apresentavam valores iguais ou superiores a este apresentavam RMM enquanto apenas 50% desta população mantinham o mesmo benefício terapêutico.

Em nossos dados não encontramos correlação entre resposta hematológica e citogenética e aderência, provavelmente devido à heterogeneidade da população. Estudos futuros serão necessários para elucidar informações quanto à importância da aderência para pacientes que estão em uso de segunda geração de ITQ ou em segunda ou terceira linha terapêutica. Mas não existem mais dúvidas da importância do monitoramento da aderência com estratégia de melhora os resultados terapêuticos.

Após esta avaliação pudemos perceber algumas necessidades, entre elas:

- A avaliação de aderência como rotina na assistência diária dos pacientes com LMC, assim como a avaliação do hemograma, da citogenética e do RQ-PCR;
- Conhecimento dos fatores que interferem na aderência em população específicas, favorecem a realização de treinamentos coletivos, embora a assistência deste pacientes tenha que continuar sendo individualizada;
- Disponibilização de uma equipe multidisciplinar para o cuidado destes pacientes;
- Da existência de uma equipe especializada e capacitada pode identificar possíveis fatores de não aderência e intervir de forma eficiente, com o objetivo de evitar que os pacientes tenham prejuízos terapêuticos;
- Da caracterização de fatores específicos que interferem na aderência em diferentes centros no Brasil e no mundo, através de estudos semelhantes podem contribuir para um melhor entendimento da aderência ao tratamento com ITQ em pacientes com LMC;
- De realização de estudos controlados, com o intuito de avaliar melhor a real influência da aderência na obtenção da resposta terapêutica, principalmente nos primeiros meses de terapia, necessitam ser desenvolvidos.

6. CONCLUSÕES

- A mediana de aderência observada em nosso estudo foi de 96,5%;
- Os fatores diretamente relacionados à maior aderência foram: maior nível sócio econômico, melhor qualidade de vida e participação em protocolo de pesquisa clínica;
- O fator que influenciou negativamente a aderência foi a terapia com ITQ a longo prazo;
- Melhor aderência está relacionada à melhores respostas moleculares

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, Apperley J, Cervantes F, Cortes J, Deninger M, Gratwohl A, Guilhot F, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Niederwieser D, Silver R, Hehlmann R. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809-1820

Beninger PdMJAr. Qualificação socioeconômica e demográfica das classes da escala ABIPEME. *Revista de administração* 1996; 31:82-90

Billups S, Malone D, Carter B. The relationship between drug therapy noncompliance and patients characteristics, health-related quality of life, and health care costs. *Pharmacotherapy*, 2000; 20(8): 941-949

Breccia M, Efficace F, Alimena G. Imatinib treatment in chronic myelogenous leukemia: what have we learned so far?. *Cancer Lett* 2010; 300(20): 115-21

Carella AM, Cunningham I, Lerma E, Dejana A, Benvenuto F, Podestà M, et al. Mobilization and transplantation of Philadelphia-negative peripheral-blood progenitor cells early in chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1575-1582.

Cornelison M, Jabbour E, Welch M. Managing side effects of tyrosine kinase inhibitor therapy to optimize adherence in patients with chronic myeloid leukemia: the role of the midlevel practitioner. *J Support Oncol*, 2011; 10(1): 14-24

Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2004; 18 (3): 569-584

Cotê I, Farris K, Fenny D. Is adherence to drug treatment correlated with health-related quality of life?. *Qual Life Res*, 2003; 12(6): 621-633.

DiMatteo M. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; 42(3): 200-209

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. *Leuk Res* 2011; 35: 626-630.

EuroQol – A new facility for measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health Policy (Amsterdam, Netherlands)* 1990; 16, 199-208

Feng W, Henk H, Thomas S, Baladi A, Hatfield A, Goldberg GA, et al. Compliance and persistency with imatinib. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18): 310s

Giles FJ, Cortes JE, Kantarjian HM, O'Brien SM. Accelerated and blastic phases of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18 (3): 753-754.

Goldman J. Monitoring minimal residual disease in BCR-ABL-positive chronic myeloid leukemia in the Imatinib era. *Curr Opin Hematol* 2005; 12 (1): 33-39.

Goldman J. Initials treatment for patients with CML. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 1520: 453-60

Hollywood E, Semple D. Nursing strategies for patients on oral chemotherapy. *Oncology* 2001, 15 (1 Suppl 2): 37-39.

Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Ruzcki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus citarabine in nemly diagnosed chronic myeloid leukemia. *New Engl J Med* 2003; 349: 1423-1432.

Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydlo R, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for CML patients on long term therapy. *Blood* 2011; 117(14): 3733-3736.

Kammerer J, Garry G, Hartigan M, Carter B, Erlich L. Adherence in patients on dialysis: strategies for success. *Nephrol Nurs J* 2007; 34 (5): 479-486.

Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Rios M B, Shan J et al. Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase: comparison with historic data. *Cancer* 2003; 98(12): 2636-42).

Kelly A, Agius CR. Improving adherence to endocrine therapies: the role of advanced practice nurses. *Oncology* 2006; 20 (10 suppl nurse Ed): 50-54.

Kishore B, Marin D. Current opinions and controversies in chronic myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol* 2011; 23(6): 659-64.

Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167(6): 540-50.

Lebovits AH, Strain JJ, Schleifer SJ, Tanaka JS, Bhardwaj S, Messe MR. Patient noncompliance with self-administered chemotherapy. *Cancer* 1990; 65: 17-22.

Lee GR, Foerster J, Lukons J, Paraskevar F, Greer JP, Rodgers GM. *Wintrobe's clinical hematology*. 1998. 10^a Ed., Vol.2. Williams & Wilkins, Baltimore, USA.

Mahon F, Réa D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. Discontinuation of Imatinib in patients with chronic myeloid leukemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*, 2010; 11 (1): 1029-1035

Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010; **28**, 2381-2388.

Mcglave P. Unrelated donor and autologous marrow transplant therapy of chronic myelogenous leukemia. *Leukemia* 1993; 7: 1082-1083

Morisky DE, Green LW, Levine DM: Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74.

Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachee 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; 113: 5401-5411.

O'Brien SG & Deininger MW. Imatinib in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2003; 40(2): 26-30.

O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnoses chronic-phase myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348(11): 994-1004.

Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353 (5): 487-497.

Palmieri FM, Barton DL. Challenges of oral medications in patients with advanced breast cancer. *Semin Oncol Nurs* 2007; 23 (2): S17-S22.

Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natil Cancer Inst* 2002; 94 (9): 652-661.

Pasquini R. Leucemia Mielóide Crônica. Varintes da Leucemia Mielóide Crônica. In: Zago MA, Passeto R, et al. Hematologia – fundamentos e prática. 2004, 1ª Ed, Ed. Atheneu, Rio de Janeiro. Pippalla R, Chinburapa V, Duval R, Akula R. Interrelationship of quality of life, compliance, clinical outcome and life satisfaction. A cross-sectional study on hypertensive geriatrics. J Clin Pharm Therap, 1997; 22: 357-369.

Robrbacher M, Hasford J. Epidemiology of Chronic myeloid leukemia. Best Pract Res Clin Haematol 2009; 22(3): 298-302.

Rudd P, Byyny RL, Zachary V, et al. Pill count measures of compliance in a drug trial: variability and suitability. Am J Hypertens 1988; 1:309-312.

Russel NH. Developments in allogenic peripheral blood progenitor cell transplantation. Br J Haematol 1998; 103: 594-600.

Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. In: World Health Organization 2003, Geneva.

Souza CA, Pagnano K. Os desafios no tratamento da leukemia mielóide crônica na era do Mesilato de Imatinibe. Rev Bras Hematol Hemoter 2004; 26 (4): 282-284.

Souza CA, Bullorsky E, Cervera-Ceballos E, Garcia-Manero G, López JL, ET AL. Leucemia mielóide crônica considerações do painel de especialista latino-americano. Drugs of Today 2006; 42: 1-13.

Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. New Engl J Med 1999; 340 (17): 1330-1340.

Sawyers C, Shah NP. Chornic myeloid leukemia. In: Hoffman R, et al. Hematology: basic principles and practice. 2005; 4ª Ed. Elsevier Inc.

Takahashi N, Kyo T, MaedaY, Sugihara T. Discontinuation of Imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. Haematologica, 2012; 97(6): 903-906

Tsang J, Rudychev I, Pescatore SL. Prescription compliance and persistency in chronic myelogenous leukemia (CML) and gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients on imatinibe (IM). *J Clin Oncol* 2006; 24 (18): 330s.

Yhim H, Lee N, Song E, Yim C, Jeon SY, Shin S, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia Who have received front-line imatinib mesylate therapy and achieved complete molecular response. *Leuk Res*, 2012; 36(6): 689-693

8. *ANEXOS*

8.1. ANEXO I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



Eu, _____, fui convidado e aceito participar voluntariamente do estudo intitulado “**Aderência dos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica à terapia com inibidores de tirosino quinase no Hemocentro da UNICAMP**”, tendo como pesquisadora responsável pelo estudo a Enfermeira Maria Helena de Almeida e como coordenação o Prof. Dr. Cármino Antônio de Souza. Fui informado que durante a minha participação no estudo, será avaliada a minha aderência ao tratamento ao qual eu estiver sendo submetido e que para isso terei que realizar o preenchimento de um diário de medicação, que me será fornecido pelo Centro. Terei também que trazer, em todos os retornos, a medicação excedente, para que possa ser contabilizada. Estou ciente e autorizo a coleta de informação em meu prontuário, assim como a observação dos resultados de todos os meus exames, realizados rotineiramente, para a avaliação da minha doença. Sei que minha participação no estudo será voluntária e que poderei deixá-lo a qualquer momento, sem prejuízo ao meu tratamento. Sei ainda, que meus dados pessoais serão mantidos em sigilo pelo pesquisador e se eu tiver qualquer dúvida sobre o estudo poderei procurar a qualquer momento Dr. Carmino Antônio de Souza, telefone: 35218740 no Hemocentro (Rua Carlos Chagas, nº 480). Se tiver reclamações sobre qualquer procedimento do estudo, poderei procurar a secretaria do Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP telefone: 35218936 (Rua Tessália Vieira de Camargo, nº126). Este estudo foi aprovado pelo do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Eu li/ouvi o conteúdo deste termo e recebi esclarecimentos sobre as minhas dúvidas oralmente.

Data: ____ / ____ / ____

**Paciente ou Responsável
Responsável**

Pesquisador

8.2. ANEXO II – Diário de medicação



DIÁRIO DE MEDICAÇÃO DO PACIENTE



Centro nº: _____ Protocolo: _____ Paciente nº: _____

Nome do Paciente: _____

Dose do medicamento: _____ Mês: _____ Ano: _____

- Por favor, complete o diário todos os dias. Escreva a data e o horário de cada dose do medicamento que você toma.
- Traga seu diário e os frascos do medicamento do estudo (contendo o medicamento não usado e os frascos vazios) a cada visita.
- Se por algum motivo deixou de tomar o medicamento, por favor justifique no campo "observações".

DIA	DATA	HORARIO	DOSE	HORARIO	DOSE	OBSERVAÇÕES
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

**ADERÊNCIA DOS PACIENTES COM
LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA À TERAPIA
COM INIBIDORES DE TIROSINO QUINASE**

*Pesquisador: Maria Helena de Almeida
Orientador: Cármino Antonio de Souza*

TESE DE DOUTORADO

Hemocentro – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Envio para CEP da Instituição:

2009

Maria Helena de Almeida, Enfermeira – Coordenadora de Pesquisa
Clínica do Hemocentro – Unicamp.

Rua Carlos Chagas, nº480, Bairro: Cidade Universitária, Campinas,
São Paulo/ Brasil. Telefone: 3521-8620 Celular: (19) 9765-0973

Possui *curriculum* na plataforma *lattes*.

Assinatura: _____

Cármino Antonio de Souza

Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da FCM
UNICAMP, Coordenador do Hemocentro UNICAMP.

Possui *curriculum* na plataforma *lattes*.

Assinatura: _____

ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

- **Modo de abordagem dos sujeitos de pesquisa para obtenção do Termo de consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).** Os pacientes serão localizados a partir do agendamento de retorno no Ambulatório de Hematologia do Hemocentro UNICAMP. Os mesmos serão abordados no primeiro retorno após a aprovação do projeto pelo CEP desta Instituição. Nesta visita serão abordados os aspectos metodológicos e éticos da pesquisa e será apresentado o TCLE. Os pacientes deverão assinar o TCLE na presença da pesquisadora, com data atualizada. O paciente poderá levar uma cópia do TCLE para casa, antes de assiná-lo, para refletir melhor sobre os riscos e benefícios da pesquisa e assim, poder assiná-lo com maior segurança e convicção. Após assinatura do termo paciente levará uma cópia consigo

- **Análise crítica de desconfortos, riscos e benefícios.** Muitos estudos são realizados para avaliar a aderência ao tratamento de pacientes portadores de doenças crônicas, porém poucos estudos abordam a aderência dos pacientes oncológicos. Avaliar a aderência ao tratamento dos pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica se faz necessária, pois uma baixa adesão pode influenciar diretamente à resposta terapêutica. Identificar fatores que contribuem para baixa aderência pode ser útil para elaborarmos ações ou estratégias educacionais visando que o paciente obtenha maior benefício em relação à terapêutica a qual está sendo submetido. Adicionalmente, é importante que essas avaliações sejam realizadas na prática diária, de modo prático e factível. Nenhum exame ou procedimento invasivo será implantado por esta pesquisa, todas as avaliações serão realizadas considerando os exames de monitoramento padrão, já existentes na rotina ambulatorial.

- **Descrição das medidas de monitoramento da coleta de dados e proteção à confidencialidade.** Todos os dados de identificação dos pacientes serão mantidos em sigilo. Os dados serão coletados pela pesquisadora responsável, de modo a preservar a individualidade de cada voluntário e apenas os resultados relevantes ao estudo serão publicados.

RESUMO

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença clonal de células-tronco, normalmente diagnosticada pela presença de uma alteração genética, o cromossomo Philadelphia (Ph) e é caracterizada pelo aumento na proliferação dos elementos mielóides em vários estágios de diferenciação. A etiologia da doença é desconhecida na maioria dos casos. Há alguns anos as condições para o tratamento da LMC eram muito limitadas, entretanto o progresso científico tem permitido mudanças nos níveis de resposta ao tratamento, na qualidade de vida e na sobrevivência do doente. Dentre as terapias propostas estão o transplante de medula óssea, os agentes citostáticos, o α -interferon e mais recentemente os inibidores da tirosina quinase, sendo que esta última modalidade terapêutica tem se mostrado bastante efetiva. Os inibidores de tirosina quinase são terapêuticos administrados por via oral e a resposta ao tratamento pode também estar diretamente relacionada à aderência de cada paciente ao tratamento. Aderência ao tratamento pode ser definida pela administração da medicação em dose, datas e horários corretos, definidos pela prescrição e orientação da equipe médica e a não aderência a uma terapêutica pode significar piora da doença, aumento dos índices de hospitalização, morte e aumento dos custos de saúde desta pessoa. Alguns fatores podem interferir na aderência ao tratamento, entre eles: idade, raça, sexo, classe sócio-econômica e regime de tratamento (tipo, complexidade, efeitos colaterais e duração). Enfermeiros possuem uma função de primordial importância na orientação e monitoramento de pacientes em uso de terapia antineoplásica oral.

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	01
2.JUSTIFICATIVA.....	09
3.OBJETIVO	
3.1.Objetivo primário.....	09
3.2.Objetivo secundário.....	09
4.HIPÓTESE.....	10
5.SUJEITOS E MÉTODOS.....	10
6.ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	11
7.REFERÊNCIAS.....	12
8.ANEXOS	
8.1.Anexo 1.....	14
8.2.Anexo 2.....	15
8.3.Anexo 3.....	16

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde, a partir de um consenso realizado em 2003, adotou a definição de aderência a um tratamento de longa duração como sendo a capacidade que o paciente possui de se adaptar a novas rotinas que inclui tomada de medicação, adequação de dieta e/ou mudanças do estilo de vida [1]. Portanto, aderência ao tratamento pode ser caracterizada pela administração da medicação em dose, datas e horários corretos, definidos pela prescrição e orientação da equipe de saúde, além de outras adequações do estilo de vida. A não aderência a uma terapêutica pode significar piora da

doença, aumento dos índices de hospitalização, morte e aumento dos custos de saúde com esta pessoa [2, 3, 4].

Aderência a regimes terapêuticos tem sido monitorada desde a época de Hipócrates, quando os efeitos das diversas porções eram registrados considerando a doses consumidas ou não [3].

Nas últimas décadas diversos estudos foram desenvolvidos com o objetivo de avaliar a aderência às diversas terapias em pacientes portadores de doenças crônicas ou psiquiátricas, porém existem poucas descrições desta abordagem em pacientes oncológicos, especialmente em pacientes com Leucemia Mielóide Crônica.

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença clonal de células-tronco, diagnosticada pela presença de uma alteração genética, o cromosso Philadelphia (Ph) e/ou presença do gene de fusão bcr/abl. É caracterizada pelo aumento na proliferação dos elementos mielóides em vários estágios de diferenciação. A etiologia da doença é desconhecida na maioria dos casos [5]. O único agente já descrito que pode ser associado ao surgimento da LMC é a radiação ionizante, porém evidências epidemiológicas sugerem que a variação geográfica na incidência da doença reflete variações nas exposições ambientais e no estilo de vida [6].

A LMC é uma doença relativamente rara, com uma incidência média de dez casos em um milhão de habitantes por ano, nos países ocidentais. A frequência aumenta com a idade, atingindo o pico em pessoas com idade de 50 anos aproximadamente. Ao diagnóstico, 40% dos pacientes apresentam-se assintomáticos [7]. Menos de 10% dos casos ocorre com idade menor ou igual a 20 anos [6]. Acomete indivíduos de ambos os sexos, tendo uma leve predominância no sexo masculino (3:2), e tem curso semelhante entre eles [5]. É conhecida como uma doença trifásica (fase crônica, fase acelerada e crise blástica). A fase crônica é

habitualmente assintomática ou oligossintomática [8]. Os sinais e sintomas mais comuns na fase crônica são: perda de peso, febre, palidez cutânea, sudorese e esplenomegalia. A triagem para o diagnóstico pode ser feita através do hemograma de rotina, em pacientes assintomáticos, devido ao aumento do número de leucócitos [6]. A fase acelerada tem duração menor do que a fase crônica e é mais agressiva, é caracterizada por qualquer um dos fatores a seguir: esplenomegalia acentuada, leucocitose, anemia e citogenética com evolução clonal. A progressão da doença para a fase terminal consiste na crise blástica, que é caracterizada pela presença de 30%, ou mais, de blastos no sangue periférico e/ou medula óssea, doença extra medular, infiltração de sistema nervoso central, hepato e/ou esplenomegalia. Como manifestações clínicas podemos citar febre e anorexia. A doença tem um prognóstico que varia de acordo com a fase em que se encontra. Usualmente, há uma boa resposta terapêutica em pacientes na fase crônica [9].

Há alguns anos as condições para o tratamento da LMC eram muito limitadas. Entretanto o progresso científico tem permitido mudanças nos níveis de resposta ao tratamento, na qualidade de vida e na sobrevida do doente. Atualmente, as taxas anuais de mortalidade são menores que 10% nos dois primeiros anos após o diagnóstico e vão aumentando de acordo com o estágio da doença. Em pacientes de baixo risco o índice é de 10% nos primeiros três anos. Pacientes de risco intermediário e alto risco apresentam de 20% a 45% de progressão ao ano. A sobrevida média, levando-se em conta a história natural da doença, no período que antecedeu o uso de inibidores de tirosino-quinases e transplante de medula óssea, depois de cinco anos e entre os grupos de baixo, intermediário e alto risco é, respectivamente, 76%, 55% e 25% [10].

Entre as terapias estão o transplante de medula óssea (TMO), os agentes citostáticos, o *α-interferon* (α -IFN) e mais recentemente os inibidores da tirosino quinase [10, 12]. O

TMO, apesar de ser o único tratamento capaz de promover remissão completa ou mesmo a cura da doença, sua indicação tem sido reduzida devido aos efeitos adversos [13]. No momento, a maioria dos centros têm sido relutantes em oferecer o transplante à pacientes com idade superior a 55 anos [14]. Porém, quando se tem todas as condições padrões, o TMO determina uma longa sobrevida e provável cura em 70% dos pacientes [6]. Mas a disponibilidade de doador compatível é realidade para poucos (25 – 30%) [12, 15, 16].

Mais recentemente, tendo em vista a atividade desregulada da tirosino quinase, muitos inibidores foram desenvolvidos. O aperfeiçoamento de uma droga originalmente desenhada como inibidora da proteína quinase C (PK5) levou ao desenvolvimento do STI571 (mesilato de imatinibe (MI)), e no final da década de noventa foi introduzido na terapêutica da LMC, o que pode ser considerado um marco no tratamento desta doença [17]. A resposta ao mesilato de imatinibe pode ser expressa em três níveis: **resposta hematológica**, compreendida como a normalização na contagem das células do sangue periférico e do tamanho do baço; **resposta citogenética**, definida como proporção de células Ph⁺ residuais, podendo ser completa (RCC) (RCC: 0% de metáfases Ph⁺) ou maior (RCM) (RCM: 1%-35% de metáfases Ph⁺); e **resposta molecular**, que é que a presença ou o nível de transcritos *BCR-ABL* detectados por PCR qualitativo ou em tempo real (*REAL-TIME*) [18]. Outros inibidores de tirosino quinase têm sido desenvolvidos, como por exemplo, o Dasatinibe e o Nilotinibe, medicação já aprovada no FDA (*Food and Drug Administration*) e ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Todas estas terapêuticas são administradas por via oral (VO) e a resposta ao tratamento pode também estar diretamente relacionada à aderência de cada paciente ao tratamento. E apesar da magnitude dos problemas que a não aderência às terapêuticas antineoplásicas podem gerar, poucos atenção tem sido dedicada a este assunto [2, 3].

Alguns fatores podem interferir na aderência ao tratamento, entre eles: idade, raça, sexo, classe sócio econômica, regime de tratamento (tipo, complexidade, efeitos colaterais e duração), problemas psicológicos (depressão), limitação cognitiva, tratamento de doenças assintomáticas, paciente não acreditar na efetividade do tratamento ou na gravidade da patologia e custo da medicação [2, 3]. A percepção do paciente quanto à importância do tratamento e sua motivação são os fatores determinantes para uma boa aderência ao tratamento [2]. Estudos demonstram também que o índice de aderência é inversamente proporcional à frequência das doses diárias [3].

A Organização Mundial da Saúde classifica estes fatores em cinco diferentes dimensões que se encontram correlacionados entre si, que são: fatores sócios econômicos, fatores relacionados ao sistema e profissionais da saúde, fatores relacionados à doença, fatores relacionados à terapia e fatores relacionados aos pacientes [1].

Em relação aos fatores sócio-econômicos podemos citar nível sócio-econômico baixo, pobreza, analfabetismo, baixo nível educacional, desemprego, condição instável de vida, distância do centro de tratamento, altos custos com o transporte ou com a terapia, todos estes fatores possuem efeito significativo sobre a aderência. A raça também tem sido considerada um fator preditor de aderência, por estar relacionado com a cultura específica de cada indivíduo [1].

Em relação aos fatores relacionados ao sistema e profissionais da saúde é descrito que uma boa relação entre o paciente e os profissionais da saúde pode contribuir para a melhor aderência a um regime terapêutico, porém outros fatores relacionados ao sistema de saúde podem ter uma influência negativa, como distribuição deficitária da medicação, falta de treinamento e conhecimento técnico, sobrecarga de trabalho dos profissionais da área de saúde, atendimentos muito rápidos, alto índice de perda de seguimento [1].

Fatores relacionados à doença estão associados à severidade dos sintomas, progressão e severidade da doença, grau de comprometimento físico e psicológico. Variáveis como: diabetes ou Síndrome da Imuno Deficiência Adquirida ou outras comorbidades, doenças psiquiátricas, principalmente depressão e consumo abusivo de álcool ou outros tipos de drogas são fatores que podem determinar o comportamento a não adesão do paciente a um tratamento [1].

Em relação à terapia, muitos fatores podem interferir na adesão ao tratamento. Como os mais relevantes podemos citar: a complexidade e a duração do tratamento, os insucessos anteriores, as mudanças frequentes da terapêutica, a rapidez na obtenção dos efeitos benéficos, a incidência de efeitos colaterais e a disponibilidade da equipe de saúde de manejá-los [1].

E a última classe de fatores, descritos pela Organização Mundial da Saúde, como tendo influencia no processo de aderência a um tratamento são os relacionados ao paciente e estes estão relacionados como os conhecimentos, atitudes, crenças, percepções e expectativas individuais de cada paciente [1].

A capacidade de o paciente aderir ou não a um tratamento, normalmente está relacionada a mais de um fator e os profissionais da saúde devem atuar de forma que favoreça a identificação e minimização destes fatores, visando um melhor resultado ao tratamento proposto [1].

Os índices de aderência descritos para terapias de longa duração são baixos, variando de 40 a 50%, terapêutica de curta duração tendem a ter índices maiores. Pacientes participantes de protocolos de pesquisa clínica podem ter um índice de aderência maior, devido à atenção diferenciada que estes pacientes recebem e a seleção criteriosa dos mesmos, este índice pode variar de 43 a 78%, em terapias crônicas [3]. Existem poucos

dados na literatura, abordando especificamente aderência aos tratamentos antineoplásicos orais, em parte isto se deve à maioria deste tipo de tratamento ser administrado por via endovenosa, porém alguns estudos sugerem que pacientes com câncer são geralmente mais motivados a aderir ao tratamento devido à gravidade da doença [2].

Em um estudo onde MI foi administrado em pacientes com LMC e Tumores Estromais Gastrointestinal (GIST), o índice de aderência foi de 75%, sendo um pouco maior em pacientes com LMC (78%), quando comparado aos pacientes com GIST (73%). A aderência de 100% foi observada em 50% dos pacientes deste estudo, acompanhados por dois anos. E dentre os pacientes que não apresentaram 100% de aderência, os maiores índices foram encontrados em pacientes que faziam uso de MI, nas doses de 300 ou 400 mg/dia (77%) [19].

Outro estudo que também avaliou a aderência e persistência ao tratamento de 878 pacientes que utilizavam MI, com LMC ou GIST, demonstrou índice de aderência de 76% neste tipo de terapêutica. Considerando a análise multifatorial, foi identificado que a aderência foi maior em pacientes com a idade de até 51 anos, que foi menor em mulheres e em pacientes com mais complicações relacionadas à doença de base e a aderência diminuiu conforme aumenta o número de outras medicações associadas [20].

Não existe um consenso de qual seria um índice adequado de aderência. Alguns estudos definem com aceitável um índice de aderência de pelo menos 80%, outros estudos consideram índices acima de 95%, principalmente quando se trata de pacientes com doenças mais complexas, como no caso de pessoas portadoras do Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV) [21].

Os métodos de avaliação da aderência a uma terapêutica podem ser classificados como diretos ou indiretos, sendo que todos eles possuem vantagens e desvantagens e nenhum método isolado, pode ser considerado padrão ouro para avaliação da aderência [22].

Como métodos diretos de avaliação da aderência podemos citar a mensuração do nível plasmático da medicação ou do seu metabólito. Este é um método objetivo, porém é caro e cada pessoa possui tempo diferenciado de absorção e metabolização do agente terapêutico, dificultando a definição de um padrão. Outro método que pode ser considerado como direto na mensuração da aderência é a quantificação de marcadores biológicos no sangue, que apesar de ser um método também objetivo, requer uma grande quantidade de análise e coleta de fluidos corpóreos [22].

Métodos indiretos de mensuração da aderência incluem o questionamento ao paciente que como ele está fazendo uso de determinada medicação, avaliação da resposta clínica, contagem dos comprimidos, aplicação de questionários específicos e preenchimento de diário de medicação. Estes são métodos simples, com custos reduzidos, objetivos, porém susceptível a manipulação dos dados pelo paciente. A seleção do método mais adequado de controle da aderência vai depender das características do local e dos pacientes onde a investigação está sendo realizada e a associação de métodos maximiza a exatidão dos resultados [4].

Os conhecimentos dos fatores associados aos baixos índices de aderência podem auxiliar a equipe de saúde a estabelecer intervenções para melhorar esta condição e ações como educação, treinamento do paciente e suporte contínuo podem aumentar a aderência em 40 a 48% [4]. Neste sentido enfermeiros capacitados para realizarem um programa educacional tem um papel fundamental no monitoramento dos pacientes com doenças oncológicas em terapêutica oral [22].

Através do desenvolvimento de uma relação de confiança com os pacientes e familiares, os enfermeiros, podem identificar, mais facilmente, a existência de barreiras que impedem o uso adequado da terapêutica e através disso, desenvolver estratégias de monitoramento e educacional para favorecer uma melhor aderência, principalmente em pacientes em tratamento antineoplásico [22, 23, 24, 25]

Os programas educacionais devem enfatizar além da importância do uso correto da medicação, outros tópicos como a melhor forma de armazenamento da medicação, eventos adversos e a importância de reconhecê-los rapidamente e comunicar a equipe de saúde, abordar métodos que ajudem o paciente a lembrar de administrar a medicação nos horários adequados. Todas estas informações podem ser fornecidas ao pacientes e seu cuidador de forma oral ou através do uso de cartilhas. Lembrando que as orientações devem sempre ser adaptadas à realidade dos pacientes e ao seu grau de compreensão.

2. JUSTIFICATIVA

A não aderência ao tratamento da LMC com inibidores de tirosino quinase pode significar progressão para fases mais avançadas da doença ou resistência ao tratamento. Este estudo justifica-se, pois conhecer os fatores que interferem na aderência ao tratamento na nossa população é o primeiro passos para podermos elaborar estratégias que possam contribuir para um melhor efeito terapêutico, outro fator a ser considerado é a ausência de estudos específicos com portadores de LMC que estejam sendo submetidos à terapia com Inibidores de tirosino quinase.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

- Avaliar a aderência ao tratamento com inibidores de tirosino quinase, em pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica, recém diagnosticados ou não, no Centro de Hematologia e Hemoterapia (HEMOCENTRO) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Estabelecer os índices de aderência e os níveis de resposta hematológica, citogenética e molecular destes pacientes.
- Avaliar variáveis que possam ter influencia direta ou indireta na adesão ao tratamento

4. HIPÓTESES

- A não adesão ao tratamento com inibidores de tirosino quinase pode retardar a obtenção de resposta hematológica, citogenética e molecular?
- Sendo a LMC uma doença oncológica, estes pacientes tendem a ter altos índices de aderência?
- Existem diferenças significativas quando comparamos variáveis como o sexo, a idade e o nível sócio econômico?
- Pacientes assintomáticos possuem menores níveis de aderência?

- Pacientes participantes de protocolo de pesquisa clínicas possuem melhores índices de aderência quando comparados aos pacientes que são atendidos na rotina ambulatorial normal?

5. SUJEITOS E MÉTODOS

Serão avaliados todos os pacientes com LMC, maiores de 18 anos, em tratamento com algum tipo de inibidor de tirosino quinase, recém diagnosticados ou não, no HEMOCENTRO da UNICAMP, que concordarem em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 1). No momento estão em acompanhamento contínuo nesta Instituição 152 pacientes. Todos os pacientes que consentirem a participação no estudo terão sua aderência avaliada através de métodos indiretos: registro de diário de medicação (anexo 2), realizado pelo próprio paciente, questionário de aderência (Anexo 3), resposta clínica e contagem de comprimidos fornecidos e retornados. Esta avaliação será realizada a cada três meses, por um período de doze meses consecutivos, contados a partir do momento que o paciente consentir em participar do estudo.

Serão considerados ainda variáveis que podem influenciar na aderência ao tratamento como: sexo, raça, idade, data do diagnóstico, fase da doença, *Score de Sokal* ao diagnóstico, terapêuticas prévias, outras comorbidades, número de medicação concomitante, escolaridade, nível sócio econômico, eventos adversos, presença do cuidador, qualidade de vida e participação em protocolo de pesquisa clínica.

Os pacientes serão inseridos seqüencialmente a partir do retorno ao ambulatório, após a explanação dos procedimentos e assinatura do TCLE. Ao ser incluído no estudo, o paciente

receberá um número de identificação único para garantir a sua confidencialidade, os questionários de aderência e qualidade de vida serão aplicados neste momento. Outros dados relevantes serão obtidos através de consulta ao prontuário.

Para avaliação de aderência, além do registro do diário de medicação e contagem de comprimidos, será usada um questionário específico de avaliação de aderência denominado MAQ (*Medication Adherence Questionnaire*), traduzido para o português (Anexo 3). Para avaliação da qualidade de vida será utilizado o *EQ-5D*, que é um questionário específico de avaliação de qualidade de vida para pacientes portadores de Leucemia, já traduzido e validado no Brasil.

Serão excluídos do estudo os pacientes que não aceitarem preencher o diário de medicação ou assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

6. ANÁLISE DOS RESULTADOS

Será realizada análise descritiva para identificação de variáveis comparáveis e relevantes, após será aplicado testes de correlação (teste de Spearman/Pearson). Para variáveis contínuas será aplicado o teste Mann-Whitney ou Wilcoxon e para as variáveis categóricas será utilizado o teste de Fisher ou χ^2 .

7. REFERÊNCIAS

- [1] World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organization: Geneva, 2003.
- [2] Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 (9): 652-661.
- [3] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353 (5): 487-497.
- [4] Lebovits AH, Strain JJ, Steven JS, Tanaka JS, et al. Patient noncompliance with self-administered chemotherapy. *Cancer* 1990; 65: 17-22.
- [5] Lee GR, Foerster J, et al. *Wintrobe's clinical hematology*. 1998. 10^a Ed., Vol.2. Williams & Wilkins, Baltimore, USA.
- [6] Zago MA, Passeto R, et AL. *Hematologia – fundamentos e prática*. 2001, 1^a Ed, Vol.1. Ed. Atheneu, Rio de Janeiro.
- [7] Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *New Engl J Med* 1999; 340 (17).
- [8] Giles FJ, Cortes JE, et al. Accelerated and blastic phases of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18 (3): 753-754.
- [9] Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2004; 18 (3): 569-584
- [10] Souza CA, Bullorsky E, Cervera-Ceballos E, Garcia-Manero G, López JL, ET AL. Leucemia mielóide crônica considerações do painel de especialista latino-americano. *Drugs of Today* 2006; 42: 1-13.
- [11] Pasquini R. Leucemia mielóide crônica. Variantes da leucemia mielóide crônica. In: Zago MA, Falção RP, ET AL. *Hematologia – Fundamentos e Prática*, 2001; 1^a Ed, Vol.1. Ed. Atheneu, Rio de Janeiro.
- [12] Mcglave P. Unrelated donor and autologous marrow transplant therapy of chronic myelogenous leukemia. *Leukemia* 1993; 7: 1082.
- [13] Souza CA, Pagnano K. Os desafios no tratamento da leukemia mielóide crônica na era do Mesilato de Imatinibe. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2004; 26 (4): 282-284.
- [14] Sawyers C, Shah NP. Chornic myeloid leukemia. In: Hoffman R, et al. *Hematology: basic principles and practice*. 2005; 4^a Ed. Elsevier Inc.

- [15] Carella AM, Cunningham I, et al. Mobilization and transplantation of Philadelphia-negative peripheral-blood progenitor cells early in chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1575-1582.
- [16] Russel NH. Developments in allogenic peripheral blood progenitor cell transplantation. *Br J Haematol* 1998; 103: 594-600.
- [17] Goldman J. Monitoring minimal residual disease in BCR-ABL-positive chronic myeloid leukemia in the Imatinib era. *Curr Opin Hematol* 2005; 12 (1): 33-39.
- [18] Hughes TP, Kaeda J, et al. Frequency of major molecular responses to imatinibe or interferon alfa plus citarabine in nemly diagnosed chronic myeloid leukemia. *New Engl J Med* 2003; 349: 1423-1432.
- [19] Tsang J, Rudychev I, Pescatore SL. Prescription compliance and persistency in chronic myelogenous leukemia (CML) and gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients on imatinibe (IM). *J Clin Oncol* 2006; 24 (18): 330s.
- [20] Feng W, Henk H, et al. Compliance and persistency with imatinibe. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18): 310s
- [21] Rudd P, Byyny RL, Zachary V, et al. Pill count measures of compliance in a drug trial: variability and suitability. *Am J Hypertens* 1988; 1:309-312.
- [22] Kammerer J, Garry G, Hartigan M, Carter B, Erlich L. Adherence in patients on dialysis: strategies for success. *Nephrol Nurs J* 2007; 34 (5): 479-486.
- [24] Kelly A, Agius CR. Improving adherence to endocrine therapies: the role of advanced practice nurses. *Oncology* 2006; 20 (10 suppl nurse Ed): 50-54.
- [25] Hollywood E, Semple D. Nursing strategies for patients on oral chemotherapy. *Oncology* 2001, 15 (1 Suppl 2): 37-39.
- [26] Palmieri FM, Barton DL. Challenges of oral medications in patients with advanced breast cancer. *Semin Oncol Nurs* 2007; 23 (2): S17-S22.

8. ANEXOS

8.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Eu, _____, fui convidado e aceito participar voluntariamente do estudo intitulado “**Aderência dos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica à terapia com inibidores de tirosino quinase no Hemocentro da UNICAMP**”, tendo como pesquisadora responsável pelo estudo a Enfermeira Maria Helena de Almeida e como coordenação o Prof. Dr. Cármino Antônio de Souza. Fui informado que durante a minha participação no estudo, será avaliada a minha aderência ao tratamento ao qual eu estiver sendo submetido e que para isso terei que realizar o preenchimento de um diário de medicação, que me será fornecido pelo Centro. Terei também que trazer, em todos os retornos, a medicação excedente, para que possa ser contabilizada. Estou ciente e autorizo a coleta de informação em meu prontuário, assim como a observação dos resultados de todos os meus exames, realizados rotineiramente, para a avaliação da minha doença. Sei que minha participação no estudo será voluntária e que poderei deixá-lo a qualquer momento, sem prejuízo ao meu tratamento. Sei ainda, que meus dados pessoais serão mantidos em sigilo pelo pesquisador e se eu tiver qualquer dúvida sobre o estudo poderei procurar a qualquer momento Dr. Carmino Antônio de Souza, telefone: 35218740 no Hemocentro (Rua Carlos Chagas, nº 480). Se tiver reclamações sobre qualquer procedimento do estudo, poderei procurar a secretaria do Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP telefone: 35218936 (Rua Tessália Vieira de Camargo, nº126). Este estudo foi aprovado pelo do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Eu li/ouvi o conteúdo deste termo e recebi esclarecimentos sobre as minhas dúvidas oralmente.

Data: ____/____/____

Paciente ou Responsável

Pesquisador Responsável

8.2. Diário de Medicação



DIÁRIO DE MEDICAÇÃO DO PACIENTE

Nome do Paciente: _____

Medicação utilizada: _____

Dose do medicamento: _____

Número de comprimidos dispensados: _____

Número de Comprimidos retornados: _____

- Por favor, complete o diário todos os dias. Escreva a data e o horário de cada dose do medicamento que você toma.
- Traga seu diário e os frascos do medicamento do estudo (contendo o medicamento não usado e os frascos vazios) a cada visita.
- Se por algum motivo deixou de tomar o medicamento, por favor justifique no campo "observações".

DIA	DATA	HORÁRIO	DOSE	HORÁRIO	DOSE	OBSERVAÇÕES
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						

8.3. Questionário de Aderência (*MAQ – Medication Adherence Questionnaire*)

- *Você, uma vez ou outra, se esquece de tomar o seu remédio?*
- *Às vezes você se descuida de tomar o seu remédio?*
- *Quando você se sente melhor, você às vezes para de tomar o seu remédio?*
- *Às vezes, quando você se sente pior ao tomar o seu remédio, você para de tomá-lo?*

8.4. ANEXO IV – Artigo aceito para publicação na Acta Haematologica

Adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukaemia – a Brazilian single-centre cohort

Maria H. Almeida^{1*}, Katia B. B. Pagnano¹, Afonso C. Vigorito¹, Irene Lorand-Metze¹, Carmino A. de Souza¹

¹ Hematology and Hemotherapy Centre at University of Campinas, Campinas, SP, Brazil

* Correspondence to: Maria Helena de Almeida, Hematology and Hemotherapy Centre at University of Campinas, Rua Carlos Chagas, 480 – Campinas, SP – Brazil, Postcode 13083-970. Phone number: 55 19 35218630. Fax number: 55 19 35218600. E-mail: marheal@terra.com.br

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitor, treatment adherence.

Running title: Adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy in CML

Abstract

The introduction of oral tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has dramatically improved outcomes in chronic myeloid leukemia (CML) patients. However, treatment success is directly related to good long-term adherence. Adherence to TKI therapy was evaluated in 137 CML patients over one year. Three different methods were used to evaluate adherence: the Morisky Questionnaire, a medication diary and the medication possession ratio (MPR). MPR was the most effective method of assessing adherence ($p=0.0001$); the median adherence was 96.5%. Duration of TKI treatment was the variable that most impacted adherence ($p=0.03$); the MPR was inversely correlated to the duration of therapy. Additionally, participation in clinical trials, better quality of life as reported by patients and higher socioeconomic status were all related to better compliance ($p=0.02$, $p=0.007$ and $p=0.01$, respectively). For patients treated with imatinib for 24 to 48 months ($n=22$), individuals with major molecular response (MMR) had a significantly better MPR than those who failed to achieve MMR ($p=0.04$). In this group the mean MPR was 87% for the population without apparent molecular response and 96% for those achieving MMR, however only 24% of the patients were completely adherent to TKI treatment.

Introduction

Many studies have demonstrated that poor medication adherence is related to increased morbidity, mortality and healthcare costs [1-4]. Several definitions of the word ‘adherence’ have been suggested but the most widely accepted, as proposed by the World Health Organization (WHO), is “the extent to which a person’s behaviour – taking medication, following a diet, and executing lifestyle changes – corresponds with agreed recommendations from a healthcare provider” [5]. Adherence can be measured and reported as a percentage over time. Many different direct and indirect approaches have been developed to measure adherence to treatment. Each approach has advantages and disadvantages and no single method is considered the gold standard [6] however the microelectronic monitoring system (MEMS) is currently considered the most accurate indirect method [7]. Adherence behaviour is influenced by the interplay of five sets of factors: clinical and healthcare system factors, socioeconomic factors, disease conditions, treatment factors and patient-related factors [5].

Recent studies in chronic myeloid leukemia (CML) patients using imatinib have shown that poor medication adherence is related to worse therapeutic outcomes [8-12]. The ADAGIO study demonstrated that only 14.2% of all patients were adherent to imatinib treatment with 71% of patients taking less than the prescribed dose and 14.8% taking more. Another study reported a mean adherence rate of 90.9% over a 90-day period [12]. Marin et al. showed that in CML patients, adherence is a predictor for achieving major molecular response (MMR). Of the 87 patients enrolled in their study, the mean adherence rate measured by MEMS was very high (97.6%); the probability of achieving a complete molecular response (CMR) was higher in patients who were more than 90% adherent to treatment over a six-year period [11]. In a follow up to this study, Ibrahim et al. monitored patients for only three months and concluded that loss of cytogenetic response or failure of imatinib treatment was directly influenced by poor adherence [9].

Considering the influence of adherence to CML treatment on outcomes and the knowledge that factors may affect compliance to treatment, the aims of this study were to evaluate adherence to tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy, to analyze patient characteristics

related to non-adherence and to assess the relationship between interruption of treatment and therapeutic response.

Patients and methods

This was an observational study. From May to July 2009, all patients older than 18 years old taking TKI to treat CML in our Institution, regardless of the phase of treatment, TKI type or therapeutic line, were invited to participate in this study. This research was approved by the Ethics Committee of the institution and all participants were required to sign informed consent forms. Ten patients refused to consent and were consequently not included in the study.

Hence, the initial study population was made up of one hundred and fifty patients. Of these, 13 were excluded during the course of the study due to cessation of TKI therapy, disease progression, bone marrow transplantation or loss to follow-up. Thus, one hundred and thirty-seven patients were evaluated.

Patients were stratified by socioeconomic status (SES): high (over ten minimum wages), medium (between four and ten minimum wages) and low (up to four minimum wages) according to criteria established by the Brazilian Association of Advertising (ABA)/Brazilian Association of Market Research Institutes (ABIPEME) [13]. In 2009, the Brazilian minimum wage was approximately US\$ 237.00 per month (Brazilian Government data).

The EQ-5D (EuroQol Group), a standardized instrument translated and validated for Portuguese, was used to evaluate the quality of life. The tool assesses five dimensions: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression. Moreover, this instrument includes a self-rated visual analogical scale (VAS) of 0 to 100 to report health status, where zero is the worst imaginable health state and 100 is the best imaginable health state [14].

Adherence assessment

Three different indirect methods were used to evaluate adherence: the Morisky Medication Adherence Questionnaire validated for Portuguese [15], a medication diary and the medication possession ratio (MPR) [6].

The Morisky Medication Adherence Scale is a structured questionnaire validated to estimate adherence to treatment. It is made up of four questions with 'yes' or 'no' answers. Based on the Morisky questionnaire, non-adherent patients were those who responded 'yes' to any one of the four questions thus patients who responded 'no' to all questions were considered adherent (100%) [15].

A medication or patient self-report diary is a simple, inexpensive method that is the most useful in the clinical setting. However the results are easily distorted by the patient [6]. Each patient was instructed to record the time of taking the TKI every day and the dose. These data were recorded on a standard form designed in the institution.

MPR is defined as the proportion of days during which a patient has medication available in a specific period; it is calculated as the number of days in possession of medication divided by the number of the days between refills. Adherence measured by the medication diary and MPR was calculated as a percentage [6].

At the baseline visit, after signing an informed consent form, the patient's demographic data and history were taken. Additionally, patients completed the Morisky Medication Adherence Questionnaire and, using electronic patient records, a six-month retrospective analysis of MPR was made.

Following the first visit, patients started to fill out a medication diary. MPR was monitored by the researcher and a pharmacist over approximately one year. The median observation time was 337 days (range: 292 - 393 days), according to patient return visits as scheduled by the medical team. An interim analysis was conducted on completing six months of prospective evaluations.

Assessment of therapeutic response

In this study, therapeutic response to TKIs was assessed according to the 2006 European Leukemia Net (ELN) recommendations [16] as the study started in May 2009; the current recommendations were only officially published at the end of 2009. Complete peripheral blood counts were performed every three months in patients who had obtained a complete haematological response and every two weeks in patients with no apparent haematological response. Cytogenetic evaluations were performed every six months in patients who did not have a complete cytogenetic response (CCyR) and every 12 months in those who had. Real-time quantitative polymerase chain reaction (PCR) was performed using peripheral blood every three months in all patients, regardless of treatment duration, to assess molecular response by measuring the ratio of BCR-ABL to BCR transcripts. The molecular response was only confirmed with a second result after a minimum interval of 30 days. Data related to treatment and therapeutic responses are shown in Tables I and II.

For eleven patients, TKI therapy was changed during the study period: eight due to resistance, two to intolerance and one patient switched to a clinical research protocol.

An analysis of mutations was conducted in only 28 patients (when needed), 6 patients had positive results. The mutations observed were: T315I, E244K, F317L, and Y253H in one patient each and M244V in two patients.

Statistical Analysis

The correlation between the three different adherence measurement methods was estimated using a generalized linear model; the χ^2 -test was applied using GENMOD in the SAS system. The correlations between MPR and other variables such as gender, age, marital status, socioeconomic status, duration of TKI treatment, education level and participation in a clinical trial were calculated using linear models. The F-Snedecor statistical test was applied to this model. The correlation between molecular/cytogenetic responses and adherence was examined by adjusted generalized linear models with multinomial distribution. These models evaluated the effects of treatment duration, MPR and time since diagnosis. The statistical test applied in these models was the χ^2 -test in the SAS system. The level of significance was set at 95%.

Results

Sociodemographic characteristics of the patients are shown in Table III. Patients' responses to the Morisky Medication Adherence Questionnaire showed total adherence in 55%, 57% and 51% of patients, respectively, at baseline and at six and twelve months (non-significant). According to the medication diary, complete adherence was 44% and 29% at six and twelve months, respectively. For the MPR, these values were even lower; only 24%, 23% and 18% of patients were totally adherent at baseline, six and twelve months, respectively. Different results were observed between the three methods used. MPR was the most effective method to evaluate compliance compared to the other two methods (p-value = 0.0001). Additionally, the diary proved to be more effective than the questionnaire (p-value = 0.0001 - Figure 1). For each specific method, complete adherence of patients comparing 6 and 12 months did not change significantly (Table IV).

Factors influencing adherence

Correlation analyses were conducted using the MPR calculated at the end of the study. By bivariate analysis, the following variables significantly interfered in the patients' compliance to treatment: shorter duration of previous TKI treatment (p-value = 0.03), participation in clinical trials (p-value = 0.02) and better quality of life as reported by patients (p-value = 0.007). Patients with a high SES had higher adherence rates compared to patients with medium and low SES (p-value = 0.01). The other sociodemographic variables (e.g. gender, age, education level and marital status) had no statistically significant impact on adherence.

The median MPR for patients participating in clinical trials (n = 49) was 98.2% (range: 45.2-100.0%); nine patients were completely adherent to treatment. In patients that were not enrolled in clinical trials (n = 88), the median MPR was 95.0% (range: 13.2-100%) with 15 patients being completely adherent (Figure 2).

There were also no significant differences in adherence when considering type of drug (imatinib or second-generation TKI - Figure 3) or in adherence for patients treated by first- and second-line treatment regimens.

In patients submitted to first-line imatinib therapy, with TKI treatment lasting between 24 and 48 months (n = 22), there was a statistically significant difference in the mean MPR for those achieving MMR (n = 8; 96%) compared to those who failed to achieve a MMR (n = 14; 87% - p-value = 0.04). The adherence rate of all patients maintaining a MMR was equivalent to or higher than the median MPR. Only 50% of the population with adherence rates lower than 96.6% maintained this therapeutic outcome. In the same group, the probability of obtaining a CMR was 2% in patients with adherence rates between 65 and 90%, while it was 34% in patients with adherence rates $\geq 90\%$. The difference was also significant for attaining a MMR, where the probability was 22% for patients with adherence rates between 65% and 90%, and 53% for patients with adherence rates $\geq 90\%$ (p-value = 0.01).

On considering the small number of patients on first-line imatinib treatment with adherence rates lower than 65% (n = 7), the probability of obtaining a MMR or CMR showed no significant statistical difference compared to those with $> 65\%$ of adherence (n = 130). Two of these patients had received more than 60 months of TKI treatment and sustained a CMR.

Only one patient with a mutation had an MPR of less than 95%. No correlation was found between the analysis of mutations and adherence possibly due to the small number of patients with available information.

Discussion

TKIs revolutionized CML treatment due to their high efficacy, good tolerability and oral administration [17-19]. However, chronic oral TKI treatment demands the use of new concepts and guidelines by healthcare professionals to manage and follow up patients.

Non-adherence to treatment for chronic diseases, such as diabetes mellitus, hypertension and anti-retroviral therapy, has already been studied [5,6,20,21]. Nevertheless, this issue has seldom been investigated in oncology. Most studies evaluating the influence of patient adherence on therapeutic response in CML were published after 2009 [8,9,11,12,22,23]. There is currently strong evidence that tight control of adherence to TKI treatment is fundamental and non-adherence is predictive for not achieving or losing cytogenetic and molecular responses [9,11,12].

In view of these facts, this study evaluated adherence to TKI therapy in CML patients by comparing three indirect cost-effective methods that are feasible in the Brazilian reality. Our study demonstrated that there are large differences between methods. MPR proved to be the most effective, when compared to the medication diary and the Morisky Medication Adherence Questionnaire. Currently, the most widely accepted method to control adherence is MEMS [11]. However, this method is not practical in our setting due to its high cost.

All methods have advantages and disadvantages that should be considered at the time of selection [6]. The Morisky questionnaire is used because of its low cost and easy applicability. However, responses can be easily distorted by patients thus preventing a quantitative analysis. A medication diary provides information about the reasons for interrupting treatment and is also cheap however patients need to be well guided and monitored. Our patients had difficulty in adequately using this method for different reasons, including a low level of education. In our study, MPR proved to be the most effective. This method is easy to perform and can be accessed at any time by healthcare professionals. However, in order for it to be viable, a control system is necessary with medications supplied from a single source. In Brazil, almost all TKIs are provided by the public healthcare system and the patient only receives the medication at the treatment centre where he/she is registered.

There is no consensus on the optimal medication adherence rate in the treatment of chronic diseases [6,24]. In CML, studies have demonstrated high adherence rates for patients undergoing TKI treatment, especially when compared to treatment adherence for other chronic diseases [9,11,12,25]. The median adherence found in our study using the MPR was 96.5%; a rate that is consistent with other publications [9,11].

In the observation period established for the present study (one year), adherence of patients did not change significantly over time. Thus, in the daily practice, short-term observations may be enough to check adherence. A retrospective analysis of MPR provided us information that patients did not alter their behaviour before and after becoming aware that they were being monitored.

Several variables may influence treatment adherence [6,26,27]. This could help guide appropriate management and intervention measures related to the characteristics of populations and cultures. It was observed in the current study that several variables interfere in adherence. Similar to the study of Eliasson et al., this study found that adherence tends to reduce with a longer duration of treatment, especially when patients are asymptomatic and have already achieved the expected therapeutic response [22].

The improved medication compliance in clinical research trials may be justified by the existence of a multidisciplinary team that continuously monitors participants and the better information about the disease and treatment provided.

No correlation was observed between treatment adherence and other sociodemographic variables however it should be remembered that the median adherence rate in this study was close to 100%.

In patients receiving imatinib in the first-line setting, better adherence tended to improve outcomes. However, cases with more than five years of therapy may maintain a CMR even with low adherence rates; there are reports of approximately 40% of patients sustaining a CMR even after the discontinuation of therapy [28]. Despite the high adherence rate found in this study, it is necessary to understand the factors that reduce adherence rates as this may assist in developing strategies to improve compliance.

A specialized, trained multidisciplinary team that is capable of gaining the trust of patients may persuade them to comply with treatment and detect those who require better monitoring to optimize treatment. Thus the approach to these patients should be individualized. The healthcare team should detect possible complicating factors and develop specific strategies to improve medication adherence. This is an ongoing process.

Acknowledgments

The authors wish to thank the patients for their participation and to the nursing, pharmaceuticals and laboratory staff that assist CML patients. Special thanks go to Tatiane Bordin for her advice on statistical analysis and Arneith Ribeiro and David Hewitt for the

English review. The study was supported by the Hematology and Hemotherapy Center at the University of Campinas in Brazil.

Conflict of interest

The authors declare no conflicting interests.

Author contributions

MHA, KBBP, ILM and CAS designed the research. MHA performed the data collection of this research. MHA, KBBP, ACV, ILM and CAS analyzed the data and wrote the paper. All authors agreed to the final version of the manuscript.

References

1. Darkow T, Henk HJ, Thomas SK, Feng W, Baladi JF, Goldberg GA, Cortes J: Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. *Pharmacoeconomics* 2007; 25: 481-496.
2. Kripalani S, Yao X, Haynes RB: Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: A systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167: 540-550.
3. Martin LR, Williams SL, Haskard KB, Dimatteo MR: The challenge of patient adherence. *Ther Clin Risk Manag* 2005; 1: 189-199.
4. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS: Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43: 521-530.
5. Sabate E. *Adherence to long-term therapies: evidence for action.*: World Health Organization. Geneva, 2003.
6. Osterberg L, Blaschke T: Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-497.

7. Waterhouse DM, Calzone KA, Mele C, Brenner DE: Adherence to oral tamoxifen: a comparison of patient self-report, pill counts, and microelectronic monitoring. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1189-1197.
8. Jonsson S, Olsson B, Soderberg J, Wadenvik H: Good adherence to imatinib therapy among patients with chronic myeloid leukemia-a single-center observational study. *Ann Hematol* 2012; 91: 679-685.
9. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydlo R, Mahon FX, Kozlowski K, Paliompeis C, Foroni L, Khorashad JS, BAzeos A, Molimard M, Rezvani K, Gerrad G, Goldman J, Marin D: Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for CML patients on long term therapy. *Blood* 2011; 117: 33-3736.
10. Yoshida C, Komeno T, Hori M, Kimura T, Fujii M, Okoshi Y, Chiba S, Hasegawa Y, Mukai HY, Ito T, Shimizu S, Kamoshita M, Kudo D, Shinagawa A, Chikatsu N, Monma Y, Watanabe N, Kojima H: Adherence to the standard dose of imatinib, rather than dose adjustment based on its plasma concentration, is critical to achieve a deep molecular response in patients with chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2011; 93: 618-623.
11. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, Apperley JF, Szydlo R, Desai R, Kozlowski K, Paliompeis C, Latham V, Foroni L, Molimard M, Reid A, Rezvani K, de Lavallade H, Guallar C, Goldman J, Krorashad JS: Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2381-2388.
12. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachee P, Berneman Z, Martiat P, Mineur P, Van Eygen K, MacDonald K, De Geest S, Albrecht T, Abraham I: Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: The adagio study. *Blood* 2009; 113: 5401-5411.
13. Baeninger PdMJAR. Qualificação socioeconômica e demográfica das classes da escala abipeme. *Revista de Administração* 1996; 31:82-90.
14. EuroQol- A new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health Policy (Amsterdam, Netherlands)*1990; 16, 199-208.

15. Morisky DE, Green LW, Levine DM: Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74.
16. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, Apperley J, Cervantes F, Cortes J, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Niederwieser D, Silver R, Hehlmann R: Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809-1820.
17. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, Tanaka C, Manley P, Rae P, Mietlowski W, Bochinski K, Hochhaus A, Griffin JD, Hoelzer D, Albitar M, Dugan M, Cortes J, Alland L, Ottmann OG: Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006; 354: 2542-2551.
18. O'Brien SG, Deininger MW. Imatinib in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Seminars in hematology* 2003; 40: 26-30.
19. Mauro MJ, O'Dwyer M, Heinrich MC, Druker BJ: STI571: A paradigm of new agents for cancer therapeutics. *J Clin Oncol* 2002; 20: 325-334.
20. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J: Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annual review pharmacology toxicology* 2012; 52: 275-301.
21. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP: Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 652-661.
22. 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* 2011; 35: 626-630.
23. Ganesan P, Sagar TG, Dubashi B, Rahendranath R, Kannan K, Cyriac S, Nandennavar M: Nonadherence to imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia. *American journal of hematology* 2011; 86: 471-474.
24. Jabbour E, Saglio G, Radich J, Kantarjian H: Adherence to bcr-abl Inhibitors: Issues for CML Therapy. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2012; 23: 1-7.

25. Breccia M, Efficace F, Alimena G: Adherence to treatment is a complex and multifaceted issue that can substantially alter the outcome of chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia research* 2012; 36: 804-805.
26. Gater A, Heron L, Abetz-Webb L, Coobs J, Simmons J, Guilhot F, Rea D: Adherence to oral tyrosine kinase inhibitor therapies in chronic myeloid leukemia. *Leukemia research* 2012; 36: 817-825.
27. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW: Patient adherence and medical treatment outcomes: A meta-analysis. *Med Care* 2002; 40: 794-811.
28. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, Adenis A, Rios M, Bertucci F, Duffaud F, Chevreau C, Cupissol D, Cioff A, Emile JF, Chabaud S, Perol D, Blay JY: Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: An open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 942-949.

Table 1: Characteristics related to TKI treatment

Variable	
Time between diagnosis and study - months	
Median	56
Range	14-270
Duration of previous TKI treatment - months*	
Median	50
Range	13-122
Type of previous treatment - n (%)	
Hydroxyurea	128 (93)
α Interferon	53 (38)
Bone marrow transplantation	4 (3)
TKI therapeutic line - n	
First-line	
Imatinib	91
Second-generation TKI**	14
Second-line	
Imatinib	4
Nilotinib/dasatinib	26
Third-line	
Nilotinib/dasatinib	2

*either first or second line

**Patients using second-generation TKI in the first-line setting were enrolled in clinical research protocols (nilotinib, dasatinib and bosutinib)

Table 2: Treatment response

Variable	End of observation period (n=137)
Complete Hematologic Response - n (%)	135 (99)
Cytogenetic response - n (%)	
Complete	110 (80)
Major / Partial / Minor	5 (4)
No response	17 (13)
Unsatisfactory Sample	5 (4)
Molecular response - n (%)	
Complete	16 (12)
Major	52 (38)
No response	64 (47)
Unsatisfactory Sample	5 (4)

Table 3: Sociodemographic characteristics of patients (n = 137)

Variable	
Gender - n (%)	
Male	82 (60)
Age (years)	
At Diagnosis	
Median	44
Range	10-80
At Baseline	
Median	50
Range	20-82
Marital Status - n (%)	
Single	22 (16)
Married	88 (64)
Separated / Divorced	15 (11)
Widow / Widower	12 (9)
Education level - n (%)	
Illiterate	10 (7)
Elementary School	58 (42)
High School	41 (30)
University Level	28 (20)
Socioeconomic status - n (%)	
High	61 (45)
Middle	51 (37)
Low	25 (18)

Table 4: Assessment of medication adherence (n=137)

Adherence evaluation methods	Baseline	6 months	12 months	p-value
Morisky Adherence Questionnaire				
Completely adherent	75 (55)	78 (57)	70 (51)	ns
Medication diary* (n=128)				
Completely adherent – n (%)		56 (44)	37 (29)	ns
Mean (%)		96	96	
Median (%)		99	98	
Range (%)		48-100	46-100	
Medication Possession Ratio **				
Completely adherent - n (%)	33 (24)	31 (23)	24 (18)	ns
Mean (%)	89	91	90	
Median (%)	96	97	96	
Range (%)	0-100.0	25-100	13-100	

*For nine patients adherence was not assessed by the medication diary because they were unable to adequately fill out the diary

**In the evaluation by MPR, at the baseline visit, 18 patients were not retrospectively evaluated because they had not completed six months of therapy

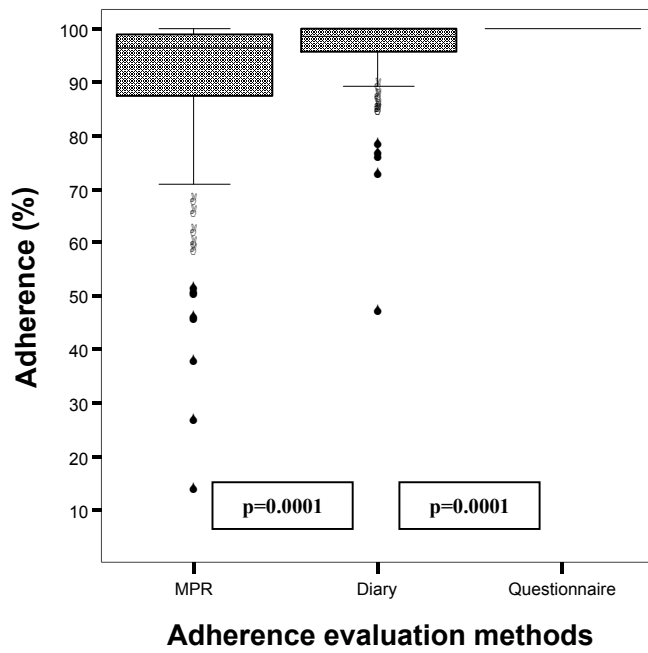


Figure 1: Correlation between adherence evaluation methods.

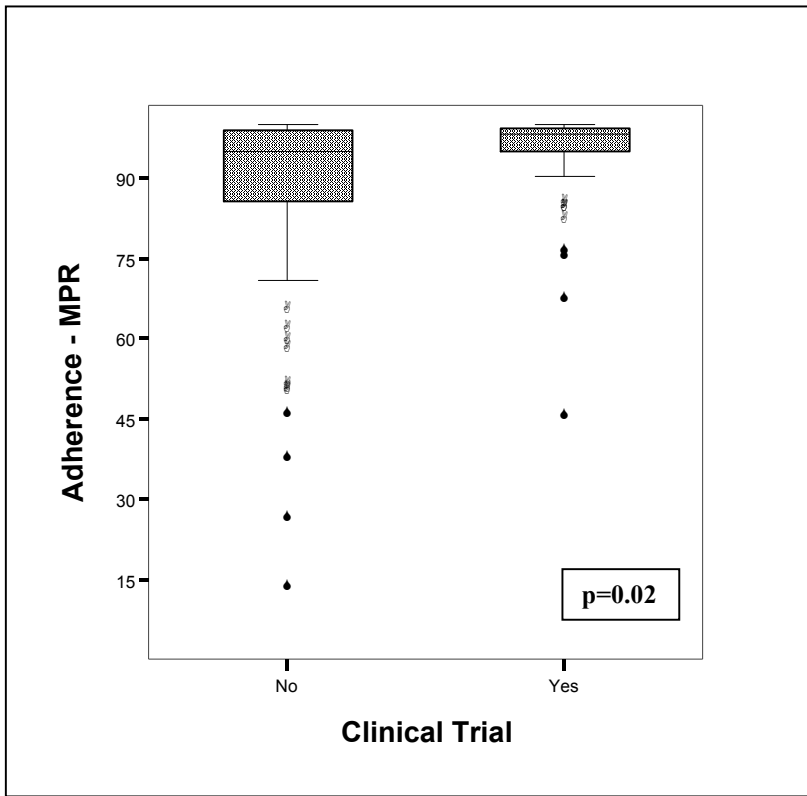
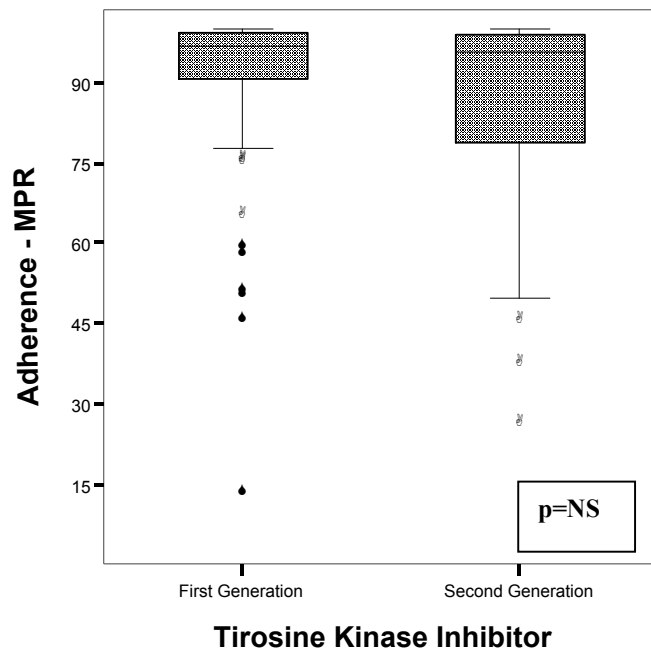


Figure 2: Correlation between MPR and clinical trial participating.





8.5. ANEXO V – Aceite de publicação do artigo na Acta Haematologica


Terra Mail - marheal@terra.com.br


http://mail.terra.com.br/105.0trr/reademail.php?id=4770&folder=S...


Caixa de Entrada Nova Mensagem Contatos Pastas Procurar Mensagem Utilitários Ajuda Sair


 Responder **De:** Maria Helena de Almeida <marheal@terra.com.br> **Enviado:** Seg 29/10/12 13:00


 Responder a Todos **Para:** <carmino@unicamp.br> **Prioridade:** Normal


 Encaminhar **Cc:** <afonso@unicamp.br>, <kborgia@unicamp.br>


 Apagar **Assunto:** Fwd: Ms. No. 201209001, Acta Haematologica


 Adicionar Contato **----- Original Message -----**


 Imprimir **From:** aha@karger.ch

 É Spam **To:** marheal@terra.com.br

 Bloquear Remetente **Cc:**

 Ver Cabeçalhos **Sent:** Seg 29/10/12 11:51

 Próxima **Subject:** Fwd: Ms. No. 201209001, Acta Haematologica

 Anterior

Ms. No.: 201209001
Title: Adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukaemia - single center Brazilian cohort

Dear Ms. de Almeida,

Thank you for submitting your manuscript to Acta Haematologica and, also, for sending the signed copyright form. On behalf of Editor-in-Chief, Prof. I. Ben-Bassat, I am pleased to inform you that your paper has now been accepted for publication and passed on to our production department from whom you will hear shortly.

We hope you will continue to submit work from your group to Acta Haematologica in the future.

With kind regards,

Susan Aeschbach
Editorial Office 'Acta Haematologica'
t +41 61 306 1344
f +41 61 306 1434
aha@karger.ch

S. Karger AG, Medical and Scientific Publishers, Allschwilerstrasse 10,
4009 Basel, Switzerland
t +41 61 306 1111, f +41 61 306 1234, www.karger.com

Confira aqui o tempo máximo de armazenamento de mensagens em cada uma das pastas do webmail.

8.6. ANEXO VI – Planilha de dados

inicial	HC	Particip	MotExc	sexo	DOB	estciv	resisd	trans	nse	escolar	cuidador	tipocuid	ctilismos	tipobeb	NotaQV	freqtilis
AML	8851598	1.Sim	1.na	1.masc	14/07/1929	2.casado	0.outro	1.próprio	4.B2	7.supcomp	0.não	1.na	1.sim	2.cerveja	9	3.1xsemana
APC	9196753	1.Sim	1.na	2.fem	05/09/1968	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	4.B2	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	7	1.na
AAS	7013821	0.Não	2.Óbito	1.masc	23/09/1970	2.casado	0.outro	3.prefeitura	5.C	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na		1.na
ASS	9461065	1.Sim	1.na	1.masc	17/06/1976	2.casado	0.outro	3.prefeitura	5.C	4.SecundárioImc	0.não	1.na	0.não	1.na	7	1.na
AS	5640665	1.Sim	1.na	1.masc	11/01/1945	2.casado	0.outro	1.próprio	4.B2	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	7	1.na
AGB	10072855	1.Sim	1.na	2.fem	12/03/1941	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	4.B2	3.PrimarioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
ASS	10306995	1.Sim	1.na	1.masc	29/09/1983	1.solteiro	0.outro	1.próprio	5.C	3.PrimarioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
AS	10145315	1.Sim	1.na	1.masc	27/06/1981	2.casado	0.outro	1.próprio	5.C	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
ALB	9329330	1.Sim	1.na	1.masc	15/05/1975	1.solteiro	0.outro	1.próprio	2.A2	7.supcomp	0.não	1.na	0.não	1.na	9	1.na
ALO	7897466	1.Sim	1.na	1.masc	05/11/1973	1.solteiro	1.regCAmp	1.próprio	4.B2	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
AMG	8992881	1.Sim	1.na	1.masc	08/06/1975	1.solteiro	0.outro	1.próprio	4.B2	4.SecundárioImc	0.não	1.na	0.não	2.cerveja	9	3.1xsemana
ACC	9584029	1.Sim	1.na	2.fem	04/09/1949	2.casado	0.outro	1.próprio	5.C	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	9	1.na
AAA	78611087	1.Sim	1.na	1.masc	23/09/1970	2.casado	1.regCAmp	3.prefeitura	5.C	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
AAC	10305616	1.Sim	1.na	1.masc	20/04/1957	2.casado	0.outro	1.próprio	5.C	2.PrimárioInc	1.sim	2.esposa	0.não	1.na	3	1.na
ACM	6725218	1.Sim	1.na	1.masc	28/03/1960	2.casado	0.outro	1.próprio	4.B2	3.PrimarioComp	1.sim	3.mãe	1.sim	2.cerveja	10	2.diariamente
ACP	9311080	1.Sim	1.na	1.masc	01/10/1977	4.separado	1.regCAmp	1.próprio	3.B1	3.PrimarioComp	0.não	1.na	1.sim	2.cerveja	9	5.1xmes
AC	9666889	0.Não	2.Óbito	1.masc	03/08/1967	2.casado	1.regCAmp	3.prefeitura	5.C	3.PrimarioComp	0.não	1.na	0.não	1.na		1.na
AEV	9963980	1.Sim	1.na	1.masc	27/10/1954	1.solteiro	0.outro	1.próprio	2.A2	7.supcomp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
AR	9040059	1.Sim	1.na	1.masc	13/06/1945	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	4.B2	3.PrimarioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
AMR	5352765	1.Sim	1.na	2.fem	11/09/1949	1.solteiro	1.regCAmp	2.coletivo	5.C	1.analfabeto	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
AA	6408268	1.Sim	1.na	1.masc	20/07/1987	1.solteiro	1.regCAmp	3.prefeitura	3.B1	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
ARL	10203521	1.Sim	1.na	1.masc	11/05/1929	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	1.A1	7.supcomp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
BJC	9571292	1.Sim	1.na	2.fem	01/04/1944	3.viúvo	0.outro	1.próprio	6.D	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
CVP	5092737	1.Sim	1.na	2.fem	17/10/1972	2.casado	0.outro	3.prefeitura	5.C	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
CL	9252222	1.Sim	1.na	1.masc	13/02/1955	3.viúvo	0.outro	3.prefeitura	5.C	3.PrimarioComp	1.sim	4.filha	0.não	1.na	10	1.na
CRG	6572578	1.Sim	1.na	1.masc	07/07/1949	2.casado	0.outro	3.prefeitura	5.C	3.PrimarioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	9	1.na
CTH	8621187	1.Sim	1.na	1.masc	29/09/1976	2.casado	0.outro	3.prefeitura	4.B2	6.supIncomp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
CG	9900249	1.Sim	1.na	1.masc	13/07/1941	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	3.B1	5.SecundárioComp	0.não	1.na	1.sim	4.cerv+cachaça	10	3.1xsemana
CCS	10024145	1.Sim	1.na	2.fem	02/08/1983	2.casado	0.outro	3.prefeitura	5.C	3.PrimarioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	7	1.na
CJB	9202413	1.Sim	1.na	1.masc	01/05/1973	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	2.A2	6.supIncomp	0.não	1.na	1.sim	2.cerveja	8	4.finais semana
CAS	9768493	1.Sim	1.na	2.fem	25/06/1972	4.separado	1.regCAmp	3.prefeitura	6.D	3.PrimarioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
CCM	9301792	1.Sim	1.na	2.fem	16/03/1967	2.casado	0.outro	1.próprio	5.C	1.analfabeto	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
CCL	6091962	0.Não	3.TMO	2.fem	12/06/1970	1.solteiro	0.outro	3.prefeitura	3.B1	7.supcomp	0.não	1.na	0.não	1.na	6	1.na
CLP	7968746	1.Sim	1.na	2.fem	13/03/1966	4.separado	0.outro	1.próprio	2.A2	7.supcomp	0.não	1.na	1.sim	2.cerveja	10	3.1xsemana
DMM	9372638	1.Sim	1.na	1.masc	16/05/1958	2.casado	0.outro	1.próprio	4.B2	5.SecundárioComp	1.sim	2.esposa	0.não	1.na	8	1.na
DFN	7051759	1.Sim	1.na	2.fem	17/10/1962	2.casado	1.regCAmp	2.coletivo	5.c	1.analfabeto	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
DFS	10339825	1.Sim	1.na	1.masc	11/06/1966	1.solteiro	1.regCAmp	2.coletivo	5.C	3.PrimarioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	9	1.na
DMA	9307320	1.Sim	1.na	2.fem	02/11/1942	4.separado	0.outro	3.prefeitura	6.D	3.PrimarioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	7	1.na
DBR	6522064	1.Sim	1.na	2.fem	06/06/1955	2.casado	0.outro	1.próprio	2.A2	7.supcomp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
DM	10397669	1.Sim	1.na	1.masc	03/12/1958	2.casado	0.outro	1.próprio	3.B1	3.PrimarioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na

EVF	9880506	1.Sim	1.na	2.fem	04/11/1935	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	4.B2	3.PrimarioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
EPP	10419182	1.Sim	1.na	1.masc	29/06/1945	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	2.A2	6.supIncomp	1.sim	2.esposa	1.sim	4.cerv+cachaça	8	2.diariamente
EFJ	4389723	1.Sim	1.na	1.masc	23/11/1970	2.casado	1.regCAmp	2.coletivo	4.B2	5.SecundárioComp	0.não	1.na	1.sim	2.cerveja	9	3.1xsemana
ESD	4982915	1.Sim	1.na	1.masc	24/05/1955	2.casado	1.regCAmp	2.coletivo	5.C	2.PrimárioInc	1.sim	2.esposa	0.não	1.na	10	1.na
EJS	8907024	1.Sim	1.na	1.masc	22/02/1959	4.separado	0.outro	1.próprio	1.A1	7.supcomp	0.não	1.na	1.sim	2.cerveja	8	4.finais semana
ECS	9365970	1.Sim	1.na	2.fem	31/10/1961	1.solteiro	1.regCAmp	2.coletivo	5.C	3.PrimarioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
ERL	9356965	1.Sim	1.na	2.fem	06/07/1968	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	2.A2	7.supcomp	0.não	1.na	1.sim	5.vinho	9	6.raramente
ENN	10416465	1.Sim	1.na	2.fem	26/12/1954	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	5.C	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	9	1.na
EBS	9076533	1.Sim	1.na	2.fem	24/09/1973	2.casado	1.regCAmp	2.coletivo	5.C	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
EL	10091148	1.Sim	1.na	1.masc	04/04/1939	2.casado	0.outro	1.próprio	4.B2	5.SecundárioComp	0.não	1.na	1.sim	6.vinho+cachaça	7	6.raramente
ERJ	2946963	1.Sim	1.na	1.masc	21/12/1962	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	3.B1	7.supcomp	0.não	1.na	1.sim	5.vinho	10	6.raramente
EGL	9436573	1.Sim	1.na	1.masc	28/04/1967	2.casado	0.outro	3.prefeitura	5.C	4.SecundárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
ES	9298321	0.Não	7.PerdaFUP	1.masc	07/04/1978	2.casado	0.outro	3.prefeitura	6.D	3.PrimarioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
ES	10011136	1.Sim	1.na	1.masc	26/06/1982	2.casado	0.outro	2.coletivo	5.C	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	9	1.na
ER	9611925	1.Sim	1.na	2.fem	20/11/1939	2.casado	1.regCAmp	2.coletivo	6.D	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
EAS	9796224	1.Sim	1.na	2.fem	09/05/1941	3.viúvo	1.regCAmp	3.prefeitura	5.C	1.analfabeto	1.sim	4.filha	0.não	1.na	8	1.na
ELW	9661211	1.Sim	1.na	1.masc	08/06/1959	2.casado	0.outro	3.prefeitura	5.C	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
EMM	9627469	1.Sim	1.na	1.masc	20/09/1940	5.divorciado	1.regCAmp	2.coletivo	5.C	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
FMB	10403767	1.Sim	1.na	2.fem	12/03/1962	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	5.C	3.PrimarioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	9,5	1.na
FMD	9540786	1.Sim	1.na	2.fem	17/07/1967	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	3.B1	7.supcomp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
FFN	8743686	1.Sim	1.na	1.masc	10/06/1960	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	4.B2	2.PrimárioInc	0.não	1.na	1.sim	2.cerveja	10	3.1xsemana
FJS	7327962	1.Sim	1.na	1.masc	13/04/1952	2.casado	1.regCAmp	3.prefeitura	4.B2	3.PrimarioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	9	1.na
GM	9155440	1.Sim	1.na	2.fem	13/02/1984	1.solteiro	1.regCAmp	2.coletivo	5.C	6.supIncomp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
GNL	10420100	0.Não	2.Óbito	1.masc	01/12/1928	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	3.B1	7.supcomp	0.não	1.na	0.não	1.na		1.na
GJS	9507899	1.Sim	1.na	1.masc	12/11/1976	1.solteiro	1.regCAmp	2.coletivo	6.D	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
IBB	10295744	1.Sim	1.na	2.fem	25/01/1937	3.viúvo	0.outro	3.prefeitura	5.C	2.PrimárioInc	1.sim	4.filha	0.não	1.na	8	1.na
IRS	7262285	1.Sim	1.na	2.fem	21/09/1967	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	4.B2	6.supIncomp	0.não	1.na	1.sim	2.cerveja	9	2.diariamente
IMD	9582645	1.Sim	1.na	2.fem	29/07/1958	4.separado	1.regCAmp	2.coletivo	6.D	1.analfabeto	1.sim	4.filha	0.não	1.na	8	1.na
IDB	8194902	0.Não	2.Óbito	1.masc	16/05/1966	2.casado	0.outro	1.próprio	5.C	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na		1.na
INS	8415792	1.Sim	1.na	1.masc	19/10/1962	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	4.B2	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
IAC	9416751	1.Sim	1.na	1.masc	08/07/1954	2.casado	0.outro	3.prefeitura	6.D	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
IAB	8984909	1.Sim	1.na	2.fem	14/06/1969	2.casado	0.outro	3.prefeitura	6.D	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
JB	9853153	0.Não	2.Óbito	2.fem	20/09/1960	1.solteiro	1.regCAmp	2.coletivo	5.C	4.SecundárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na		1.na
JAB	10417512	1.Sim	1.na	1.masc	21/05/1959	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	5.C	3.PrimarioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	6	1.na
JAO	9657351	1.Sim	1.na	1.masc	06/01/1959	2.casado	0.outro	2.coletivo	6.D	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
JAQ	8300715	1.Sim	1.na	1.masc	04/04/1947	2.casado	0.outro	1.próprio	4.B2	7.supcomp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
JCS	7452870	0.Não	4.ParouTKI	1.masc	29/05/1939	2.casado	1.regCAmp	3.prefeitura	3.B1	3.PrimarioComp	1.sim		0.não	1.na		1.na
JDS	9369001	0.Não	5.Transferência	1.masc	22/03/1947	2.casado	0.outro	3.prefeitura	7.E	3.PrimarioComp	0.não	1.na	0.não	1.na		1.na
JF	398778	1.Sim	1.na	1.masc	01/05/1947	2.casado	0.outro	3.prefeitura	5.C	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na

JFA	9772321	0.Não	7.perdaFUP	1.masc	17/03/1970	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	4.B2	5.SecundárioComp	0.não	1.na	1.sim	7.não informado	7,5	6.raramente
JHC	7482299	1.Sim	1.na	1.masc	16/01/1958	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	4.B2	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
JML	9945324	1.Sim	1.na	1.masc	07/03/1960	1.solteiro	0.outro	3.prefeitura	5.C	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
JRP	7859579	1.Sim	1.na	1.masc	19/09/1952	4.separado	1.regCAmp	1.próprio	3.B1	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
JMP	10341036	1.Sim	1.na	2.fem	29/12/1959	4.separado	0.outro	3.prefeitura	6.D	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
JPS	1514941	1.Sim	1.na	1.masc	13/02/1954	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	2.A2	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
JMA	9854072	1.Sim	1.na	2.fem	20/04/1982	1.solteiro	1.regCAmp	2.coletivo	4.B2	7.supcomp	1.sim	3.mãe	0.não	1.na	10	1.na
JXB	9924738	1.Sim	1.na	1.masc	22/04/1975	2.casado	0.outro	1.próprio	3.B1	7.supcomp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
JCM	9329326	1.Sim	1.na	2.fem	30/10/1951	2.casado	0.outro	3.prefeitura	4.B2	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
LVF	9334014	1.Sim	1.na	1.masc	03/07/1985	1.solteiro	1.regCAmp	1.próprio	2.A2	6.supIncomp	0.não	1.na	1.sim	2.cerveja	10	4.finais semana
LAV	9968835	1.Sim	1.na	1.masc	10/09/1975	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	2.A2	6.supIncomp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
LMS	9073985	1.Sim	1.na	1.masc	07/01/1965	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	4.B2	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
LCM	6546026	1.Sim	1.na	1.masc	21/01/1954	2.casado	0.outro	1.próprio	4.B2	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
LCF	8443541	1.Sim	1.na	1.masc	09/02/1955	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	5.C	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
LTT	7709312	1.Sim	1.na	2.fem	27/05/1938	3.viúvo	1.regCAmp	1.próprio	5.C	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
MFS	10356536	1.Sim	1.na	2.fem	16/03/1956	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	4.B2	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	9	1.na
MR	8715237	1.Sim	1.na	1.masc	01/08/1965	4.separado	0.outro	1.próprio	1.A1	7.supcomp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
MM	9427263	1.Sim	1.na	1.masc	22/04/1950	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	5.C	2.PrimárioInc	1.sim	2.esposa	0.não	1.na	10	1.na
MLR	10224654	1.Sim	1.na	1.masc	30/05/1973	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	4.B2	7.supcomp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
MAS	9979442	0.Não	4.ParouTKI	2.fem	25/10/1953	5.divorciado	1.regCAmp	2.coletivo	6.D	3.PrimárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
MCC	10399643	1.Sim	1.na	2.fem	16/11/1964	5.divorciado	1.regCAmp	3.prefeitura	4.B2	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
MDA	10106319	1.Sim	1.na	2.fem	27/11/1957	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	4.B2	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
MFR	9169300	1.Sim	1.na	2.fem	23/03/1964	2.casado	0.outro	3.prefeitura	6.D	1.analfabeto	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
MSP	8773805	1.Sim	1.na	2.fem	10/01/1973	2.casado	1.regCAmp	2.coletivo	4.B2	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
MSB	1438723	1.Sim	1.na	2.fem	03/07/1939	3.viúvo	1.regCAmp	2.coletivo	5.C	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	5	1.na
MEA	9986469	1.Sim	1.na	2.fem	23/02/1936	3.viúvo	1.regCAmp	1.próprio	5.C	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
MIP	9522011	1.Sim	1.na	2.fem	11/09/1942	3.viúvo	0.outro	1.próprio	5.C	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
MJS	7693234	1.Sim	1.na	2.fem	13/05/1943	3.viúvo	0.outro	3.prefeitura	6.D	1.analfabeto	1.sim	4.filha	0.não	1.na	10	1.na
MAS	7115903	1.Sim	1.na	2.fem	30/12/1956	2.casado	1.regCAmp	2.coletivo	5.C	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
MLS	3898375	1.Sim	1.na	1.masc	16/11/1964	2.casado	1.regCAmp	2.coletivo	6.D	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
MPS	9474783	1.Sim	1.na	1.masc	09/11/1972	2.casado	1.regCAmp	3.prefeitura	6.D	2.PrimárioInc	1.sim	2.esposa	0.não	1.na	9	1.na
NNC	9508659	1.Sim	1.na	2.fem	23/12/1952	2.casado	0.outro	1.próprio	6.D	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	5	1.na
NNG	9650240	1.Sim	1.na	2.fem	29/01/1963	2.casado	1.regCAmp	3.prefeitura	5.C	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
ODS	79777529	1.Sim	1.na	1.masc	05/06/1961	1.solteiro	1.regCAmp	3.prefeitura	7.E	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
OFM	4861258	1.Sim	1.na	2.fem	20/01/1929	3.viúvo	1.regCAmp	1.próprio	6.D	1.analfabeto	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
PSM	5800427	1.Sim	1.na	2.fem	27/04/1983	1.solteiro	0.outro	2.coletivo	5.C	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	9	1.na
PAP	7524188	1.Sim	1.na	1.masc	06/07/1944	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	3.B1	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
PPO	10423987	1.Sim	1.na	1.masc	20/10/1975	2.casado	0.outro	3.prefeitura	7.D	1.analfabeto	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
PSC	9540663	1.Sim	1.na	1.masc	02/06/1970	1.solteiro	0.outro	1.próprio	5.C	6.supIncomp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
PSM	9684845	1.Sim	1.na	1.masc	02/06/1970	1.solteiro	0.outro	3.prefeitura	6.D	3.PrimárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na

PRN	8723941	1.Sim	1.na	1.masc	21/12/1968	1.solteiro	1.regCAmp	1.próprio	5.C	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
PR	5866675	1.Sim	1.na	1.masc	10/08/1952	2.casado	1.regCAmp	2.coletivo	4.B2	6.supIncomp	0.não	1.na	0.não	1.na	9	1.na
PP	10181280	1.Sim	1.na	1.masc	28/11/1928	2.casado	0.outro	3.prefeitura	5.C	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	9	1.na
PSM	9614078	1.Sim	1.na	2.fem	28/01/1979	2.casado	0.outro	1.próprio	4.B2	7.supcomp	0.não	1.na	1.sim	2.cerveja	9,5	5.1xmes
RCS	5952036	1.Sim	1.na	2.fem	09/11/1981	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	2.A2	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	7	1.na
RCM	9618327	1.Sim	1.na	2.fem	24/05/1927	3.viúvo	0.outro	1.próprio	6.D	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
RDF	9830179	1.Sim	1.na	1.masc	04/06/1989	1.solteiro	1.regCAmp	1.próprio	5.C	6.supIncomp	0.não	1.na	1.sim	5.vinho	10	6.raramente
RVO	262432	1.Sim	1.na	1.masc	15/06/1976	4.separado	1.regCAmp	3.prefeitura	5.C	3.PrimárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
RTR	9285512	1.Sim	1.na	1.masc	31/07/1968	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	3.B1	3.PrimárioComp	1.sim	2.esposa	0.não	1.na	8	1.na
RAF	10004793	1.Sim	1.na	1.masc	22/11/1984	2.casado	1.regCAmp	3.prefeitura	5.C	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
REA	9877129	1.Sim	1.na	2.fem	02/08/1959	2.casado	0.outro	3.prefeitura	5.C	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
RHV	2448656	1.Sim	1.na	2.fem	22/10/1958	2.casado	0.outro	3.prefeitura	4.B2	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
RBS	9704833	1.Sim	1.na	2.fem	19/11/1951	3.viúvo	1.regCAmp	3.prefeitura	4.B2	3.PrimárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	9	1.na
RCJ	8139269	0.Não	6.Abandono	1.masc	08/09/1936	5.divorciado	1.regCAmp	3.prefeitura	6.D	3.PrimárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na		1.na
SNC	9904893	0.Não	7.PerdaFUP	2.fem	20/10/1946	3.viúvo	0.outro	3.prefeitura	4.B2	3.PrimárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na		1.na
SXP	10176091	1.Sim	1.na	1.masc	27/06/1974	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	3.B1	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
SRO	9477404	1.Sim	1.na	1.masc	25/03/1952	2.casado	0.outro	1.próprio	5.C	4.SecundárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	9	1.na
SRB	6619108	1.Sim	1.na	1.masc	31/12/1975	2.casado	0.outro	1.próprio	4.B2	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
SSC	6398118	1.Sim	1.na	2.fem	15/02/1978	1.solteiro	1.regCAmp	2.coletivo	6.D	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
SBA	10111546	1.Sim	1.na	2.fem	12/02/1967	2.casado	1.regCAmp	3.prefeitura	5.C	3.PrimárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
SBS	9432797	1.Sim	1.na	2.fem	23/05/1940	2.casado	1.regCAmp	1.próprio	4.B2	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
SDM	7987576	1.Sim	1.na	2.fem	26/01/1973	2.casado	0.outro	3.prefeitura	6.D	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	7	1.na
TBF	7673608	1.Sim	1.na	1.masc	20/06/1955	2.casado	0.outro	3.prefeitura	6.D	7.supcomp	0.não	1.na	1.sim	2.cerveja	10	3.1xsemana
UTL	8457801	1.Sim	1.na	1.masc	20/06/1955	2.casado	0.outro	3.prefeitura	6.D	2.PrimárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	9	1.na
VJS	5860465	1.Sim	1.na	1.masc	09/09/1967	2.casado	1.regCAmp	2.coletivo	3.B1	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na
VLS	9174898	1.Sim	1.na	1.masc	18/06/1938	2.casado	0.outro	3.prefeitura	6.D	1.analfabeto	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
VI	8079178	1.Sim	1.na	1.masc	24/08/1939	2.casado	1.regCAmp	2.coletivo	5.C	3.PrimárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	5	1.na
WLO	6155011	1.Sim	1.na	1.masc	20/04/1970	4.separado	1.regCAmp	3.prefeitura	5.C	4.SecundárioInc	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
WMF	10346347	1.Sim	1.na	1.masc	16/10/1987	1.solteiro	0.outro	3.prefeitura	5.C	5.SecundárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	9	1.na
WBM	8323608	1.Sim	1.na	1.masc	11/07/1951	5.divorciado	0.outro	1.próprio	5.C	6.supIncomp	0.não	1.na	0.não	1.na	10	1.na
YH	9055838	1.Sim	1.na	1.masc	07/04/1942	6.disquitado	1.regCAmp	1.próprio	4.B2	3.PrimárioComp	0.não	1.na	0.não	1.na	8	1.na

datadiag	Hydrea	Interferon	TMO	InicioTKI	TKI1	dosetki1	freq tomada TKI1	lintrat1	datainicioTKI1	mudtrat	datatermTKI1	TKI2	dosetki2	freq tomada TKI2	lintrat2	datainicioTKI2	pesclin
22/02/2003	1.sim	1.sim	0.não	03/06/2003	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	03/06/2003	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
02/06/2005	1.sim	1.sim	0.não	23/06/2005	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	23/06/2005	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
28/04/1999	1.sim	3.desconhecico	1.sim	25/08/2006													
16/05/2006	1.sim	0.não	0.não	27/07/2006	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	27/07/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
27/06/2000	1.sim	1.sim	0.não	04/03/2002	Dasatinibe	140	2.2xdia	2.segunda	02/03/2006	1.sim	09/12/2009	Nilotinibe	800	2.2xdia	3.terceira	10/12/2009	1.sim
24/04/2008	1.sim	0.não	0.não	15/10/2008	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	15/10/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
21/01/2009	1.sim	0.não	0.não	22/06/2009	Bosutinibe	400	1.1xdia	1.primeira	22/06/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
10/07/2008	1.sim	0.não	0.não	21/08/2008	Nilotinibe	800	2.2xdia	1.primeira	21/08/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
01/06/1989	1.sim	1.sim	0.não	23/01/2003	Dasatinibe	180	2.2xdia	2.segunda	16/12/2005	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
08/01/2002	1.sim	1.sim	0.não	25/03/2004	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	25/03/2004	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
24/11/2004	1.sim	0.não	0.não	16/12/2004	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	16/12/2004	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
24/11/2004	1.sim	0.não	0.não	16/12/2004	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	16/12/2004	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
03/02/1997	1.sim	1.sim	0.não	13/03/2004	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	13/03/2004	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
21/01/2009	1.sim	0.não	0.não	26/03/2009	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	26/03/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
10/03/1999	1.sim	1.sim	0.não	26/02/2003	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	26/02/2003	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
16/11/2005	1.sim	0.não	0.não	12/04/2006	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	12/04/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
25/03/2009	1.sim	0.não	0.não	17/06/2009													
06/11/2007	1.sim	0.não	0.não	06/05/2008	Nilotinibe	800	2.2xdia	1.primeira	06/05/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
26/01/2005	1.sim	1.sim	0.não	09/06/2005	Dasatinibe	100	1.1xdia	2.segunda	16/06/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
27/05/1998	1.sim	1.sim	0.não	14/01/2004	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	14/01/2004	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
13/11/1997	1.sim	1.sim	0.não	06/08/2005	Nilotinibe	800	2.2xdia	1.primeira	09/08/2007	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
11/09/2008	1.sim	0.não	0.não	09/10/2008	Dasatinibe	50	1.1xdia	1.primeira	09/10/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
20/04/2004	1.sim	0.não	0.não	21/09/2006	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	21/09/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
15/08/1995	1.sim	1.sim	0.não	16/07/2003	Dasatinibe	100	1.1xdia	3.terceira	28/08/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
09/09/2005	1.sim	1.sim	0.não	15/12/2005	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	15/12/2005	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
12/03/2008	0.não	0.não	0.não	12/03/2008	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	12/03/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
14/09/2003	1.sim	1.sim	0.não	23/02/2005	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	23/02/2005	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
15/07/1988	0.não	1.sim	0.não	06/08/2007	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	06/08/2007	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
29/02/2008	0.não	0.não	0.não	19/06/2008	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	19/06/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
19/07/2005	1.sim	1.sim	0.não	19/01/2006	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	19/01/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
07/05/2007	1.sim	0.não	0.não	20/01/2007	Nilotinibe	800	2.2xdia	2.segunda	06/09/2007	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
11/07/2000	1.sim	1.sim	0.não	28/12/2001	Dasatinibe	80	1.1xdia	2.segunda	10/11/2005	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
28/10/1975	1.sim	1.sim	1.sim	14/07/2004													
15/01/2002	1.sim	1.sim	0.não	22/01/2003	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	22/01/2003	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
22/02/2006	1.sim	0.não	0.não	25/05/2006	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	25/05/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
11/11/2003	1.sim	1.sim	0.não	06/10/2004	Dasatinibe	140	2.2xdia	2.segunda	24/03/2006	1.sim	26/11/2009	Nilotinibe	800	2.2xdia	3.terceira	10/12/2009	1.sim
03/03/2009	1.sim	0.não	0.não	07/04/2009	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	07/04/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
09/11/2005	1.sim	0.não	0.não	05/02/2006	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	05/02/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
15/08/1998	1.sim	1.sim	0.não	04/03/2004	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	04/03/2004	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
05/06/2009	1.sim	0.não	0.não	05/06/2009	Bosutinibe	500	1.1xdia	1.primeira	05/06/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim

30/08/2007	1.sim	0.não	0.não	24/01/2008	Nilotinibe	800	2.2xdia	2.segunda	08/09/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
27/05/2009	1.sim	0.não	0.não	22/06/2009	Imatinibe	400	1.1xdia	2.segunda	16/08/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
07/08/2006	1.sim	0.não	0.não	31/08/2006	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	31/08/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
19/07/2005	1.sim	0.não	0.não	03/08/2005	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	03/08/2005	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
12/07/2000	1.sim	1.sim	0.não	15/12/2000	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	15/12/2000	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
31/01/2006	1.sim	0.não	0.não	14/06/2006	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	14/06/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
09/01/2006	1.sim	0.não	0.não	08/06/2006	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	08/06/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
25/05/2009	1.sim	0.não	0.não	10/06/2009	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	10/06/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
24/09/2005	1.sim	1.sim	0.não	27/04/2005	Nilotinibe	800	2.2xdia	2.segunda	04/10/2007	1.sim	13/05/2010	Dasatinibe	140	1.1xdia	3.terceira	27/05/2010	1.sim
14/05/2008	1.sim	0.não	0.não	24/07/2008	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	24/07/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
21/08/2006	1.sim	0.não	0.não	14/09/2006	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	14/09/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
18/04/2006	1.sim	0.não	0.não	29/06/2006	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	29/06/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
29/01/1998	1.sim	1.sim	0.não														
18/02/2008	1.sim	0.não	0.não	24/07/2008	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	24/07/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
30/11/2006	1.sim	0.não	0.não	29/11/2006	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	29/11/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
02/06/2007	1.sim	0.não	0.não	23/08/2007	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	23/08/2007	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
11/10/2006	1.sim	0.não	0.não	27/03/2007	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	27/03/2007	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
22/11/2006	1.sim	0.não	0.não	01/04/2007	Dasatinibe	80	1.1xdia	2.segunda	05/03/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
12/05/2009	1.sim	0.não	0.não	10/06/2009	Imatinibe	400	1.1xdia	2.segunda	30/09/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
10/08/2006	1.sim	0.não	0.não	25/08/2006	Nilotinibe	800	2.2xdia	2.segunda	15/10/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
01/03/2004	1.sim	1.sim	0.não	16/06/2004	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	16/06/2004	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
01/09/2000	1.sim	1.sim	1.sim	16/06/2002	Dasatinibe	80	1.1xdia	2.segunda	27/10/2005	1.sim	28/01/2010	Nilotinibe	800	2.2xdia	3.terceira	29/01/2010	1.sim
21/02/2000	1.sim	1.sim	0.não	14/05/2003	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	14/05/2003	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
02/07/2009	1.sim	0.não	0.não	31/07/2009													
21/06/2004	1.sim	1.sim	0.não	13/07/2006	Dasatinibe	100	1.1xdia	2.segunda	15/04/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
07/01/2009	1.sim	0.não	0.não	21/01/2009	Dasatinibe	100	1.1xdia	2.segunda	26/04/2010	1.sim	12/11/2009	Imatinibe	300	1.1xdia	3.terceira	27/04/2010	0.não
13/01/2006	1.sim	1.sim	0.não	10/05/2006	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	10/05/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
26/09/2006	1.sim	0.não	0.não	20/10/2006	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	20/10/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
13/05/2002	1.sim	0.não	1.sim	23/02/2007	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	23/02/2007								0.não
13/05/2003	1.sim	1.sim	0.não	26/05/2004	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	26/05/2004	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
28/03/2006	1.sim	0.não	0.não	25/05/2006	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	25/05/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
16/11/2004	1.sim	0.não	0.não	05/01/2005	Imatinibe	600	1.1xdia	2.segunda	12/08/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
07/08/2007	1.sim	0.não	0.não	20/09/2007													
26/05/2009	1.sim	0.não	0.não	25/06/2009	Bosutinibe	400	1.1xdia	1.primeira	25/06/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
05/01/2007	1.sim	0.não	0.não	15/02/2007	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	15/02/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
04/09/2002	1.sim	1.sim	0.não	15/07/2004	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	15/07/2004	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
26/12/2000	1.sim	1.sim	0.não	02/04/2002													
15/07/1998	1.sim	1.sim	0.não	15/03/2002													
23/04/2004	1.sim	0.não	0.não	05/01/2005	Nilotinibe	800	2.2xdia	2.segunda	30/04/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim

05/09/2007	1.sim	0.não	0.não	20/06/2007	Dasatinibe	140	2.2xdia	2.segunda	05/03/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
17/01/2001	1.sim	1.sim	0.não	09/04/2002	Dasatinibe	100	1.1xdia	2.segunda	16/06/2005	1.sim	24/03/2010	Nilotinibe	800	2.2xdia	3.terceira	09/04/2010	1.sim
22/11/2007	1.sim	0.não	0.não	18/12/2007	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	18/12/2007	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
17/02/2001	1.sim	1.sim	0.não	20/05/2003	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	20/05/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
04/03/2009	1.sim	0.não	0.não	22/06/2009	Imatinibe	400	1.1xdia	2.segunda	29/10/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
15/02/1993	1.sim	1.sim	0.não	30/10/2000	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	30/10/2000	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
08/08/2007	1.sim	0.não	0.não	05/09/2007	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	05/09/2007	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
25/10/2007	1.sim	0.não	0.não	03/01/2008	Nilotinibe	800	2.2xdia	2.segunda	03/04/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
01/06/1996	1.sim	0.não	0.não	15/09/2002	Dasatinibe	100	1.1xdia	2.segunda	16/12/2005	1.sim	27/05/2010	Nilotinibe	800	2.2xdia	3.terceira	10/06/2010	1.sim
13/12/2005	1.sim	0.não	0.não	16/02/2006	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	16/02/2006	0.não		Nilotinibe	800	2.2xdia	2.segunda	27/05/2010	0.não
26/11/2007	1.sim	0.não	0.não	20/05/2008	Nilotinibe	400	1.1xdia	1.primeira	20/05/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
08/03/2005	1.sim	1.sim	0.não	25/10/2005	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	26/10/2005	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
29/09/1998	1.sim	1.sim	0.não	09/06/2004	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	09/06/2004	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
15/03/2003	1.sim	0.não	0.não	15/03/2003	Imatinibe	600	2.2xdia	1.primeira	25/03/2004	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
01/09/2001	1.sim	1.sim	0.não	30/04/2003	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	30/04/2003	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
19/03/2009	1.sim	0.não	0.não	25/06/2009	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	10/06/2009	1.sim	05/11/2009	Dasatinibe	100	1.1xdia	2.segunda	02/12/2009	1.sim
04/02/2004	1.sim	0.não	0.não	20/02/2004	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	20/02/2004	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
19/01/2009	1.sim	0.não	0.não	25/06/2009	Bosutinibe	400	1.1xdia	1.primeira	25/06/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
03/11/2008	1.sim	0.não	0.não	13/11/2008	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	13/11/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
01/01/1998	1.sim	1.sim	0.não	01/01/2003													
08/05/2009	1.sim	0.não	0.não	05/06/2009	Bosutinibe	400	1.1xdia	1.primeira	05/06/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
02/07/2008	1.sim	0.não	0.não	22/08/2008	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	22/08/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
22/06/2005	1.sim	1.sim	0.não	16/02/2006	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	16/02/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
07/04/2004	1.sim	1.sim	0.não	13/10/2004	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	13/10/2004	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
25/08/2008	1.sim	0.não	0.não	30/10/2008	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	30/10/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
15/07/1999	3.desconhecido	3.desconhecido	0.não	31/01/2008	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	31/01/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
13/06/2006	1.sim	0.não	0.não	04/08/2006	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	04/08/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
17/07/2001	1.sim	1.sim	0.não	27/05/2003	Nilotinibe	800	2.2xdia	3.terceira	05/07/2007	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
26/02/2003	1.sim	1.sim	0.não	17/09/2003	Dasatinibe	100	1.1xdia	2.segunda	30/10/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
29/11/2005	1.sim	0.não	0.não	02/06/2006	Imatinibe	800	2.2xdia	1.primeira	02/06/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
30/05/2006	1.sim	0.não	0.não	13/07/2006	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	13/07/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
11/07/2006	1.sim	0.não	0.não	10/08/2006	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	10/08/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
19/12/2006	1.sim	0.não	0.não	31/01/2007	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	31/01/2007	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
19/03/2002	1.sim	1.sim	0.não	29/05/2003	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	29/05/2003	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
08/08/2002	1.sim	1.sim	0.não	02/03/2003	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	02/03/2003	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
20/01/1997	1.sim	1.sim	0.não	20/06/2002	Dasatinibe	180	2.2xdia	2.segunda	20/10/2005	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
20/02/2001	1.sim	1.sim	1.sim	02/09/2002	Dasatinibe	140	1.1xdia	2.segunda	02/12/2005	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
02/06/2009	1.sim	0.não	0.não	15/07/2009	Imatinibe	300	1.1xdia	1.primeira	15/07/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
10/08/2006	1.sim	0.não	0.não	06/09/2006	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	06/09/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
10/08/2006	1.sim	0.não	0.não	10/04/2007	Dasatinibe	100	1.1xdia	2.segunda	25/09/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não

12/02/2004	0.não	1.sim	0.não	27/05/2004	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	27/05/2004	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
01/06/2006	1.sim	0.não	0.não	29/06/2006	Imatinibe	800	2.2xdia	1.primeira	29/06/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
19/08/2008	1.sim	0.não	0.não	09/04/2009	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	04/09/2008	1.sim	05/04/2010	Dasatinibe	100	1.1xdia	2.segunda	06/04/2010	0.não
01/11/2006	0.não	1.sim	0.não	31/01/2007	Imatinibe	600	2.2xdia	1.primeira	31/01/2007	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
15/02/2002	1.sim	1.sim	0.não	06/02/2003	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	06/02/2003	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
09/10/2006	0.não	0.não	0.não	08/11/2006	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	08/11/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
09/05/2007	0.não	0.não	0.não	24/05/2007	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	24/05/2007	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
13/05/2008	1.sim	0.não	0.não	14/08/2008	Nilotinibe	800	2.2xdia	1.primeira	14/08/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
13/10/2005	1.sim	0.não	0.não	06/04/2006	Nilotinibe	800	2.2xdia	2.segunda	17/11/2008	1.sim	28/01/2010	Dasatinibe	100	1.1xdia	3.terceira	30/01/2010	1.sim
21/09/2007	1.sim	0.não	0.não	13/02/2008	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	13/02/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
08/12/2007	1.sim	0.não	0.não	22/02/2008	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	22/02/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
31/01/2008	1.sim	0.não	0.não	19/06/2008	Nilotinibe	800	2.2xdia	1.primeira	19/06/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
01/03/2007	1.sim	0.não	0.não	10/04/2007	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	10/04/2007	1.sim	20/05/2010	Nilotinibe	800	2.2xdia	2.segunda	21/05/2010	0.não
01/08/2002	1.sim	0.não	0.não	15/04/2003													
18/07/2007	1.sim	0.não	0.não	01/10/2007													
13/08/2008	1.sim	0.não	0.não	11/09/2008	Nilotinibe	800	2.2xdia	1.primeira	11/09/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
06/01/2006	1.sim	0.não	0.não	27/07/2006	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	27/07/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
07/04/1999	1.sim	1.sim	1.sim	23/04/2002	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	23/04/2002	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
27/05/1998	1.sim	1.sim	0.não	26/02/2003	Nilotinibe	400	1.1xdia	2.segunda	11/07/2007	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
05/06/2008	1.sim	0.não	0.não	31/07/2008	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	31/07/2008	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
04/12/2006	1.sim	0.não	0.não	19/05/2006	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	19/05/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
09/04/2002	0.não	1.sim	0.não	19/10/2004	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	19/10/2004	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
28/05/2003	1.sim	1.sim	0.não	02/04/2002	Imatinibe	400	1.1xdia	1.primeira	02/04/2002	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
28/05/2003	1.sim	1.sim	1.sim	24/03/2004	Imatinibe	400	1.1dia	1.primeira	27/05/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
17/03/1997	1.sim	1.sim	0.não	11/12/2003	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	11/12/2003	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
13/12/2005	1.sim	0.não	0.não	08/06/2006	Imatinibe	300	1.1xdia	1.primeira	08/06/2006	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
11/06/2002	1.sim	1.sim	0.não	06/02/2003	Nilotinibe	400	1.1xdia	3.terceira	20/09/2007	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim
28/10/1997	1.sim	1.sim	0.não	04/06/2004	Imatinibe	600	1.1xdia	1.primeira	04/06/2004	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
10/12/2006	1.sim	0.não	0.não	11/03/2009	Dasatinibe	100	1.1xdia	2.segunda	01/04/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
05/04/2008	1.sim	0.não	0.não	02/10/2008	Dasatinibe	100	1.1xdia	2.segunda	08/05/2009	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.não
15/12/2004	1.sim	0.não	0.não	06/05/2005	Dasatinibe	100	1.1xdia	2.segunda	28/10/2005	0.não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.sim

DataPre	Datainicio	Data6m	Data12m	diasPre	Dias6M	Dias12M	dosepre	dose6m	dose12m	AdrMPRPre	AdrMPR6m	AdrMPR12m	DoseDiar6M	DoseDiar12M	AderDiar6M	AderDiar12M
28/05/2009	20/08/2009	20/01/2010	21/07/2010	84	153	336	90	129	270	100,00	84,31	80,36	8	11	94,77	96,73
05/03/2009	30/09/2009	10/02/2010	04/08/2010	209	133	309	148,2	107,5	251,7	70,91	80,83	81,46	11	41	91,73	86,73
06/02/2009	24/07/2009	08/01/2010	17/06/2010	168	168	329	152	157	318	90,48	93,45	96,66	0	0	100,00	100,00
23/01/2009	14/08/2009	26/02/2010	01/06/2010	203	196	292	196	134	222	96,55	68,37	76,03	62	70	68,37	76,03
30/01/2009	20/08/2009	11/02/2010	18/08/2010	202	175	364	203	165	367	100,00	94,29	100,00	6	12	96,57	96,70
NA	18/09/2009	05/03/2010	19/08/2010	NA	168	336	NA	168	333	NA	100,00	99,11	0	1	100,00	99,70
06/02/2009	24/07/2009	08/01/2010	24/06/2010	168	168	336	168	167,5	165	100,00	99,70	49,11	0	2	100,00	99,40
13/03/2009	28/08/2009	12/02/2010	29/07/2010	168	168	336	157	166	323	93,45	98,81	96,13	1,5	2	99,11	99,40
04/03/2009	17/09/2009	01/04/2010	01/09/2010	197	196	350	201	180	334	100,00	91,84	95,43	6	6	96,94	98,29
05/02/2009	12/08/2009	14/01/2010	10/08/2010	188	155	364	182	150	357	96,81	96,77	98,08	0	1	100,00	99,73
22/01/2009	23/07/2009	05/02/2010	18/08/2010	182	197	392	181	189,5	383	99,45	96,19	97,70	9	18	95,43	95,41
07/01/2009	27/08/2009	07/01/2010	01/09/2010	232	133	371	154,2	93	214	66,47	69,92	57,68	30	92	77,44	75,20
13/03/2009	01/10/2009	18/03/2010	15/09/2010	202	168	350	187	156	328	92,57	92,86	93,71	0	6	100,00	98,29
25/03/2009	16/09/2009	04/03/2010	08/09/2010	175	169	358	161	170	359	92,00	100,00	100,00	3	5	98,22	98,60
08/01/2009	16/07/2009	20/01/2010	01/09/2010	189	188	413	201,5	190	421	100,00	100,00	100,00	6	11	96,81	97,34
03/04/2009	18/09/2009	05/03/2010	19/08/2010	168	168	336	168	166	334	100,00	98,81	99,40	0	0	100,00	100,00
07/01/2009	17/06/2009	06/01/2010	25/05/2010	161	203	343	146	201	339	90,68	99,01	98,83	2	4	99,01	98,83
11/02/2009	13/08/2009	25/02/2010	25/08/2010	183	196	378	27	50	50	14,75	25,51	13,23	NA	NA	NA	NA
06/03/2009	28/08/2009	19/02/2010	19/08/2010	175	175	357	173	169	352	98,86	96,57	98,60	0	5	100,00	98,60
13/02/2009	25/09/2009	12/03/2010	26/08/2010	224	168	336	224	150	205	100,00	89,29	61,01	18	19	89,29	94,35
02/04/2009	23/10/2009	11/03/2010	08/09/2010	204	139	321	210	124	308	100,00	89,21	95,95	9	9	93,53	97,20
15/01/2009	06/08/2009	21/01/2010	07/07/2010	203	168	336	165	165	152	81,28	98,21	45,24	3	13	98,21	96,13
18/03/2009	08/10/2009	11/03/2010	15/09/2010	204	154	343	204	151	331	100,00	98,05	96,50	0	5	100,00	98,54
30/01/2009	23/07/2009	28/01/2010	10/08/2010	174	189	384	159	186	347,3	91,38	98,41	90,44	0	23	100,00	94,01
22/01/2009	24/07/2009	23/01/2010	02/06/2010	183	183	314	159	195	310	86,89	100,00	98,73	0	0	100,00	100,00
12/03/2009	10/09/2009	18/03/2010	15/09/2010	182	189	371	133,5	151	332	73,35	79,89	89,49	6	10	96,83	97,30
06/03/2009	22/08/2009	05/02/2010	22/07/2010	169	167	335	169	166	334	100,00	99,40	99,70	0	0	100,00	100,00
16/04/2009	10/09/2009	20/01/2010	28/09/2010	147	132	384	144	128	411	97,96	96,97	100,00	0	2	100,00	99,48
06/03/2009	04/09/2009	05/03/2010	02/09/2010	182	182	364	182	182	357,5	100,00	100,00	98,21	0	6,5	100,00	98,21
20/02/2009	07/08/2009	22/01/2010	08/07/2010	168	168	336	156,5	101,5	225	93,15	60,42	66,96	2	3	98,81	99,11
15/01/2009	09/07/2009	14/01/2010	21/07/2010	175	189	378	138	197,5	369,25	78,86	100,00	97,69	19	32	89,95	91,53
20/03/2009	14/08/2009	29/01/2010	22/07/2010	147	168	343	144	163	335	97,96	97,02	97,67	1	2	99,40	99,42
19/03/2009	09/10/2009	07/04/2010	30/09/2010	204	180	357	203	168	343	99,51	93,33	96,08	12	14	93,33	96,08
NA	09/07/2009	05/02/2010	01/07/2010	NA	211	358	NA	211,3	355,3	NA	100,00	99,25	5	5	97,63	98,60
05/03/2009	10/09/2009	18/03/2010	13/10/2010	189	189	399	243	215,5	425,5	100,00	100,00	100,00	0	0	100,00	100,00
05/02/2009	06/08/2009	11/02/2010	25/08/2010	182	189	385	167	166	353	91,76	87,83	91,69	12	18	93,65	95,32
NA	28/08/2009	12/02/2010	29/07/2010	NA	168	336	NA	168	336	NA	100,00	100,00	0	0	100,00	100,00

NA	09/09/2009	14/04/2010	17/08/2010	NA	217	343	NA	164,5	290,5	NA	75,81	84,69	52,5	52,5	75,81	84,69
NA	07/08/2009	13/01/2010	21/07/2010	NA	159	349	NA	154,5	343,5	NA	97,17	98,42	0	0	100,00	100,00
14/05/2009	10/09/2009	04/03/2010	11/08/2010	119	175	336	116	163	305,3	97,48	93,14	90,86	3	14	98,29	95,83
02/04/2009	08/10/2009	23/04/2010	01/09/2010	189	197	329	158	125	165	83,60	63,45	50,15	45	92	77,16	72,04
02/04/2009	17/09/2009	19/03/2010	24/08/2010	168	183	342	118	107	156	70,24	58,47	45,61	35	47	80,87	86,26
26/03/2009	17/09/2009	11/02/2010	18/08/2010	175	147	336	153,7	136,8	325,8	87,83	93,06	96,96	11	13	92,52	96,13
19/03/2009	10/09/2009	18/03/2010	11/08/2010	175	189	336	157	185	332	89,71	97,88	98,81	2	2	98,94	99,40
NA	04/09/2009	19/02/2010	12/08/2010	NA	168	343	NA	160	328	NA	95,24	95,63	8	8	95,24	97,67
20/02/2009	20/08/2009	19/02/2010	26/08/2010	181	183	372	162	176	335,5	89,50	96,17	90,19	4,5	23,5	97,54	93,68
21/01/2009	19/08/2009	27/01/2010	13/07/2010	210	161	329	207	173	354	98,57	100,00	100,00	0	0	100,00	100,00
26/03/2009	10/09/2009	25/03/2010	29/09/2010	168	196	385	157	164	332,7	93,45	83,67	86,42	11	17	94,39	95,58
03/04/2009	18/09/2009	05/03/2010	19/08/2010	168	168	336	148	162	331	88,10	96,43	98,51	0	0	100,00	100,00
18/02/2009	07/08/2009	12/02/2010	11/08/2010	170	189	370	115,2	168	342	67,76	88,89	92,43	21	28	88,89	92,43
11/02/2009	06/08/2009	04/02/2010	04/08/2010	176	182	364	151	184	352,4	85,80	100,00	96,81	19	27	89,56	92,58
23/04/2009	24/09/2009	24/03/2010	13/10/2010	154	181	385	133	167	349	86,36	92,27	90,65	20	26	88,95	93,25
13/02/2009	04/08/2009	06/02/2010	28/07/2010	172	186	359	146	180	340	84,88	96,77	94,71	8	14	95,70	96,10
NA	19/08/2009	25/02/2010	21/07/2010	NA	190	337	NA	135	239	NA	71,05	70,92	NA	NA	NA	NA
NA	25/09/2009	01/04/2010	21/07/2010	NA	188	300	NA	138,5	184	NA	73,67	61,33	25	28	86,70	90,67
23/01/2009	16/07/2009	15/01/2010	15/07/2010	174	183	365	174	181	361	100,00	98,91	98,90	0	1	100,00	99,73
05/02/2009	13/08/2009	14/01/2010	19/08/2010	189	154	372	137	135	323	72,49	87,66	86,83	1	8	99,35	97,85
27/03/2009	11/09/2009	22/01/2010	15/09/2010	168	133	370	168	133	370	100,00	100,00	100,00	0	0	100,00	100,00
20/02/2009	27/08/2009	29/01/2010	29/09/2010	188	155	399	150,5	120,3	342	80,05	77,61	85,71	15	30	90,32	92,48
NA	28/08/2009	04/02/2010	23/06/2010	NA	160	300	NA	130	266	NA	81,25	88,67	30	34	81,25	88,67
NA	28/08/2009	18/02/2010	15/07/2010	NA	174	322	NA	112	160	NA	64,37	49,69	90	172	48,28	46,58
19/02/2009	27/08/2009	25/03/2010	18/08/2010	189	210	357	138	159	282	73,02	75,71	78,99	28	38	86,67	89,36
04/03/2009	02/09/2009	03/03/2010	01/09/2010	182	182	365	172	170,3	339,1	94,51	93,57	92,90	15	23	91,76	93,70
11/03/2009	03/09/2009	28/01/2010	01/09/2010	176	147	364	170,3	137	337,7	96,76	93,20	92,77	8	8	94,56	97,80
13/03/2009	13/08/2009	29/01/2010	22/07/2010	153	169	344	154	168	340	100,00	99,41	98,84	0	0	100,00	100,00
13/02/2009	12/08/2009	29/01/2010	12/08/2010	180	170	366	0	45	95,3	0,00	26,47	26,04	NA	NA	NA	NA
NA	18/09/2009	05/03/2010	19/08/2010	NA	168	336	NA	168	336	NA	100,00	100,00	0	0	100,00	100,00
05/02/2009	19/08/2009	09/02/2010	05/08/2010	195	174	352	200	183	355	100,00	100,00	100,00	0	0	100,00	100,00
08/01/2009	08/07/2009	21/01/2010	28/07/2010	181	197	386	181	185	374	100,00	93,91	96,89	0	0	100,00	100,00
06/03/2009	20/08/2009	22/01/2010	08/07/2010	167	155	323	163,5	143	263,75	97,90	92,26	81,66	NA	NA	NA	NA

20/03/2009	05/09/2009	13/02/2010	06/08/2010	169	161	336	167	161	321	98,82	100,00	95,54	0	15	100,00	95,54
27/02/2009	21/08/2009	11/02/2010	11/08/2010	175	174	356	168,7	177	356	96,40	100,00	100,00	0	0	100,00	100,00
15/01/2009	16/07/2009	13/01/2010	11/08/2010	182	181	392	159	180	336,5	87,36	99,45	85,84	1	7	99,45	98,21
NA	29/10/2009	11/02/2010	15/09/2010	NA	105	322	NA	95	270	NA	90,48	83,85	10	52	90,48	83,85
19/02/2009	03/09/2009	25/03/2010	10/11/2010	196	203	434	182	158	353	100,00	100,00	100,00	0	0	100,00	100,00
12/02/2009	23/07/2009	26/02/2010	28/07/2010	161	218	371	159	213,3	363,6	98,76	97,84	98,01	2	2	99,08	99,46
19/02/2009	13/08/2009	11/02/2010	11/08/2010	175	182	364	173	182	358	98,86	100,00	98,35	0	6	100,00	98,35
06/03/2009	21/08/2009	15/01/2010	05/08/2010	168	147	350	162	143	344	96,43	97,28	98,29	4	6	97,28	98,29
08/01/2009	22/07/2009	25/02/2010	26/05/2010	195	218	309	195	215	299	100,00	98,62	96,76	3	10	98,62	96,76
30/01/2009	16/07/2009	08/01/2010	24/06/2010	167	176	344	167	176	344	100,00	100,00	100,00	0	0	100,00	100,00
12/02/2009	20/08/2009	03/03/2010	25/08/2010	189	195	371	183	186,3	359,3	96,83	95,54	96,85	1	1	99,49	99,73
05/02/2009	06/08/2009	11/02/2010	08/07/2010	182	189	337	156	177	323	85,71	93,65	95,85	6	6	96,83	98,22
26/03/2009	24/09/2009	25/03/2010	13/08/2010	182	182	324	117,3	123,3	164,6	64,45	67,75	50,80	6	17	96,70	94,75
12/02/2009	03/09/2009	04/02/2010	11/08/2010	203	154	343	215	155	343,5	100,00	100,00	100,00	0	0	100,00	100,00
NA	24/07/2009	19/02/2010	28/07/2010	NA	210	370	NA	150	310	NA	71,43	83,78	60	60	71,43	83,78
05/02/2009	26/08/2009	11/02/2010	11/08/2010	202	169	351	197	168	350	97,52	99,41	99,72	0	0	100,00	100,00
NA	18/09/2009	19/02/2010	02/09/2010	NA	154	350	NA	145	297	NA	94,16	84,86	9	53	94,16	84,86
29/04/2009	08/10/2009	08/04/2010	01/09/2010	162	182	329	150,5	180	362	92,90	98,90	100,00	0	0	100,00	100,00
NA	28/08/2009	12/02/2010	29/07/2010	NA	168	336	NA	160	328	NA	95,24	97,62	0	0	100,00	100,00
11/02/2009	13/08/2009	07/01/2010	14/07/2010	183	147	336	183	149	338	100,00	100,00	100,00	0	0	100,00	100,00
19/02/2009	20/08/2009	04/02/2010	11/08/2010	182	168	357	165	169	336	90,66	100,60	94,12	0	6	100,00	98,32
08/01/2009	16/07/2009	14/01/2010	14/07/2010	189	182	364	145	146	298	76,72	80,22	81,87	6	12	96,70	96,70
18/03/2009	18/09/2009	18/03/2010	22/09/2010	184	181	370	173	187	367	94,02	100,00	99,19	0	1	100,00	99,73
09/01/2009	23/07/2009	27/01/2010	14/07/2010	195	188	357	188	200	364	96,41	100,00	100,00	0	0	100,00	100,00
13/02/2009	31/07/2009	15/01/2010	26/08/2010	168	168	392	165	167	387	98,21	99,40	98,72	0	2	100,00	99,49
20/02/2009	28/08/2009	19/02/2010	19/08/2010	189	175	357	189	175	357	100,00	100,00	100,00	0	0	100,00	100,00
06/01/2009	19/08/2009	16/01/2010	11/08/2010	225	150	358	90	67,5	132,5	40,00	45,00	37,01	NA	NA	NA	NA
20/03/2009	21/08/2009	12/02/2010	22/07/2010	154	175	336	163,5	166	340	100,00	94,86	100,00	0	2	100,00	99,40
30/01/2009	16/07/2009	08/01/2010	17/06/2010	167	176	337	165	175	322	98,80	99,43	95,55	1	9	99,43	97,33
20/02/2009	30/07/2009	22/01/2010	26/08/2010	160	176	393	154	170	294	96,25	96,59	74,81	0	0	100,00	100,00
12/02/2009	06/08/2009	11/02/2010	07/07/2010	175	189	336	169	176	322	96,57	93,12	95,83	10	10	94,71	97,02
26/03/2009	27/08/2009	27/01/2010	10/08/2010	154	153	349	144	132,3	321,1	93,51	86,47	92,01	5	5	96,73	98,57
19/02/2009	27/08/2009	11/02/2010	18/08/2010	189	168	357	145	168	265	76,72	100,00	74,23	0	8	100,00	97,76
17/04/2009	25/09/2009	18/02/2010	04/08/2010	161	146	314	158,5	135,5	299,5	98,45	92,81	95,38	0	2	100,00	99,36
13/02/2009	31/07/2009	15/01/2010	01/07/2010	168	168	336	168	167	333	100,00	99,40	99,11	0	0	100,00	100,00
NA	17/09/2009	25/03/2010	20/10/2010	NA	189	399	NA	98,7	235,7	NA	52,22	59,07	NA	NA	NA	NA
20/03/2009	04/09/2009	19/02/2010	29/07/2010	168	168	329	153	154	304	91,07	91,67	92,40	10	21	94,05	93,62
15/01/2009	16/07/2009	10/02/2010	21/07/2010	182	209	371	149	207	368	81,87	99,04	99,19	2	3	99,04	99,19

05/03/2009	06/08/2009	21/01/2010	14/07/2010	154	168	343	164,5	163	337,75	100,00	97,02	98,47	0	0	100,00	100,00
02/04/2009	24/09/2009	12/03/2010	02/09/2010	175	169	344	145,5	145	299	83,14	85,80	86,92	10	10	94,08	97,09
15/01/2009	15/07/2009	24/02/2010	06/07/2010	181	224	357	145	187	278	80,11	83,48	77,87	37	79	83,48	77,87
27/02/2009	18/08/2009	20/01/2010	28/07/2010	172	155	345	89,3	101,7	224	51,92	65,61	64,93	10,5	26,5	93,23	92,32
27/02/2009	06/08/2009	13/01/2010	27/07/2010	160	160	356	66,5	150	324	41,56	93,75	91,01	NA	NA	NA	NA
05/03/2009	17/09/2009	18/03/2010	11/08/2010	196	182	329	188	180	327	95,92	98,90	99,39	2	0	98,90	100,00
05/03/2009	19/08/2009	24/03/2010	22/09/2010	167	217	400	157	199	381	94,01	91,71	95,25	0	0	100,00	100,00
23/01/2009	16/07/2009	08/01/2010	17/06/2010	174	176	337	174	176	337	100,00	100,00	100,00	0	0	100,00	100,00
15/01/2009	13/08/2009	30/01/2010	07/07/2010	210	170	329	184	169	328	87,62	99,41	99,70	0	0	100,00	100,00
04/02/2009	17/09/2009	04/02/2010	06/10/2010	225	140	385	190	138,25	319,25	84,44	98,75	82,92	3	3	97,86	99,22
12/02/2009	13/08/2009	25/02/2010	18/08/2010	182	196	371	188,5	195	382	100,00	99,49	100,00	1	2	99,49	99,46
06/03/2009	20/08/2009	05/02/2010	22/07/2010	167	169	337	167	168	332	100,00	99,41	98,52	0	2	100,00	99,41
28/02/2009	03/09/2009	03/02/2010	12/08/2010	187	163	344	183	163	301	97,86	100,00	87,50	2	10	98,77	97,09
27/02/2009	06/08/2009	22/01/2010	08/07/2010	160	169	337	159	152,5	320	99,38	90,24	94,96	9	27,5	94,67	91,84
13/02/2009	30/07/2009	15/01/2010	19/08/2010	167	169	386	167	167	376	100,00	98,82	97,41	0	0	100,00	100,00
10/03/2009	11/08/2009	21/01/2010	19/08/2010	154	163	374	139	161	364	90,26	98,77	97,33	2	9	98,77	97,59
12/02/2009	20/08/2009	18/02/2010	12/08/2010	189	182	358	175	175,5	324,5	92,59	96,43	90,64	NA	NA	NA	NA
11/02/2009	14/08/2009	10/02/2010	08/07/2010	184	180	329	151	158	274	82,07	87,78	83,28	11	31	93,89	90,58
13/03/2009	07/08/2009	22/01/2010	08/07/2010	147	168	336	147	168	336	100,00	100,00	100,00	0	0	100,00	100,00
19/02/2009	23/07/2009	14/01/2010	14/07/2010	154	175	357	137	159,7	330,2	88,96	91,26	92,49	5	9	97,14	97,48
27/02/2009	13/08/2009	04/03/2010	08/09/2010	167	203	392	164	170	356	98,20	83,74	90,82	0	0	100,00	100,00
NA	21/08/2009	09/01/2010	12/08/2010	NA	141	357	NA	172	337	NA	100,00	94,40	0	0	100,00	100,00
19/02/2009	06/08/2009	11/02/2010	27/08/2010	168	189	387	156	182	377	92,86	96,30	97,42	8	13	95,77	96,64
20/03/2009	27/08/2009	12/02/2010	29/07/2010	160	169	337	129	165	331	80,63	97,63	98,22	5	6	97,04	98,22
08/01/2009	16/07/2009	12/02/2010	12/08/2010	189	211	393	167	211	392	88,36	100,00	99,75	0	1	100,00	99,75
12/03/2009	01/10/2009	09/02/2010	18/08/2010	203	131	322	17,5	108,3	260,6	8,62	82,67	80,93	NA	NA	NA	NA
NA	05/08/2009	03/02/2010	07/07/2010	NA	182	337	NA	182	337	NA	100,00	100,00	0	0	100,00	100,00
17/03/2009	25/08/2009	09/02/2010	18/08/2010	161	168	359	162	165	355	100,00	98,21	98,89	1	2	99,40	99,44
12/03/2009	25/09/2009	11/03/2010	23/09/2010	197	167	364	197	167	364	100,00	100,00	100,00	0	0	100,00	100,00

AE todos os graus	AE grau 3 e 4	outra patologia	med conc	freq med concom.	Dificuldade	tipo dificuldade	ResHPre	ResHPos	AltRespH	DatAltRespH	RespCPre	RespCPos	AltRespC	DatAltRespC
2.não hematológico	2.não hematológico	1.cardiovascular	1.sim	3.3cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
3.ambos	0.não	2.gastrointestinal	1.sim	4.4cp dia	1.sim	1. EA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	5.metab/endocrino	1.sim	3.3cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	1.Minima	0.não	1.sim	19/11/2009
1.hematológico	0.não	1.cardiovascular	1.sim	6.6cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
1.hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	1.sim	2. tomar glivec 400mg	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	1.cardiovascular	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
3.ambos	0.não	0.não	1.sim	1.1cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	0.não	1.sim	3.3cp dia	1.sim	1. EA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
3.ambos	0.não	1.cardiovascular	1.sim	8.8cp dia	1.sim	3.horário	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	3.RC Maior	4.Completa	1.sim	11/02/2010
1.hematológico	0.não	1.cardiovascular	1.sim	1.1cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	3.neurologica	1.sim	11.esporadicamente	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	2.RCMenor	0.não	1.sim	10/08/2010
2.não hematológico	0.não	1.cardiovascular	1.sim	3.3cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
1.hematológico	2.não hematológico	1.cardiovascular	1.sim	3.3cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
3.ambos	0.não	1.cardiovascular	1.sim	5.5cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
3.ambos	0.não	10.diversas	1.sim	6.6cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
1.hematológico	0.não	1.cardiovascular	0.não	2.2cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
1.hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	5.NA	5.Na	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	1.Minima	0.não	1.sim	04/03/2010
3.ambos	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	5.NA	5.Na	0.não	1.Na
0.não	2.não hematológico	5.metab/endocrino	1.sim	6.6cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	5.metab/endocrino	1.sim	3.3cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	2.RCMenor	0.não	1.sim	22/06/2010
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.sim
3.ambos	0.não	6.psiquiatica	1.sim	1.1cp dia	1.sim	5.glivec 600	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	1.sim	1.Na
3.ambos	0.não	0.não	0.não	0.NA	1.sim	3.horário	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.sim	1.1cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na

2.não hematológico	2.não hematológico	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	3.RCMaior	4.Completa	1.sim	20/04/2010
3.ambos	0.não	1.cardiovascular	1.sim	3.3cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	0.Não	4.Completa	1.sim	01/03/2010
2.não hematológico	0.não	1.cardiovascular	1.sim	2.2cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	5.metab/endocrino	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	2.não hematológico	10.diversas	1.sim	10.10cpdia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
1.não hematológico	0.não	1.cardiovascular	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	5.metab/endocrino	1.sim	1.1cp dia	0.não	0.NA	1.sim	0.não	1.sim	27/05/2010	0.Não	0.não	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	1.cardiovascular	1.sim	3.3cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	7.MI	1.sim	10.10cpdia	1.sim	6. lembrar de tomar	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	0.Não	4.Completa	1.sim	11/02/2010
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	3.neurologica	1.sim	2.2cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	1.cardiovascular	1.sim	2.2cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
1.hematológico	0.não	6.psiquiatria	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	3.RCMaior	0.não	1.sim	05/04/2010
2.não hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	1.sim	3.horário	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
1.hematológico	0.não	1.cardiovascular	1.sim	2.2cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	0.Não	0.não	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	2.RCMenor	1.RCMínima	0.não	1.Na
1.hematológico	1.hematológica	1.cardiovascular	1.sim	1.1cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	0.Não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	6.psiquiatria	1.sim	1.1cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
3.ambos	0.não	10.diversas	1.sim	8.8cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA								
3.ambos	0.não	0.não	0.não	0.NA	1.sim	3.horário	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	0.não	0.não	1.1cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
3.ambos	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	0.não	1.sim	29/07/2010	0.Não	0.não	0.não	1.Na
1.não hematológico	0.não	1.cardiovascular	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
3.ambos	0.não	1.cardiovascular	1.sim	1.1cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
1.não hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na

0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	0.Não	0.não	0.não	1.Na
1.hematológico	0.não	2.gastrointestinal	1.sim	3.3cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	1.cardiovascular	1.sim	1.1cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	0.Não	4.Completa	1.sim	14/07/2010
1.hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	2.não hematológico	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
1.hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	0.Não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	6.psiquiátrica	1.sim	1.1cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
3.ambos	0.não	8.ortopédica	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
3.ambos	0.não	0.não	1.sim	1.1cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	1.cardiovascular	1.sim	1.1cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	5.NA	5.NA	0.não	1.Na
1.hematológico	2.não hematológico	10.diversas	1.sim	4.4cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	5.NA	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	1.cardiovascular	1.sim	2.2cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
3.ambos	0.não	1.cardiovascular	1.sim	1.1cp dia	1.sim	2. tomar glivec 400mg	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	10.diversas	1.sim	9.9cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
3.ambos	0.não	1.cardiovascular	1.sim	1.1cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
3.ambos	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
1.hematológico	0.não	1.cardiovascular	1.sim	1.1cp dia	0.não	0.NA	0.não	0.não	0.não	1.NA	0.Não	0.não	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	2.RCMenor	1.sim	11/08/2010
0.não	0.não	5.metab/endocrino	1.sim	3.3cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	5.metab/endocrino	1.sim	6.6cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	5.metab/endocrino	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
3.ambos	1.hematológica	2.gastrointestinal	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
3.ambos	0.não	1.cardiovascular	1.sim	1.1cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
3.ambos	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
1.hematológico	1.hematológica	1.cardiovascular	1.sim	1.1cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
1.hematológico	1.hematológica	3.neurologica	0.não	0.NA	0.não	0.NA	0.não	1.sim	1.sim	09/09/2009	0.Não	3.RCMaior	1.sim	29/07/2010
2.não hematológico	0.não	1.cardiovascular	1.sim	1.1cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	6.psiquiátrica	1.sim	2.2cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	3.RCMaior	3.RCMaior	0.não	1.Na

1.hematológico	0.não	6.psiquiátrica	1.sim	1.1cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	5.NA	5.Na	0.não	1.Na
2.não hematológico	2.não hematológico	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	1.cardiovascular	1.sim	1.1cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	0.Não	5.Na	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	10.diversas	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
3.ambos	2.não hematológico	1.cardiovascular	1.sim	5.5cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	5.metab/endocrino	1.sim	1.1cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
1.hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	1.sim	3.horário	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	0.Não	2.RCMenor	1.sim	03/05/2010
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	1.cardiovascular	1.sim	2.2cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	2.não hematológico	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
1.hematológico	2.não hematológico	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	3.neurologica	1.sim	1.1cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	0.não	0.não	0.não	1.NA	0.Não	0.não	0.não	1.Na
3.ambos	0.não	6.psiquiátrica	1.sim	2.2cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	1.sim	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	5.metab/endocrino	1.sim	1.1cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
1.hematológico	0.não	6.psiquiátrica	1.sim	1.1cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	0.Não	4.Completa	1.sim	11/02/2010
2.não hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	1.sim	3.horário	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
1.hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	0.não	1.sim	04/03/2010	0.Não	0.não	0.não	1.Na
3.ambos	0.não	1.cardiovascular	1.sim	9.9cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	0.Não	0.não	0.não	1.Na
0.não	1.hematológica	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	4.Completa	4.Completa	0.não	1.Na
2.não hematológico	0.não	1.cardiovascular	1.sim	3.3cp dia	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	0.Não	4.Completa	1.sim	09/04/2010
0.não	0.não	0.não	0.não	0.NA	0.não	0.NA	1.sim	1.sim	0.não	1.NA	0.Não	0.não	0.não	1.Na

RespMPre	RespMPós	AltRespM	DataAltRespM
2.RMC	2.RMC	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
2.RMC	1.RMM	1.sim	09/09/2010
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	1.RMM	1.sim	15/10/2009
2.RMC	1.RMM	1.sim	29/07/2010
2.RMC	1.RMM	1.sim	30/06/2010
2.RMC	2.RMC	0.não	1.Na
2.RMC	1.RMM	1.sim	16/03/2011
1.RMM	1.RMM	0.não	1.Na
0.não	1.RMM	1.sim	17/03/2010
1.RMM	1.RMM	0.não	1.Na
2.RMC	1.RMM	1.sim	12/05/2010
0.não	1.RMM	1.sim	29/08/2010
0.não	0.não	0.não	1.Na
2.RMC	2.RMC	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	1.RMM	1.sim	24/09/2009
1.RMM	1.RMM	1.sim	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
2.RMC	1.RMM	1.sim	15/12/2010
1.RMM	1.RMM	0.não	1.Na
2.RMC	2.RMC	0.não	1.Na
1.RMM	1.RMM	0.não	1.Na
1.RMM	1.RMM	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
1.RMM	1.RMM	0.não	1.Na
3.NA	3.NA	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
2.RMC	2.RMC	0.não	1.Na
0.não	1.RMM	1.sim	19/11/2009

0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
1.RMM	3.NA	0.não	1.Na
2.RMC	2.RMC	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	1.RMM	1.sim	06/10/2009
1.RMM	1.RMM	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
2.RMC	1.RMM	0.não	1.Na
1.RMM	1.RMM	0.não	1.Na
2.RMC	1.RMM	1.sim	06/10/2009
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	1.RMM	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	1.RMM	1.sim	12/05/2010
0.não	1.RMM	1.sim	01/12/2010
0.não	1.RMM	1.sim	28/04/2010
2.RMC	2.RMC	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
2.RMC	1.RMM	1.sim	15/10/2009
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na

0.não	0.não	0.não	1.Na
2.RMC	1.RMM	1.sim	11/08/2010
2.RMC	2.RMC	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
2.RMC	1.RMM	1.sim	24/03/2010
0.não	1.RMM	1.sim	25/02/210
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	1.RMM	1.sim	25/02/2010
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
2.RMC	3.NA	0.não	1.Na
0.não	1.RMM	1.sim	28/07/2010
3.NA	3.NA	0.não	1.Na
0.não	1.RMM	1.sim	26/112009
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	1.RMM	1.sim	06/05/2010
2.RMC	2.RMC	0.não	1.Na
2.RMC	2.RMC	0.não	1.Na
2.RMC	1.RMM	1.sim	19/03/2010
0.não	1.RMM	1.sim	23/06/2010
2.RMC	1.RMM	1.sim	16/04/2010
2.RMC	1.RMM	1.sim	14/01/2010
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
2.RMC	2.RMC	0.não	1.Na
2.RMC	1.RMM	1.sim	07/01/2010
0.não	1.RMM	1.sim	27/05/2010
0.não	0.não	0.não	1.Na
1.RMM	1.RMM	0.não	1.Na
2.RMC	1.RMM	1.sim	14/01/2010
1.RMM	1.RMM	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	1.RMM	1.sim	21/10/2010
0.não	0.não	0.não	1.Na

2.RMC	2.RMC	0.não	1.Na
2.RMC	2.RMC	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
2.RMC	2.RMC	0.não	1.Na
2.RMC	3.NA	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	
2.RMC	1.RMM	1.sim	07/01/2010
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	1.RMM	1.sim	26/05/2009
0.não	0.não	0.não	1.Na
1.RMM	0.não	1.sim	25/11/2009
0.não	1.RMM	1.sim	08/07/2010
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	1.RMM	1.sim	12/11/2010
0.não	0.não	0.não	1.Na
2.RMC	1.RMM	1.sim	10/02/2010
2.RMC	2.RMC	0.não	1.Na
2.RMC	2.RMC	0.não	1.Na
1.RMM	1.RMM	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	1.RMM	1.sim	01/07/2010
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na
0.não	0.não	0.não	1.Na