

**UNIVERSIDADE VILA VELHA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E ADESÃO AO  
TRATAMENTO DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA COM  
INIBIDORES DE TIROSINA KINASE**

**SILMARA MENDES MARTINS MOULIN**

**VILA VELHA**  
**MAIO / 2016**

**UNIVERSIDADE VILA VELHA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E ADESÃO AO  
TRATAMENTO DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA COM  
INIBIDORES DE TIROSINA KINASE**

Dissertação apresentada a Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

**SILMARA MENDES MARTINS MOULIN**

**VILA VELHA**  
**MAIO / 2016**

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

M717a      Moulin, Silmara Mendes Martins.  
                Avaliação da qualidade de vida e adesão ao tratamento de  
                leucemia mielóide crônica com inibidores de tirosina kinase. /  
                Silmara Mendes Martins Moulin. – 2016.  
                75 f.: il.

                Orientador: Carlos Eduardo Tadokoro.  
                Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) –  
                Universidade Vila Velha, 2016.  
                Inclui bibliografias.

                1. Farmacologia terapêutica. 2. Leucemia mielóide crônica.  
                I. Tadokoro, Carlos Eduardo. II. Universidade Vila Velha.  
                III. Título.

CDD 615

**SILMARA MENDES MARTINS MOULIN**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E ADESÃO AO  
TRATAMENTO DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA COM  
INIBIDORES DE TIROSINA KINASE**

Dissertação apresentada a Universidade  
Vila Velha, como pré-requisito do  
Programa de Pós-graduação em Ciências  
Farmacêuticas, para a obtenção do grau  
de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 16 de Maio de 2016,

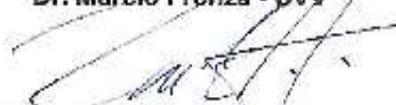
Banca Examinadora:



**Dra. Betânia Souza Monteiro – UVV**



**Dr. Marcio Fronza - UVV**



**Dr. Carlos Eduardo Tadokoro - UVV**

**(Orientador)**

## Dedicatória

Ao meu marido, **Felipe Bittencourt Moulin**, companheiro de todas as horas, que esteve comigo em todas as etapas, nas horas difíceis, sempre me apoiando e sendo meu porto seguro. Exemplo de amor e companheirismo.

Aos meus pais, **Simone** e **Sirval**, pelo exemplo de perseverança, incentivo e apoio que sempre me deram em prosseguir os estudos. Pela confiança na minha capacidade de chegar até o mestrado.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus** por me proporcionar esta vitória em minha vida, não foi fácil, obrigada Senhor.

Ao meu orientador professor **Doutor Carlos Eduardo Tadokoro**, por toda ajuda no mestrado, pela atenção, por ser um professor dedicado a todos os alunos, por sua competência profissional. Obrigada por toda paciência comigo durante o projeto, por toda sua sabedoria que sempre utilizou para me ajudar na dissertação do mestrado. Sou extremamente grata.

Ao **Doutor Frederico Eutrópio** pela ajuda nas análises, atenção e paciência.

Ao meu **marido**, por ter me tranquilizado nos meus momentos de estresse, e que soube entender a minha ausência em vários momentos que dediquei exclusivamente para a tese do mestrado.

Aos meus **pais**, por sempre me apoiaram a lutar pelos meus objetivos e sonhos.

A toda a minha **família** pelas orações.

A todo o **Setor de Oncologia**.

Ao **Hospital Evangélico de Vila Velha** pelo apoio à pesquisa.

As farmacêuticas **Naiara Emerick** e **Fabiana de Oliveira Oliveira** pelo incentivo e amizade.

Aos **pacientes** do Setor de Oncologia do HEVV que participaram da pesquisa, por toda a atenção e disposição e ânimo em colaborar com o estudo, compartilhando experiências e contribuindo para o meu crescimento profissional e pessoal.

À Universidade de Vila Velha.

À CAPES pela taxa PROSUP.

*“A sabedoria é simples e discreta,  
pois se encontra em sintonia. Mas  
este é apenas o seu lado externo, a  
sua aparência. Em seu interior é  
profunda”.*

**Bert Hellinger**

# ÍNDICE

INTRODUÇÃO .....	1
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	3
2.1 JUSTIFICATIVA .....	3
2.2 LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA.....	4
2.2.1DEFINIÇÃO.....	4
2.2.2 FASES DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA.....	5
2.2.3TRATAMENTO-INIBIDORESDE TIROSINA KINASE.....	5
2.2.4 IMATINIBE.....	8
2.2.5 DASATINIBE.....	10
2.2.6 NILOTINIBE.....	11
2.2.7 AVALIAÇÃO DAS RESPOSTAS NO TRATAMENTO COM TKI.....	13
2.2.8 MONITORAMENTO DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA.....	16
3 OBJETIVOS .....	18
3.1 OBJETIVOS GERAIS .....	18
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
4 MÉTODOS .....	19
4.1 APROVAÇÃO DO ESTUDO.....	19
4.2 LOCAL DO ESTUDO.....	19
4.3 LOGÍSTICA DE DISPENSAÇÃO.....	20
4.4 ELABORAÇÃO DO QUESTIONÁRIO.....	21
4.4.1 QUESTIONÁRIO DA QUALIDADE DE VIDA.....	21
4.4.2 QUESTIONÁRIO DA ADESÃO.....	21
4.5 CRITÉRIOS NA ELABORAÇÃO DOS GRUPOS ESTUDADOS.....	21
4.6 PARÂMETROS CLÍNICOS/LABORATORIAIS AVALIADOS PARA MONITORAMENTO DA ADESÃO AO TRATAMENTO E EFICÁCIA DOS TRATAMENTOS.....	22
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	22
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	24
6 CONCLUSÕES.....	36
7 REFERÊNCIAS .....	38

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ABL:** Leucemia murina de Abelson

**ACA:** Aberrações citogenética adicionais

**AP:** Fase acalorada

**APAC:** Autorização de procedimentos de alta complexidade

**ATP:** Adenosina trifosfato

**BCR:** *breakpoint cluster region*

**CONEP:** Comissão Nacional de ética na pesquisa, do Conselho Nacional de Saúde

**CP:** Fase crônica

**DNA:** ácido desoxirribonucleico

**ELN:** leucemia net Europeia

**FISH:** Hibridização in situ por fluorescência

**GIST:** tumor estromal gastrointestinal

**Hb:** Hemoglobina

**HEVV:** Hospital Evangélico de Vila Velha

**IFN-alfa:** alfa- Interferona

**KD:** domínio kinase

**LLA:** Leucemia Linfocítica Aguda

**LMC:** Leucemia Mielóide Crônica

**MCgR:** Resposta citogenética maior

**MI:** Mesilato de Imatinibe

**MS:** Ministério da Saúde

**NCCN:** National Comprehensive Net Work

**OMS:** Organização Mundial de Saúde

**PCR:** reação de cadeia de polimerase

**Ph:** Philadélphia

**Ph+:** Cromossomo Philadélphia positivo

**PRM:** problema relacionado a medicamento

**RAM:** Reação adversa a medicamentos

**RCC:** Resposta citogenética completa

**RCC:** Resposta citogenética completa

**RCGM:** Resposta Citogenética Maior

**RCMenor:** Resposta citogenética menor

**RCMínima:** Resposta citogenética mínima

**RCP:** Resposta citogenética parcial

**RHC:** Resposta Hematológica Completa

**RMC:** Resposta Molecular Completa

**RMM:** Resposta Molecular Maior

**RNA<sub>m</sub>:** ácido ribonucleico mensageiro

**RQ-PCR:** Reação da cadeia da polimerase em tempo real quantitativo

**SI:** Escala Internacional

**SRM:** Sem resposta citogenética

**SUS:** Sistema Único de Saúde

**TCLE:** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**TK:** tirosina kinase

**TKI:** inibidores de tirosina kinase

**TMO:** transplante de medula óssea

**WHOQOL:** World Organization Quality of Life Instruments, Instrumento de avaliação de Qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estrutura do Imatinibe e mecanismo de ação .....	7
<b>Figura 2.</b> Adesão ao tratamento monitorada pela retirada de medicamento na farmácia do Hospital Evangélico Vila Velha.....	26
<b>Figura 3.</b> Média de pacientes com Leucemia Mielóide Crônica que relatam algum sintoma/incômodo, antes e depois do acompanhamento do farmacêutico.....	28
<b>Figura 4.</b> Dados hematológicos dos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) do Hospital Evangélico Vila Velha.....	30
<b>Figura 5.</b> Porcentagem de adesão ao tratamento de pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) do Hospital Evangélico Vila Velha.....	32
<b>Figura 6.</b> Porcentagem de potencial de adesão ao tratamento de pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) do Hospital Evangélico Vila Velha.....	33
<b>Figura 7.</b> Análise da qualidade de vida de pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) do Hospital Evangélico Vila Velha.....	34

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Recomendações para a determinação do diagnóstico e para avaliar e controlar a resposta molecular, hematológica e citogenética ao tratamento com inibidores de tirosina kinase.....	14
<b>Tabela 2.</b> Avaliação das respostas.....	15
<b>Tabela 3.</b> Definição da resposta à terapia de primeira linha com TKI (Imatinibe, Nilotinibe e Dasatinibe).....	15
<b>Tabela 4.</b> Quantidade de pacientes que fez retirada de TKI na farmácia do Hospital Evangélico de Vila Velha (HEVV).....	25
<b>Tabela 5.</b> Evolução da Remissão Molecular dos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) do Hospital Evangélico de Vila Velha (HEVV).....	26
<b>Tabela 6.</b> Sintomas e incômodos relatados pelos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) do Hospital Evangélico Vila Velha (HEVV).....	28
<b>Tabela 7.</b> Hemograma dos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) do Hospital Evangélico Vila Velha (HEVV).....	29
<b>Tabela 8.</b> Adesão ao tratamento pelos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) do Hospital Evangélico Vila Velha (HEVV).....	31
<b>Tabela 9.</b> Potencial de comprometimento da adesão ao tratamento pelos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) do Hospital Evangélico Vila Velha (HEVV).....	32
<b>Tabela 10.</b> Análise da qualidade de vida dos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) do Hospital Evangélico Vila Velha (HEVV).....	34

## RESUMO

MOULIN, Silmara Mendes Martins, Universidade Vila Velha - ES, Maio de 2016.  
**Avaliação da qualidade de vida e adesão ao tratamento de Leucemia Mielóide Crônica com inibidores de tirosina kinase.** Orientador: Carlos Eduardo Tadokoro.

A leucemia mielóide crônica (LMC) é um câncer mieloproliferativa clonal, responsável por 15 a 20% das leucemias, com uma incidência de um a dois casos/100.000 habitantes. No Brasil, a estimativa de incidência das leucemias é de 6 casos/100.000 homens e 4,28 casos/100.000 mulheres. É caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph) e há três medicamentos que é utilizado para o tratamento Inibidores de Tirosina Kinase (TKI) no Brasil disponibilizados para tratamento dos pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) pelo Ministério da Saúde: Imatinibe, Nilotinibe e Dasatinibe. Em nosso estudo foram realizados dois questionários: um para avaliar a adesão e outro para avaliar a qualidade de vida. Os pacientes estudados foram diagnosticados com LMC no Hospital Evangélico de Vila Velha (HEVV) e em nosso estudo os indivíduos acompanhados pelo farmacêutico foram 23 pacientes e 13 pacientes eram do grupo controle, que não tiveram acompanhamento farmacêutico, num total de 36 pacientes. A adesão ao tratamento foi significativamente maior após o acompanhamento; ou seja, a partir do início do acompanhamento pelo farmacêutico, o paciente tem uma maior adesão ao tratamento ( $p= 0.0135$ ). Também foi analisada a qualidade de vida dos pacientes com LMC e verificou-se que estes tiveram menores incômodos/queixas com o tratamento, colaborando para a adesão. Deste modo, concluímos que o acompanhamento do farmacêutico clínico é de suma importância para que se obtenham resultados clínicos positivos e uma opção a ser explorada pelo SUS na melhoria do atendimento da população.

**Palavras-chave:** Câncer; acompanhamento; farmácia hospitalar; Intervenção farmacêutica; farmacêutico clínico.

## ABSTRACT

MOULIN, Silmara Mendes Martins. Universidade Vila Velha - ES, May of 2016. "Quality of life assessment and accession to treatment leukemia myeloid chronic with tyrosine kinase inhibitors." Advisor: Carlos Eduardo Tadokoro.

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative cancer, accounting for 15 to 20% of leukemias with an incidence of one to two cases/100.000 habitants. In Brazil, the estimated incidence of leukemias is 6 cases/100.000 men and 4.28 cases/100.000 women. CML is characterized by the presence of chromosome Philadelphia (Ph) and there are three drugs that is used for treatment are available in Brazil for the treatment of patients going to the public national health system (NHS) called "Sistema Único de Saúde" (SUS); these medications are Imatinib, Nilotinib, and Dasatinib. In our study we applied two questionnaires, one to assess adherence and another to assess the quality of life. All studied patients were diagnosed with CML in a local hospital in "Espírito Santo" State, the "Hospital Evangélico de Vila Velha" (HEVV), and in our study individuals accompanied by the pharmacist were 23 patients and 13 patients were in the control group, who did not have pharmaceutical follow-up, a total of 36 patients. Treatment adherence was significantly higher after their monitoring; in other words, from the beginning of pharmacist monitoring, patients had a better adherence to treatment ( $p = 0.0135$ ). It was also analyzed the quality of life of CML patients and we found they had lower discomfort/complaints during treatment, contributing to adherence. Thus, we conclude the accompanied of a clinical pharmacist is of high relevance in order to obtain positive clinical results, and an option to be exploited by the SUS in improving the population care.

**Keywords:** cancer; monitoring; hospital pharmacy; pharmaceutical intervention; clinical pharmacist.

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer é caracterizado por alterações genéticas que se acumulam progressivamente no DNA de uma célula normal (HANAHAN D AND WEINBERG RA, 2000), dando origem a um conjunto de células anormal com crescimento excessivo e desordenado em relação aos tecidos normais do organismo, que persiste proliferando mesmo quando cessa o estímulo que o originou (OLIVEIRA JDV *et al*, 2010).

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é um câncer mieloproliferativa clonal, responsável por 15 a 20% das leucemias, com uma incidência de 1 a 2 casos/100.000 habitantes. No Brasil, a estimativa de incidência das leucemias é de 6 casos/100.000 homens e 4,28/100.000 mulheres ( ASPINALL MB *et al*, 2002). É caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph) em células primordiais e suas descendentes. Essa anormalidade genética característica da LMC, o cromossomo Ph, resulta de uma translocação recíproca e equilibrada entre os braços longos dos cromossomos t(9;22)(q34;q11), gerando um gene híbrido BCR-ABL nos cromossomos. O gene híbrido produz uma proteína com atividade tirosina kinase elevada, essa enzima tirosina kinase participa do metabolismo celular, com a manutenção da mitose e resistência a apoptose, que é responsável pela patogênese da Leucemia Mielóide Crônica( BERNSTEN C *et al*, 2001).

A kinase translocada pode estimular a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que causa o dano ao DNA e induz desequilíbrio redox celular (SKORSKI T, 2008).

O Imatinibe tem sido confirmado como terapia de primeira linha para a LMC por apresentar respostas duradouras na maior parte dos pacientes, principalmente nos que se encontram em fase precoce da doença. Entretanto, podem ocorrer resistência ou intolerância ao Imatinibe. A resistência ao Imatinibe ocorre com muito mais freqüência em fases mais avançadas da doença, sendo a causa mais comum o desenvolvimento de mutações no sítio

BCR-ABL. Em face deste problema, novos inibidores de tirosina kinase têm sido desenvolvidos, com maior potência, diminuindo assim a chance de desenvolvimento de resistência ao tratamento. O Nilotinibe e o Dasatinibe são dois exemplos de inibidores de segunda geração de tirosina kinase. Ambos têm demonstrado excelentes resultados em pacientes que desenvolveram resistência ou são intolerantes ao Mesilato de Imatinibe (DELAMAIN MT AND CONCHON M, 2008).

Um fator muito importante para o sucesso do tratamento em pacientes com câncer é a adesão aos tratamentos e ingestão de medicamentos prescritos. Portanto, vários recursos são empregados para aumentar a adesão dos pacientes aos tratamentos, incluindo a aplicação de questionários de acompanhamento e ao final dos questionários são feitas orientações explicando de maneira simples o que é a doença, o que causa, orientações sobre posologia, cuidados a se tomar para diminuir os efeitos adversos a medicamentos, interação medicamentosa, dentre outros. A intervenção farmacêutica é muito importante no acompanhamento farmacoterapêutico, pois nessa etapa os farmacêuticos clínicos atuam dando orientação ao paciente, atuando junto à equipe multidisciplinar de saúde.

## **2.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1 JUSTIFICATIVA**

Os efeitos do tratamento medicamentoso, via oral, sobre a qualidade de vida dos pacientes com LMC, são pouco estudados. Portanto, é importante avaliar a qualidade de vida dos pacientes que fazem uso desses medicamentos orais para o tratamento de LMC. O farmacêutico que atua na Oncologia Clínica, através desses estudos, tem a possibilidade de monitorar os eventos que impactam o bem estar e a saúde dos pacientes, bem como intervir e sensibilizar os pacientes no uso dessas medicações, diminuindo os problemas relacionados aos medicamentos (PRMs) que podem advir. E, através do acompanhamento farmacoterapêutico, serão dadas as orientações ao paciente sobre o medicamento para tratar a LMC e também analisada a qualidade de vida dos mesmos.

No acompanhamento de pacientes com doenças oncológicas, também é importante a vigilância por parte do farmacêutico com relação à terapia medicamentosa, monitorizando e orientando quanto a reações adversas, adesão ao tratamento, bem como no aconselhamento e orientações com relação à doença. A adesão está relacionada ao comportamento do indivíduo frente as recomendações dadas. A não adesão do paciente ao tratamento oncológico pode gerar consequências como a não resolução da queixa do paciente, piora do quadro clínico, inefetividade da terapia e, em casos mais graves, levar ao óbito (CUNHA NP *et al*, 2009).

Muitos tratamentos oncológicos são disponibilizados para administração oral, sem perder sua eficácia desde que o paciente cumpra adequadamente a terapia. Muitas são as vantagens da terapia oral tanto para a equipe, diminuindo a necessidade do preparo e administração do medicamento, quanto para o paciente que tem mais liberdade sem a necessidade de consultas frequentes para o cumprimento do tratamento. Entretanto, a necessidade de acompanhamento pela equipe de assistência quanto à informação ao paciente sobre o tratamento, reações adversas, procedimentos adequados em caso de

suspensão do tratamento são de extrema importância para adequada adesão terapêutica.

Para a Organização Mundial de Saúde (OMS), a qualidade de vida é a percepção do indivíduo em relação a sua posição de vida, na contextualização cultural e valores nos quais o mesmo vive, em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações (BELASCO AGS AND SESSO RCC, 2006). Nessa definição inclui-se: a saúde física, o estado psicológico, os níveis de independência, o relacionamento social, as características ambientais e padrão espiritual (MACHADO SM, SAWADA NO, 2008).

## **2.2 LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA**

### **2.2.1 DEFINIÇÃO**

A LMC, é uma desordem mieloproliferativa e foi a primeira doença humana descoberta que está associado a uma anomalia cromossômica específica (NOWELL PC AND HUNGERFORD DA, 1960). Logo, pode-se dizer que a LMC é uma neoplasia mieloproliferativa dos progenitores hematopoiéticos pluripotentes transformados. O cromossomo Filadélfia (Ph), que resulta da translocação equilibrada  $t(9; 22)(q11; q34)$  que é a fundição do proto-oncogene ABL no cromossomo 9 e o gene BCR no cromossomo 22, gerando um gene híbrido BCR-ABL, que é a marca citogenética da doença. O transplante de medula óssea (TMO) é a única opção curativa, mas isso só é aplicável a pacientes jovens com doadores histocompatíveis e o TMO tem significativa morbidade e mortalidade

Para detecção de  $t(9; 22)$  é geralmente utilizando o cariótipo ou hibridação *in situ* fluorescente (FISH), ou por PCR em tempo real quantitativo (RQ-PCR), este ao nível do RNAm. A disponibilidade dessas técnicas é geralmente restrita a laboratórios especializados, em centros de referência e com pessoal bem treinado. Além disso, estas técnicas são demoradas e dependentes de cargas de trabalho específicas para cada laboratório: geralmente necessitam de, em média, 1-2 dias para o FISH e técnicas de PCR,

ou 1-2 semanas para cariotipagem (análise de cariótipo) (RECCHIA GA *et al*, 2015).

A LMC é uma doença mieloproliferativa proveniente de uma enzima tirosina-quinase constitutivamente ativa, a BCR-ABL, que causa uma desordem na regulação da proliferação das células malignas a partir da diferenciação e proliferação de células hematopoiéticas (ZHU X *et al*, 2015). Esse distúrbio neoplástico clonal de células estaminais hematopoiéticas é responsável por 15 a 20% dos novos casos diagnosticados de leucemia em adulto (HOCHHAUS A *et al*, 2002).

### 2.2.2. FASES DA LMC

O curso clínico da LMC é caracteristicamente trifásico; inicialmente o paciente encontra-se em uma fase crônica (CP) de duração variável, seguidos por progressão mais ou menos rápida através de uma fase acelerada (AP) podendo evoluir para a crise blástica (BC) (SAWYERS CL, 1999).

A expressão do gene BCR-ABL é suficiente para causar a LMC em fase crônica, enquanto a progressão da doença para AP ou BC dependem das mudanças genéticas adicionais (MELO JV, 1996).

Através da fusão BCR-ABL ocorre uma ativação de TK (tirosina quinase) desregulado que afeta várias vias de sinalização e resulta em uma reprogramação da linhagem tronco hematopoiéticas e células progenitoras iniciais, acometendo múltiplos aspectos da célula-tronco hematopoiéticas afetada, incluindo a proliferação, apoptose celular para sinalização e diferenciação celular (YOUNG J L, 1991). A resultante oncogene BCR-ABL leva ao aumento da proliferação e sobrevivência das células leucêmicas. A oncoproteína de BCR-ABL desencadeia clones hematopoiéticos aberrantes e impulsiona a progressão da doença de CP para o fenótipo totalmente transformado de BC (CALABRETTA B AND PERROTTI D, 2004).

### 2.2.3. TRATAMENTO- INIBIDORES DE TIROSINA KINASE

A hidroxiuréia tem controle na mieloproliferação mas não na progressão

natural da doença. Embora o alfa-interferona (IFN- $\alpha$ ) prolongue a sobrevida, este apresenta uma baixa taxa de resposta citogenética e intolerância medicamentosa (KWAN TK *et al*, 2009). A interação entre a oncoproteína BCR-ABL com moléculas de ATP é essencial para a proliferação e crescimento canceroso (HIMANSU K *et al*, 2015).

Os inibidores de tirosina kinase (TKI) revolucionaram o tratamento da LMC, melhorando drasticamente o prognóstico dos pacientes tratados (KANTARJIAN H *et al*, 2010). O Imatinibe foi o primeiro medicamento aprovado para o tratamento da doença, e foi originalmente usado como o tratamento de escolha/terapia padrão, com uma taxa de sobrevivência de 5 anos (ZHU X *et al*, 2015).

No Brasil, o Imatinibe é utilizado como primeira linha de TKI. A segunda linha de TKI é escolhida com base em fatores clínicos, quando o BCR-ABL está em estado de mutação, resistência ou intolerância. O Dasatinibe foi aprovado em 2008 e o Nilotinibe foi aprovado em 2009 no Brasil, antes de 2008, esses medicamentos estavam disponíveis apenas para ensaios clínicos (RIBEIRO BF *et al*, 2015).

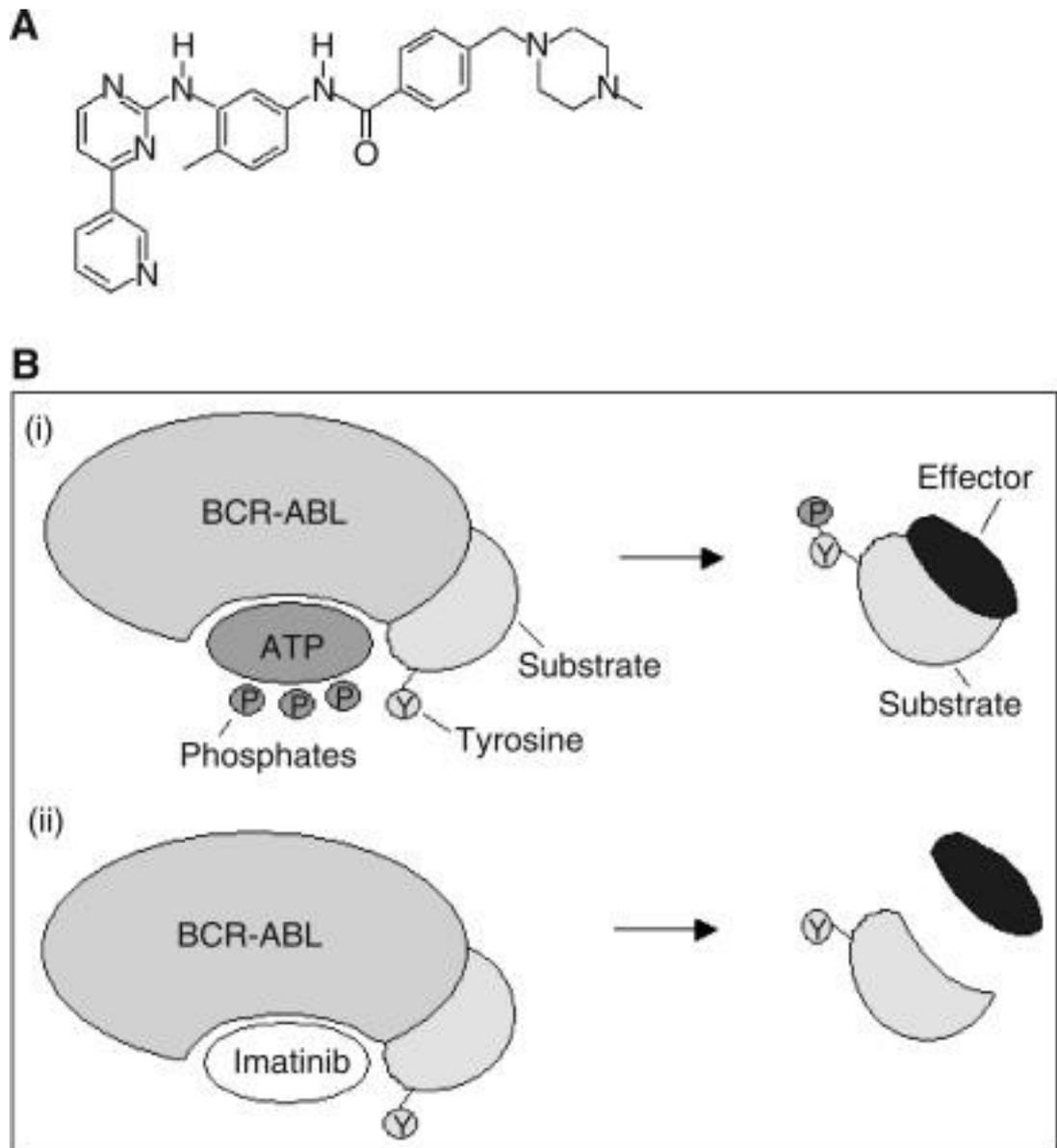


Figura 1. (a) Estrutura do Imatinibe e (b) modo de ação do Imatinibe.

(A) Molecular structure of imatinib. (B) Mode of action of imatinib. (i) ATP binds to BCR/ABL and phosphorylates a tyrosine (Y) residue of the substrate. The substrate can then bind to an effector molecule triggering the cellular response. (ii) Imatinib binds to BCR/ABL blocking the binding of ATP, thus the substrate tyrosine molecule is not phosphorylated and cannot in turn bind and activate the effector molecule.

(PATERSON SC, *et al*, 2003).

#### 2.2.4. IMATINIBE

Mesilato de Imatinibe é um inibidor da tirosina kinase mais eficaz do que o IFN- $\alpha$  é mais seguro do que o transplante de células-tronco alogênico para controlar a LMC, que é a única opção curativa da LMC (DEININGER M, *et al*, 2005). Após 5 anos, há melhores taxas de resposta hematológica completa (RHC), resposta citogenética completa (RCC), e de sobrevida global (97%, 87% e 89%, respectivamente), que são mais elevadas do que qualquer das terapias convencionais para LMC (DRUKER BJ *et al*, 2006).

Além de ser o TKI de primeira geração para LMC, o Imatinibe também é utilizado como TKI de primeira geração em outros tipos de câncer, incluindo leucemia linfoblástica aguda (LLA) e o tumor estromal gastrointestinal (GIST) (SYNOWIEC E *et al*, 2015). Ele inibe a atividade da BCR-ABL tirosina kinase, uma característica da LMC, por bloqueio da ligação do seu co-fator e induzindo apoptose em células de LMC. Apesar do sucesso terapêutico de Imatinibe, a sua resistência tornou-se um problema emergente, que foi resolvido apenas parcialmente pela segunda e terceira geração de TKI (JABBOUR E *et al*, 2015). Contudo, o Imatinibe ainda é o tratamento de escolha para LMC (MONGE KS *et al*, 2015).

Os mecanismos que contribuem para a resistência ao Imatinibe são heterogêneos, que podem ser BCR-ABL dependentes, tais como a mutação pontual do domínio Kinase (KD) da ABL, ou BCR-ABL independentes, tais como a ativação de kinases alternativas e mudanças no influxo ou efluxo de drogas. Desses mecanismos, o ponto de mutação BCR-ABL, a KD é a mais comum (KWAN TK *et al*, 2009).

A resistência ao Imatinibe pode ser classificada em primária, destacada por mutações no gene BCR-ABL, e secundária ou adquirida, após tratamento com Imatinibe. Vários mecanismos associados com o gene BCR-ABL podem ser utilizados para destacar a resistência primária ao Imatinibe, incluindo a amplificação de BCR-ABL, suas mutações e modificações epigenéticas, bem como a interferência com a BCR-ABL de sinalização (BALABANOV S *et al*,

2014). No entanto, as vias que conduzem detalhadamente a resistência do Imatinibe não são conhecidas com precisão (SYNOWIEC E *et al*, 2015).

Tal estresse oxidativo endógeno pode promover uma maior susceptibilidade ao estresse oxidativo exógeno induzido por fatores ambientais, incluindo a luz UV. Portanto, BCR-ABL pode induzir danos no DNA, que contribuem para a instabilidade do genoma. A instabilidade genômica induzida pelo BCR-ABL pode estar associada não só com o fenótipo do câncer de células BCR-ABL+, mas também com a resistência ao Imatinibe (KOPTYRA M *et al*, 2006). Instabilidade genômica é determinada principalmente pela resposta celular aos danos no DNA, em que a reparação do DNA desempenha um papel fundamental. Como BCR-ABL contém resíduos de cisteína redox-sensíveis, ROS exógeno pode alterar a estrutura desta proteína, que conduz a alterações na sua interação com moléculas pequenas, resultando eventualmente em resistência ao Imatinibe (SYNOWIEC E *et al*, 2015).

Embora a introdução do Imatinibe para o tratamento de pacientes Ph positivo seja um avanço sem precedentes no campo da oncologia, os dados de acompanhamento de 5 anos a partir do estudo randomizado Internacional de Interferon e STI571 (IRIS) mostram que aproximadamente 15% a 17% dos pacientes se tornam resistentes ao Imatinibe em algum momento durante o tratamento (HUGHES T *et al*, 2009). Resistência ao Imatinibe é mais elevada em fases mais avançadas da LMC do que na CP (LAHAYE T *et al*, 2005). Embora o mecanismo de resistência clínica ao Imatinibe em LMC sejam amplamente variado, a causa mais comum são mutações pontuais no domínio quinase em BCR-ABL. A ligação de Imatinibe para estes mutantes de BCR-ABL é muitas vezes prejudicada, o que conduz a perda de resposta (HUGHES T *et al*, 2009).

Até 2008, cerca de 100 mutações têm sido descobertas no interior do gene BCR-ABL, que foram detectadas durante a progressão da doença ou resistência ao Imatinibe (ERNST T *et al*, 2008). Embora a resistência clínica ao Imatinibe pode ser atribuída, na maioria dos casos, à presença de mutações (isto é, proliferação contínua pelo clone mutante para tornar-se o clone

dominante), a detecção de mutações usando métodos de alta sensibilidade por si só não necessariamente prevê a resistência futura do Imatinibe (SHERBENOU DW *et al*, 2007).

Apesar das elevadas taxas de resposta citogenética e hematológica, e doença refratária, as resistências primária e secundária foram observadas numa proporção de pacientes em monoterapia com Imatinibe. Estudos clínicos demonstraram respostas duradouras em pacientes em CP, enquanto a maioria dos pacientes que respondem em BC apresentam uma recaída na terapia (TALPAZ M *et al*, 2002).

As mutações BCR-ABL pré-existentes podem ser detectadas num número substancial de doentes em CP, por PCR específico ao alelo, translocado em DNA isolado de células CD34+ (KANTARJIAN H and CORTES J, 2008). Estas mutações estão associadas com resistência ao Imatinibe se afetarem a ligação da droga direta ou indiretamente (IQBAL Z, *et al*, 2013).

Instabilidade genômica e aneuploidia são marcas registradas da LMC (O'DWYER ME *et al*, 2002), progredindo com mutações BCR-ABL que codificam para resistência ao TKI e/ou desenvolvimento de aberrações citogenéticas adicionais (ACA), além de o cromossoma Ph (ou seja, evolução clonal) (BOLTON-GILLESPIE E *et al*, 2013). Cerca de 35% dos pacientes na CP desenvolvem resistência ou intolerância ao Imatinibe e apresentam freqüentemente evolução clonal (SCHNITTGER S *et al*, 2010), enquanto aproximadamente 10-12% dos pacientes com LMC em CP e com ACA no momento do diagnóstico desenvolvem resistência, e esta proporção de pacientes resistentes sobe para aproximadamente 30% e 80% em pacientes em AP e BC, respectivamente (CORTES J and O'DWYER ME, 2004).

#### 2.2.5. DASATINIBE

Recentemente foi demonstrado que o Dasatinibe é mais eficaz do que o Imatinibe como tratamento para a CP de LMC. Portanto, o Dasatinibe, uma segunda geração de TKI, é usado como tratamento para os pacientes

intolerantes ou resistentes ao TKI de primeira geração. Esta superioridade sobre o Imatinibe foi também demonstrada por outro TKI de segunda geração chamado Nilotinibe (THEO DK *et al*, 2010).

O Dasatinibe tem a capacidade de aderir à forma inativa (semelhante ao Imatinibe), bem como a forma ativa da tirosina kinase do BCR / ABL(O'HARE T *et al*, 2007). Isto se traduz numa mais potente e eficaz inibição da tirosina kinase em comparação com o Imatinibe (KIM TD *et al*, 2008), e isto também explica porque o Dasatinibe é eficaz contra certos tipos de LMC que são resistentes ao Imatinibe ( WEISBERG E *et al*, 2005). Os efeitos secundários mais frequentes em pacientes tratados com Dasatinibe são os seguintes: dores de cabeça (34%), diarreia (30%), fadiga (28%), exantema (22%), náusea (19%), derrame pleural (19%), e edema periférico (18%). Além disso, mielossupressão reversível é um dos efeitos secundários mais graves e importantes associadas a esta droga (REDAELLI S *et al*, 2009; VON BUBNOFF N *et al*, 2006; JOHANSSON B *et al*, 2002).

Estudos clínicos de Fase I e Fase II demonstram que o uso de Dasatinibe é seguro em doentes com LMC. No entanto, os efeitos secundários oftalmológicos do Dasatinibe, de acordo com estudos publicados até à data, são praticamente inexistentes ou triviais. Edema periorbital secundário à retenção de fluidos tem sido relatada, embora em menor grau do que a produzida pelo Imatinibe ( MONGE KS *et al*, 2015).

#### 2.2.6. NILOTINIBE

O Nilotinibe é um derivado de Imatinibe com maior potência e especificidade contra a atividade de tirosina kinase de BCR-ABL (WEISBERG E *et al*, 2005); ele é uma segunda geração de TKI que foi aprovado para o tratamento de primeira linha de CP da LMC, com base nos resultados de um estudo prospectivo, randomizado, de Nilotinibe vs. Imatinibe (SAGLIO G *et al*, 2010). Em um estudo a longo prazo (6 anos), demonstrou-se que o tratamento com Nilotinibe, 400 mg duas vezes ao dia, como tratamento de primeira linha em 73 pacientes com LMC em CP, a sobrevida livre de progressão foi de 96%,

com um óbito após a progressão para a AP seguida de BC.(GUGLIOTTA G *et al*, 2015). Neste mesmo estudo, 75% dos pacientes ainda estavam em uso de Nilotinibe após 6 anos. A incidência cumulativa de Resposta Molecular Maior (RMM) foi de 98%; apenas um paciente teve uma perda confirmada de RMM. A incidência cumulativa de RMM foi de 76% e RMM estável ( $\geq 2$  anos) ocorreu em 34% desses pacientes. Eventos adversos cardiovasculares, principalmente devido à trombose arterial, ocorreram em 11/73 pacientes (15%), após 24 a 76 meses de terapia. Eles foram mais freqüentes em pacientes idosos e em pessoas com fatores de risco cardiovascular de base. Nada foi fatal, embora tenha havido uma morbidade relevante. Portanto, o Nilotinibe tem alta eficácia, porém também desencadeia efeitos cardiovasculares .(GUGLIOTTA G *et al*, 2015).

Um estudo randomizado de fase III mostrou que em recém-diagnosticados com LMC, o Nilotinibe (dose de 300 mg a 400 mg, duas vezes ao dia) induziu respostas moleculares mais profundas do que o Imatinibe(400mg uma vez ao dia) (SAGLIO G *et al*, 2010).

A última atualização do ENESTnd, com até 5 anos de seguimento, confirmou as elevadas taxas de RMM, com sobrevida um pouco melhor e livre de progressão (SLP), e não houve diferença na sobrevida global (SG), em comparação com o Imatinibe (KANTARJIAN HM *et al*, 2011; LARSON RA *et al*, 2012).

O Nilotinibe (Tasigna) e Dasatinibe (Sprycel) são os TKI de segunda geração aprovados pela “*Food and Drug Administration*” dos EUA para o tratamento de pacientes resistentes ou intolerantes ao Imatinibe. Entretanto, apenas o Dasatinibe é aprovado para o tratamento da doença em BC. O Nilotinibe é 30 vezes mais potente do que Imatinibe, enquanto o Dasatinibe é 300 vezes mais potente (GOLDMAN JM, 2007). O Dasatinibe se difere do Imatinibe e Nilotinibe porque pode se ligar a ambas as conformações ativas e inativas do BCR-ABL (KWAN TK *et al*, 2009). Em estudos *in vitro*, a maioria dos mutantes KD mostram diferentes sensibilidades ao Nilotinibe e Dasatinibe exceto para a mutação T315I, que é altamente resistente a ambos TKIs

(Dasatinibe e Nilotinibe) (O'HARE T *et al*, 2005). Portanto, quando LMC não responde à terapia TKI, uma análise mutacional pode ajudar a orientar a decisão de mudar para agentes TKI alternativos (KWAN TK *et al*, 2009).

Muitos pacientes não conseguem tolerar o tratamento padrão, com doses de Dasatinibe (100 mg/dia) e Nilotinibe (800 mg/dia). A toxicidade hematológica, retenção de líquidos, e erupção cutânea estavam entre efeitos colaterais mais comuns que levam a redução da dose ou a interrupção da terapia (KWAN TK *et al*, 2009).

#### 2.2.7. AVALIAÇÃO DAS RESPOSTAS: MOLECULAR, HEMATOLÓGICA E CITOGENÉTICA, NO TRATAMENTO COM TKI

A resposta hematológica completa (RHC) é definida como uma contagem de glóbulos brancos menor que 10.000/ml, uma contagem de plaquetas inferior a 450.000/mL, uma contagem de basófilos menor que 5%, uma ausência de granulócitos imaturos no sangue periférico, e ausência de aumento do baço. Uma resposta citogenética maior (MCgR) é definida como  $\leq 35\%$  Ph + de 20 metáfases de medula examinadas via citogenética convencional, ou  $\leq 35\%$  Ph + 300 núcleos de células em interfase examinados com fluorescência de hibridização *insitu* usando amostras de sangue periférico ou medula óssea. A resposta citogenética completa é definida como 0% Ph + metáfase ou núcleos interfásicos. Uma RMM é definida como  $\leq 0.1\%$  de BCR-ABL/ABL avaliada por PCR quantitativo em tempo real (RQ-PCR), na escala internacional (BCR-ABLIS). Uma resposta molecular completa (RMC) é definida como um nível indetectável de BCR-ABL por RQ-PCR. Com Imatinibe, a resistência hematológica primária foi definida como um fracasso para alcançar (RHC) após 3 meses de tratamento. Resistência citogenética primária foi definida como uma incapacidade de chegar a MCgR após 18 meses. Perda de MCgR, perda de RHC, e progressão para AP ou BC é denominada resistência secundária ou adquirida (KWAN TK *et al*, 2009).

As tabelas 1, 2, e 3 resumizam os fatores necessários para considerarmos os diagnósticos citados acima.

**Tabela 1** .Recomendações para a determinação do diagnóstico e para avaliar e controlar a resposta molecular, hematológica e citogenética ao tratamento com inibidores de tirosina kinase

	<b>Linha de base (investigação diagnóstica)</b>	<b>Para avaliar a resposta</b>	<b>Para monitorizar a resposta e o tratamento</b>
O hemograma é diferencial	Sim	A cada 15 dias até que um RHC for alcançado	A cada 3 meses
Medula óssea, citologia	Sim	Não	Não
Medula óssea, cariótipo	Sim	Aos 3 e 6 meses, em seguida, a cada 6 meses, até que uma resposta citogenética completa for alcançada	A cada 12 meses, uma vez por resposta citogenética completa foi alcançada, apenas se a resposta molecular não pode ser assegurado
Sangue, I-FISH	Não	Não	Só se o cariótipo de metáfases de células de medula não pode ser realizada, e a resposta molecular não pode ser avaliado
Sangue, RT-PCR (qualitativa)	Sim	Não	Não
Sangue, RT-Q-PCR (quantitativo, BCR-ABL%)	Não	A cada 3 meses, até que foi alcançada uma resposta molecular maior	A cada 6 meses, uma vez que a RMM for alcançada
A análise mutacional	Apenas em AP ou BC	Não	Apenas em caso de falha

(Adaptado de BACCARANI M *et al*, 2012).

**Tabela 2. Avaliação de parâmetros: molecular, hematológico e citogenético**

<b>Resposta Hematológica Completa (RHC)</b>
Leucócitos < 10.000, sem presença de granulócitos imaturos, basófilos < 5%, contagem de plaquetas < 450.000, e baço não palpável
<b>Resposta citogenética completa (RCC)</b>
Ausência de metafases Ph + pela análise cromossômica de bandas
RCP, 1% -35% metafases Ph +
RCMenor, 36% -65% metafases Ph +
RCMínima, 66% -95% metafases Ph +
Sem RC, > 95% metafases Ph +
<b>Resposta molecular (RM)</b>
- RMM quando o nível de transcrição BCR-ABL é $\leq 0.1\%$ na Escala Internacional
- RMC quando a BCR-ABL é indetectável por RT-Q-PCR. O nível de transcrição pode ser inferior a 0,01% ou 0,0032%, 0,001% ou, dependendo da sensibilidade do ensaio.

(Adaptado de BACCARANI M *et al*, 2012).

**Tabela 3. Definição da resposta à terapia de primeira linha com TKI (Imatinibe, Nilotinibe e Dasatinibe)**

	<b>Ótimas</b>	<b>Atenção = acompanhar mais atentamente alguns pacientes podem se beneficiar de uma mudança de tratamento</b>	<b>Falha = mudar o tratamento</b>
3 meses	Ph + $\leq 95\%$ , ou BCR-ABL < 10%		Ph + > 95%, ou BCR-ABL > 10%

	<b>Ótimas continuar o tratamento</b>	<b>Atenção = acompanhar mais atentamente alguns pacientes podem se beneficiar de uma mudança de tratamento</b>	<b>Falha = mudar o tratamento</b>
6 meses	Ph + ≤35%, ou BCR-ABL <10%	Ph + 35% -65%	Ph + > 65%, ou BCR-ABL > 10%
12 meses	Ph + 0, ou BCR-ABL ≤1%		Ph + ≥1%, ou BCR-ABL > 1%
Qualquer momento		A perda da RMM	Perda de perda de RCC, RHC e mutações

(Adaptado de BACCARANI M *et al*, 2012).

### 2.2.8. MONITORIZAÇÃO DA LMC

Monitorização de reação ao tratamento é importante, de modo a identificar os pacientes com uma resposta sub-ótima ou a resistência à terapia de TKI. As atuais recomendações de monitoramento das respostas estão descritas nas diretrizes do “*National Comprehensive Cancer Network*” (NCCN) dos EUA, onde o RQ-PCR é realizado e seus resultados comparados com a Escala Internacional (SI): inicialmente, o RQ-PCR é realizado a cada 3 meses, para os pacientes que responderam ao tratamento; em seguida, de 3 meses para 3 anos em pacientes onde a CCyR foi alcançada, finalmente, a cada 3 a 6 meses, para pacientes que passaram da fase de CCyR. Avaliações citogenéticas da medula óssea são recomendadas: aos 3 e 6 meses, se o RQ-PCR não está disponível; em 12 meses, se a CCyR ou a RMM não foram alcançadas ;e em 18 meses, se o paciente não tinha anteriormente conseguido uma CCyR ou uma RMM aos 12 meses. A ELN recomenda a esses últimos pacientes um monitoramento frequente ( DI BELLA NJ *et al*, 2015).

Monitoramento molecular, como recomendado pelas diretrizes atuais acima citadas, também está associada com o aumento da adesão ao tratamento com TKI, que é essencial para manter as respostas hematológicas,

citogenética e respostas moleculares dentro da normalidade. Em estudos clínicos de pacientes tratados com Imatinibe, foi demonstrado que a não aderência contribui para o fracasso da terapia em atingir a RCC, a RMM, e a RMC (MARIN D *et al*, 2010; NOENS L *et al*, 2009).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVOS GERAIS**

- Avaliar a adesão aos medicamentos orais inibidores de tirosina kinase e a qualidade de vida de pacientes com LMC quando acompanhados pelo farmacêutico hospitalar.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Comparar e avaliar os resultados obtidos no perfil de adesão em pacientes que receberam intervenção farmacêutica aos pacientes em uso de terapia oral com inibidores de tirosina kinase sem intervenção farmacêutica.
- Avaliar a qualidade de vida dos pacientes oncológicos com LMC.
- Avaliar os efeitos adversos causados pelo tratamento oral na LMC.
- Descrever as mutações (translocações anômalas) que ocorrem na LMC dos pacientes estudados.

## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1. APROVAÇÃO DO ESTUDO**

O estudo foi iniciado após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa CEP/Universidade de Vila Velha (UVV), submetido a Plataforma Brasil, e aprovado com número CAAE 48233815.6.0000.5064, encontrando-se em consonância com a resolução 196/96 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP); os pacientes foram incluídos no estudo apenas após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). O trabalho de pesquisa foi autorizado pelo diretor geral da instituição hospitalar onde foi desenvolvida a pesquisa (APÊNDICE B).

### **4.2. LOCAL DO ESTUDO**

O presente estudo foi realizado em uma unidade ambulatorial de quimioterapia, situada em uma instituição hospitalar filantrópica, credenciada pelo SUS. Trata-se de uma Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) para pacientes adultos. Localizada em Vila Velha, porém atendendo também o sul da Bahia, pela proximidade dos estados. A instituição atende, inclusive, convênio de saúde, mas a maioria dos atendimentos é via SUS. No entanto, todos os pacientes em tratamento oral com TKI são pacientes do SUS.

A unidade tem a seguinte infraestrutura: 01 sala de faturamento de Autorização para Procedimento de Alta Complexidade (APAC), 01 farmácia com que armazena insumos e medicamentos oncológicos, 01 sala com capela de fluxo laminar para diluição dos anti-neoplásicos que fica na farmácia em sala restrita para farmacêuticos, 01 posto de enfermagem, 02 banheiros para pacientes (masculino e feminino) e 01 banheiro para cadeirantes, 01 sala de administração de antineoplásicos, 01 consultório de enfermagem. O horário de funcionamento da referida unidade é de 07 às 18 horas, de segunda à sexta-feira.

A equipe da unidade ambulatorial de quimioterapia é composta da seguinte forma: 02 farmacêuticas, 02 enfermeiras, 02 técnicos de enfermagem,

01 auxiliar administrativo, 01 faturista, 01 recepcionista, 01 auxiliar geral, 01 psicóloga, 01 assistente social, 01 nutricionista e 01 fonoaudióloga. A equipe médica realiza os atendimentos nos ambulatórios, centro cirúrgico, enfermarias e apartamentos.

#### 4.3. LOGÍSTICA DE DISPENSAÇÃO DO MEDICAMENTO

Os pacientes oncológicos que realizam o tratamento comparecem a unidade por agendamento prévio para retorno, para a aquisição do medicamento antineoplásico.

Mensalmente o paciente busca no setor de Oncologia a medicação em uso. Abre-se o atendimento, as farmacêuticas buscam o prontuário do paciente e analisam a prescrição, o paciente assina o termo de recebimento da medicação, dá-se a baixa da medicação na farmácia, e os pacientes são orientados a voltar no próximo mês. Os médicos deixam três prescrições prontas (pois a APAC tem validade de três meses) e quando analisamos a última prescrição, orienta-se o paciente e é agendado uma nova consulta para prosseguir e acompanhar o tratamento, a dispensação pe feita mensalmente.

Em tratamento com TKI para LMC existia, no momento do estudo, um total de 36 (trinta e seis) pacientes; o Imatinibe é dispensado em caixa de 30 comprimidos com 400mg/cada(um comprimido uma vez por dia); o Dasatinibe dispensado em caixa de 30 comprimidos com 100mg/cada(um comprimido uma vez por dia);o Nilotinibe é dispensado em caixa de 120 comprimidos com 200mg/cada, duas cápsulas de 200 mg duas vezes por dia (400 mg duas vezes por dia).

Os TKI (Mesilato de Imatinibe, Nilotinibe e Dasatinibe) são medicamentos de doação da Secretaria de Saúde. Mensalmente o hospital envia uma planilha com os pacientes ativos com APAC, e recebe a doação dos medicamentos, cujo valor desses medicamentos para os 36 pacientes para a Secretaria de Saúde gira em torno de R\$ 88.608,12.

#### 4.4. ELABORAÇÃO DO QUESTIONÁRIO

Foi aplicado um termo de consentimento livre e esclarecido ( APÊNDICE C) para os pacientes participantes da pesquisa e realizado questionários voltado para qualidade de vida e adesão ao tratamento com os medicamentos orais inibidores de tirosina kinase ( ANEXO 1).

##### 4.4.1. Questionário da Qualidade de vida

Foi realizada através da versão mais curta do WHOQOL-bref, desenvolvida pelo grupo de Qualidade de vida da OMS, a partir de informações do teste de campo em 18 países e consta de 26 perguntas. Este questionário é importante, pois serve como um parâmetro para determinar o impacto global dos tratamentos, incluindo a visão do paciente (FLECK MPA *et al*, 2000) O questionário sobre qualidade de vida é importante para a pesquisa e a prática clínica, possibilitando analisar como está o doente e não só analisar a doença em si. Assim, auxilia a equipe multidisciplinar nas decisões e analisando os problemas vinculados expostos pelos pacientes, identificando suas necessidades, como por exemplo, apoio psicológico e social como também prevenindo intercorrências ( ANEXO 1).

##### 4.4.2. Questionário de adesão

Foram realizados dois questionários validados e adaptados para avaliação de adesão ao tratamento.

#### 4.5. CRITÉRIOS NA ELABORAÇÃO DOS GRUPOS ESTUDADOS

Constituíram como critérios de inclusão da amostra: homens e mulheres, com idade igual ou superior a 18 anos, que apresentam diagnóstico de LMC há

mais de 3 meses, em uso de oral de TKI, são pacientes ambulatoriais do SUS, estavam lúcidos e capazes de se comunicar verbalmente, e aceitaram participar da pesquisa mediante assinatura do TCLE. Dos 23 pacientes do grupo que foi acompanhado pelo farmacêutico, 18 pacientes se tratavam com Imatinibe e 5 pacientes faziam uso de Dasatinibe. Do grupo controle, 9 pacientes utilizavam o medicamento Imatinibe, 2 pacientes fazia o tratamento com Dasatinibe e 2 pacientes Nilotinibe.

#### 4.6. PARÂMETROS CLÍNICOS/LABORATORIAIS AVALIADOS PARA MONITORAMENTO DA ADESÃO AO TRATAMENTO E EFICÁCIA DOS TRATAMENTOS

Os parâmetros clínicos e/ou laboratoriais utilizados para definir que houve melhora/piora no quadro de saúde do paciente foram os parâmetros hematológicos, expressão de BCR-ABL e cariótipo. Também foi avaliada a frequência de retirada do medicamento na farmácia Oncologia do HEVV.

Os parâmetros hematológicos foi avaliado através do hemograma dos pacientes, a expressão de BCR-ABL foi avaliado pela resposta molecular por análise de RQ-PCR e a Cariotipagem foi obtida através de uma laudo, por cultura de células e análise de cromossomo Filadélfia nas células analisadas. Todos os exames estavam disponíveis no banco de dados do Hospital Evangélico de Vila Velha.

Os pacientes tiveram os níveis de expressão de BCR-ABL avaliados via RQ-PCR, antes e depois do início do acompanhamento. Portanto, o resultado inicialmente obtido do RQ-PCR serviu como base para saber se houve mudança nos quadros “Sem Remissão Molecular” (SRM), “Remissão Molecular Maior (RMM), ou “Remissão Molecular Completa (RMC).

#### 4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para verificar diferenças significativas entre o grupo controle e o acompanhado, antes e depois do acompanhamento, nos resultados apresentados em tabelas, usou-se o método da tabela de contingência com teste de chi-quadrado de Pearson e, quando oportuno, utilizou-se o teste de Fisher. Para avaliarmos diferenças significativas entre o número de pacientes que declararam sintomas/incômodos antes e depois do acompanhamento (Figura 2), utilizamos o teste de Mann-Whitney. Para todos os casos o valor de significância foi  $p < 0,05$ .

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. ADESÃO AO TRATAMENTO COM TKI

A não adesão ao tratamento é considerada um distúrbio de comportamento e está relacionada ao número de doses não administradas ou administradas erroneamente, o que compromete o resultado terapêutico do paciente. A adesão foi avaliada por um método direto de avaliação, o auto relato dos pacientes em tratamento da LMC, e foi realizada uma intervenção e atenção farmacêutica para sua prevenção e tratamento (FARMER KC, 1999).

O primeiro questionário de Morisky *et al* (1986) apresenta sensibilidade de 81% e especificidade de 44%, é uma ferramenta de coleta de dados de fácil aplicação e entendimento por parte dos pacientes, e foi avaliado a adesão dos pacientes em tratamento oral com TKI. O questionário de Svarstad *et al* (1998) ou BMQ (Brief Medication Questionnaire) também foi adaptado e utilizado. O questionário BQM é dividido em três análises: medida do comportamento quanto a adesão, medida da crença no tratamento e identificação de barreiras para seguir o tratamento. Os dados de crença e identificação de barreiras serão utilizados em momento mais oportuno. Este questionário apresenta sensibilidade de 85,5% e especificidade de 69,8% (SVARSTAD BL *et al*, 1999). O período de estudo foi de agosto de 2015 até janeiro de 2016.

Foram entrevistados aleatoriamente 23 pacientes que foi o grupo entrevistado e acompanhado pelo farmacêutico e 13 pacientes ficaram no grupo controle (grupo no qual não foi feita a entrevista e nem a intervenção farmacêutica). Não foi classificado o estágio da doença, a seleção dos pacientes foi feita através do diagnóstico que era de Leucemia Mielóide Crônica. O período do estudo foi de agosto de 2015 até janeiro de 2016. Foram feitas duas entrevistas com os pacientes acompanhados (n=23), uma entrevista em agosto de 2015, e outra entrevista em novembro 2015, durante esse intervalo de 3 meses foi realizado orientações aos pacientes em relação a doença e a medicação.

Os pacientes foram divididos e acompanhados conforme descrito em Material e Métodos.

Observa-se que, após a intervenção farmacêutica, todos os pacientes em tratamento com LMC foram mensalmente á farmácia para adquirir o medicamento (Tabela 4 e Figura 5), ou seja, houve adesão ao medicamento em relação a aquisição do mesmo.

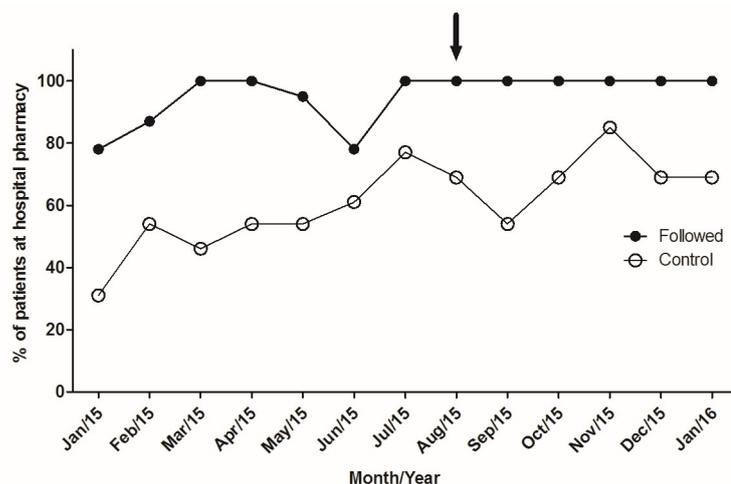
**Tabela 4.** Quantidade de pacientes que fez retirada de TKI na farmácia do Hospital Evangélico de Vila Velha (HEVV).

Month/Year*	Accompaniment**	
	Yes***	No ***
Jan/15	18	4
Feb/15	20	7
Mar/15	23	6
Apr/15	23	7
May/15	22	7
Jun/15	18	8
Jul/15	23	10
Aug/15	23	9
Sep/15	23	7
Oct/15	23	9
Nov/15	23	11
Dec/15	23	9
Jan/16	23	9

\* Month and year that has been evaluated the amount of medicine dispensed to each group of patients. The start month pharmacist follow-up was marked in red.

\*\* Groups of patients who were followed or not by questionnaire every visit to the pharmacy HEVV.

\*\*\* Pacientesque count were dispensed tyrosine kinase inhibitors in each group. Total patients per group: 23 (Yes) and 13 (No)



**Figura 2.** Adesão ao tratamento monitorada pela retirada de medicamento na farmácia do Hospital Evangélico Vila Velha. Grupos de pacientes foram acompanhados (Followed) ou não (Control) por questionário aplicado a cada visita à farmácia do HEVV, a partir do mês de Agosto de 2015 (Ago/15). A seta indica o início da intervenção no grupo “Followed”.

## 5.2. EVOLUÇÃO DA LMC EM PACIENTES ACOMPANHADOS PELO FARMACÊUTICO

Os resultados obtidos (Tabela 5) mostram que os pacientes com RMC permaneceram com a mesma resposta, o que é um ótimo dado pois o BCR-ABL foi indetectável, não havendo a evolução da doença. Em RMM, 12 pacientes apresentaram diminuição do BCR-ABL (quanto menor melhor), que indica maior eficácia/aderência ao tratamento após a intervenção.

**Tabela 5.**

Evolução da Remissão Molecular dos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) do Hospital Evangélico de Vila Velha (HEVV).

		Number of patients followed*	
		Before	After
S.R.M	Larger	N/A	1
	Smaller	N/A	2
	Equal	N/A	0

R.M.M	Larger	N/A	3
	Smaller	N/A	12
	Equal	N/A	3
R.M.C		2	2

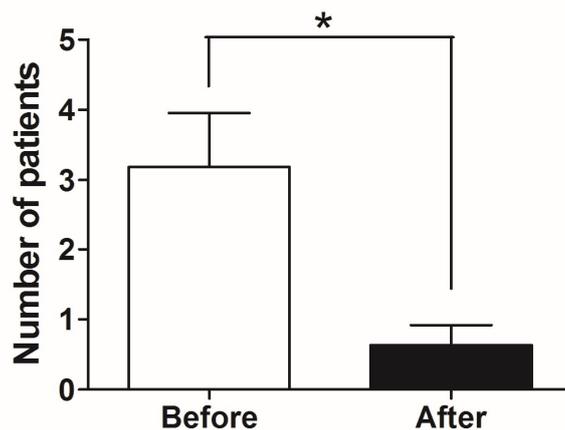
\*Número de pacientes em cada grupo (SRM, RMM, e RMC) que apresentaram valores de remissão molecular maior, menor, ou igual ao observado antes do início do acompanhamento. SRM: sem remissão molecular; RMM: remissão molecular maior; RMC: remissão molecular completa; N/A: não aplicável. Total de pacientes avaliados: 23.

### 5.3. SINTOMAS E INCÔMODOS RELATADOS PELOS PACIENTES

Entre as questões respondidas pelos pacientes, encontramos aquelas que são referentes aos sintomas e incômodos. Estas são de suma importância para que seja possível avaliar a qualidade de vida dos pacientes que estão sob acompanhamento.

Na Figura 3 podemos observar que o número de pacientes que reclamam de sintomas/incômodos diminui após o acompanhamento, indicando que a supervisão dos pacientes pelo farmacêutico pode colaborar para suas percepções de qualidade de vida e/ou está sob direta influência da melhora da ingestão do medicamento.

A Tabela 6 mostra os sintomas/incômodos relatados pelos pacientes, antes e depois do acompanhamento, este dado foi obtido através de questionários. Podemos notar que há uma redução dos tipos de sintomas relatados e do percentual de pacientes que relata estes sintomas após o acompanhamento farmacêutico. Apenas um item não apresentou alteração: edema. Infelizmente este sintoma é esperado como efeito secundário ao medicamento e não sofre influência da intervenção.



**Figura 3.** Média de pacientes com Leucemia Mielóide Crônica que relatam algum sintoma/incômodo, antes e depois do acompanhamento. Pacientes foram acompanhados por questionário aplicado a cada visita à farmácia do HEVV. Os resultados representam a média  $\pm$  erro padrão do número de pacientes que relataram algum sintoma/incômodo, antes (Before) e depois (After) do período de acompanhamento. \*  $p < 0,05$ .

**Tabela 6.** Sintomas e incômodos relatados pelos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) do Hospital Evangélico Vila Velha (HEVV).

Sintomas	Porcentagem de pacientes*	
	Antes	Depois
Náuseas	35%	4,3%
Vômitos	17,4%	-
Tamanho do comprimido	8,7%	-
Câimbra	13%	-
Dores musculares	35%	4,3%
Fadiga	8,7%	4,3%
Vermelhidão na pele (hiperemia)	4,3%	-
Tontura	4,3%	-
Edema	13%	13%
Perda do apetite	4,3%	-
Diarreia	8,7%	4,3%
Sem queixas	39%	70%

\*Porcentagem de pacientes que relataram os sintomas/incômodos descritos, antes e depois do acompanhamento. Porcentagens totais de pacientes que apresentaram sintomas antes e depois do acompanhamento: 35% e 7%, respectivamente.

#### 5.4. AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA DOS PACIENTES COM LMC

Os dados hematológicos dos pacientes com LMC e que foram acompanhados neste estudo estão representados na Tabela 7 e Figura 4.

O hemograma dos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica do grupo controle não sofreram alterações significativas ao longo do trabalho ( $\chi^2= 2.754$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0.5998$ ).

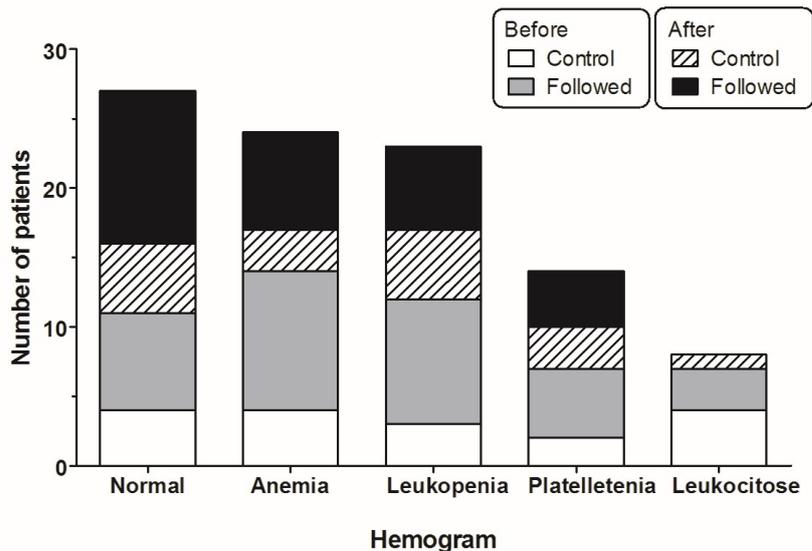
O hemograma dos pacientes com LMC do grupo acompanhado não sofreram alterações significativas, se comparado antes e depois do acompanhamento ( $\chi^2= 4.5918$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0.3318$ ). Isso ocorre porque a maioria dos pacientes mantiveram as RMM e RMC; também é comum os pacientes terem um leve pancitopenia durante o tratamento pois os inibidores de tirosina kinase inibem a proliferação, diminuindo também as células hematológicas. Quando a pancitopenia é acentuada, o TKI é suspenso por um período de tempo (de acordo com a decisão médica). Quando a pancitopenia desaparece, o paciente volta a fazer uso do TKI. Os pacientes que tiveram a evolução da doença com fase acelerada e crise blástica, com perda de resposta molecular e citogenética, apresentaram leucocitose e/ou trombocitose (perda de resposta hematológica). É muito importante o acompanhamento/monitoramento dos parâmetros hematológicos, afim de diagnosticar uma toxicidade relacionada ao medicamento ou progressão da doença, e ainda pancitopenias, para serem tratadas da melhor maneira possível.

**Tabela 7.** Hemograma dos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) do Hospital Evangélico Vila Velha (HEVV).

Results	Number of patients*			
	Before the intervention		After the intervention	
	Control	Followed	Control	Followed
Normal	4	7	5	11

Anemia	4	10	3	7
Leukopenia	3	9	5	6
Platelleteria	2	5	3	4
Leukocitose	4	3	1	0

\*Os pacientes foram submetidos a coletas de sangue para análise hematológica, em tempos correspondentes aos períodos de antes e depois do acompanhamento. O grupo controle (Controle) corresponde a pacientes que não foram acompanhados, mas têm resultados de hematologia em períodos próximos (correspondentes) aos pacientes do grupo acompanhado (Acompanhado).



**Figura 4.** Dados hematológicos dos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) do Hospital Evangélico Vila Velha. Grupos de pacientes foram acompanhados (Followed) ou não (Control) por questionário aplicado a cada visita à farmácia do HEVV. Os dados de hemograma foram coletados antes (Before) e depois (After) o período do acompanhamento.

#### 5.5. AVALIAÇÃO DA ADESÃO E DO POTENCIAL DE ADESÃO DOS PACIENTES COM LMC E ACOMPANHADOS

Os resultados de adesão ao tratamento (Tabela 8 e Figura 5) e de potencial de adesão ao tratamento (Tabela 9 e Figura 6) foram obtidos dos pacientes com LMC e que foram submetidos aos questionários elaborados neste estudo.

A adesão ao tratamento (Tabela 8 e Figura 5) foi significativamente maior após o acompanhamento; ou seja, a partir do início do acompanhamento pelo

farmacêutico, o paciente tem uma maior adesão ao tratamento ( $\chi^2= 8.6129$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.0135$ ).

Enquanto a adesão ao tratamento é medida de acordo com respostas às questões referentes a utilização do medicamento, as questões para medir o potencial de adesão ao tratamento englobam fatos a respeito do medicamento, por exemplo, como este deve ser ingerido. Quanto maior é o conhecimento do paciente a respeito do medicamento que está a tomar, maior é a probabilidade de este seguir o tratamento (ou seja, maior potencial de adesão/comprometimento).

De acordo com os resultados obtidos (Tabela 9 e Figura 6), o potencial de comprometimento ao tratamento aumenta significativamente a partir do acompanhamento do farmacêutico ( $\chi^2= 9.6842$ ,  $df = 1$ ,  $p\text{-value} = 0.0019$ ).

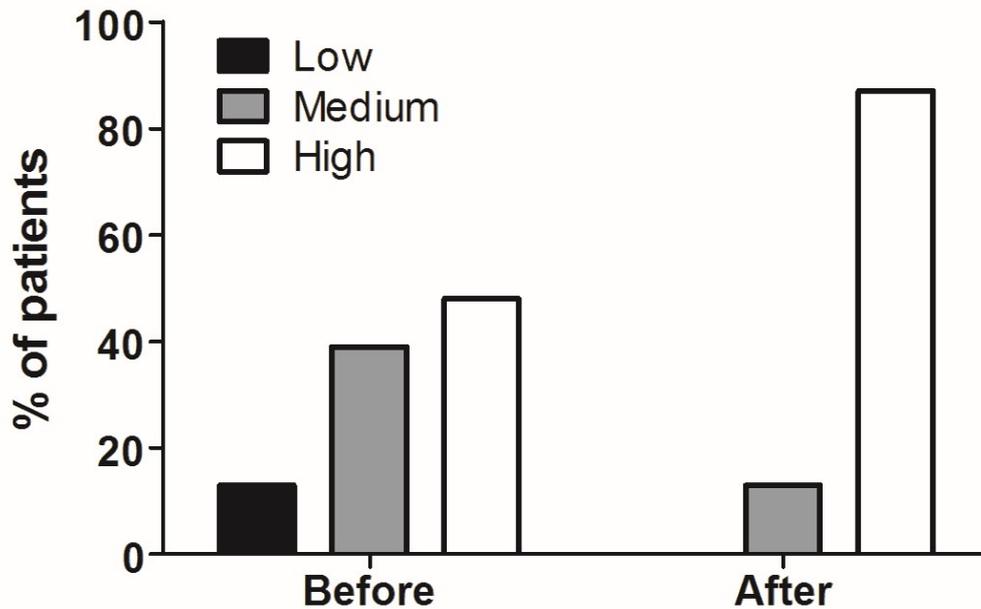
Novamente, estes resultados apontam para a relevância do acompanhamento farmacêutico aos pacientes que estão sob tratamento de cânceres, onde a adesão é fundamental para sucesso do tratamento.

**Tabela 8.** Adesão ao tratamento pelos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) do Hospital Evangélico Vila Velha (HEVV).

Accession*	Number of patients**	
	Before commitment	After commitment
High	11	20
Medium	9	3
Low	3	0

\*Os níveis de adesão (Alta, Média, Baixa) foram determinados de acordo com as respostas obtidas em questionário.

\*\*Número de pacientes que foram contabilizados antes e depois do acompanhamento. Total de pacientes avaliados: 23 (pacientes acompanhados pelo farmacêutico).



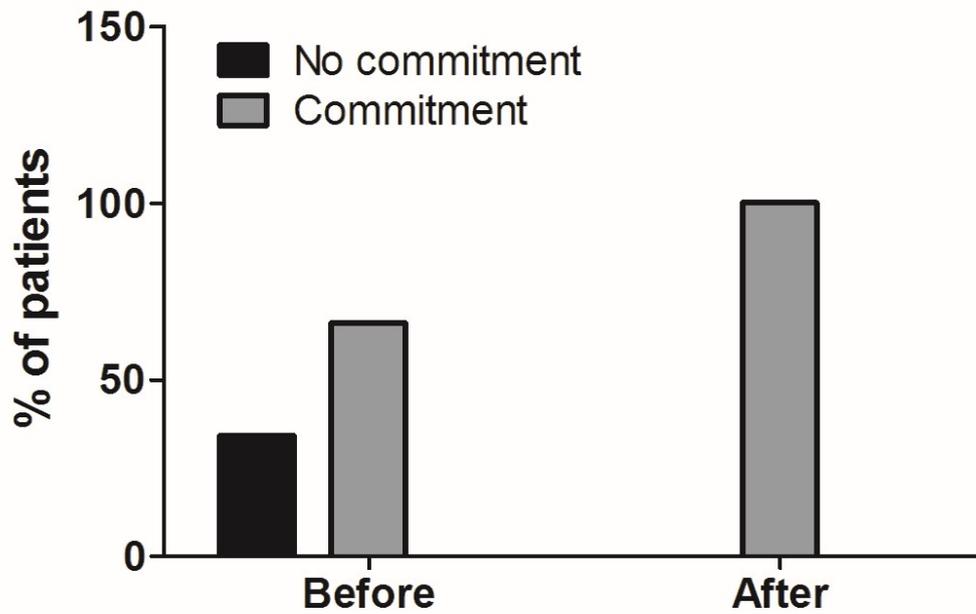
**Figura 5.** Porcentagem de adesão ao tratamento de pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) do Hospital Evangélico Vila Velha. Grupos de pacientes foram acompanhados por questionário aplicado a cada visita à farmácia do HEVV. As porcentagens de pacientes que tiveram baixa (Low), média (Medium), or alta (High) adesão ao tratamento foram determinadas de acordo com suas respostas antes (Before) e depois (After) do período de acompanhamento.

**Tabela 9.** Potencial de comprometimento da adesão ao tratamento pelos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) do Hospital Evangélico Vila Velha (HEVV).

Potential accession*	Number of patients**	
	Before commitment	After commitment
No accession	8	0
Accession	15	23

\*Os níveis de potencial de adesão (Não adesão/Adesão) foram determinados de acordo com as respostas obtidas em questionário.

\*\*Número de pacientes que foram contabilizados antes e depois do acompanhamento. Total de pacientes avaliados: 23.



**Figura 6.** Porcentagem de potencial de adesão ao tratamento de pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) do Hospital Evangélico Vila Velha. Grupos de pacientes foram acompanhados por questionário aplicado a cada visita à farmácia do HEVV. As porcentagens de pacientes que tiveram não adesão (No commitment) ou adesão (Commitment) ao tratamento foram determinadas de acordo com suas respostas antes (Before) e depois (After) do período de acompanhamento.

## 5.6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES COM LMC E ACOMPANHADOS

Apos observarmos a adesão e o potencial de adesão, decidimos avaliar a qualidade de vida dos pacientes que foram acompanhados em nosso estudo. Estes resultados encontram-se na Tabela 10 e Figura 9.

Podemos observar que, os pacientes com SRM têm tendência a ter uma qualidade de vida inferior, quando comparada com os outros dois grupos, e é o grupo de pacientes que não aderem perfeitamente a terapia, ocorrendo evolução clonal de células cancerígenas. Os pacientes com RMC têm tendência a ter uma melhor qualidade de vida, pois o BCR-ABL é indetectável e não têm mutações de células leucêmicas. Já a maioria dos pacientes em RMM têm qualidade de vida regular, onde foram relatadas dificuldades financeiras e psicológicas, como depressão e ansiedade; nestes casos, a assistente social e a psicóloga do setor foram acionadas para fazer um acompanhamento destes pacientes.

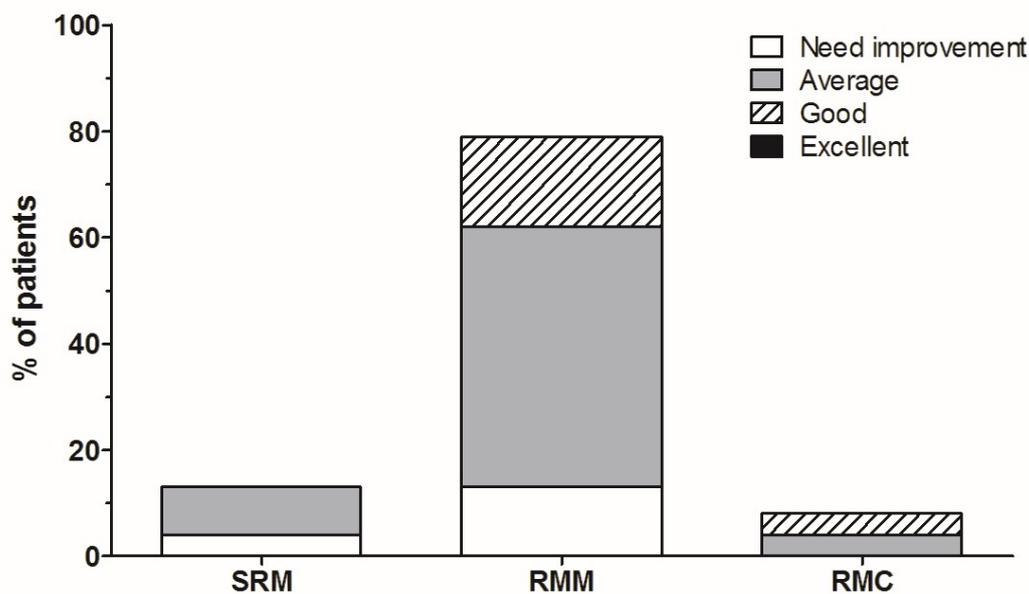
**Tabela 10.** Análise da qualidade de vida dos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) do Hospital Evangélico Vila Velha (HEVV).

Grau de qualidade de vida*	Grupos de pacientes**		
	SRM	RMM	RMC
PRECISA MELHORAR	1***	3	0
REGULAR	2	11	1
BOM	0	4	1
ÓTIMO	0	0	0

\*Os graus de qualidade de vida (precisa melhorar, regular, bom, ótimo) foram determinados de acordo com as respostas obtidas em questionário. O grau “precisa melhorar” incorpora resultados de pacientes entre 0 a 58%; o grau “regular” corresponde a pacientes com resposta entre 59 a 78%; o grau “bom” foi atribuído a pacientes com respostas entre 79 a 98%; grau “ótimo” para respostas entre 99 a 100%.

\*\*Os pacientes foram divididos em SRM (sem remissão molecular), RMM (remissão molecular maior) e RMC (remissão molecular completa).

\*\*\*Número de pacientes que foram contabilizados em cada categoria de qualidade de vida.



**Figura 9.** Análise da qualidade de vida de pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) do Hospital Evangélico Vila Velha. Grupos de pacientes foram acompanhados por questionário aplicado a cada visita à farmácia do HEVV. As porcentagens de pacientes que tiveram qualidade de vida avaliada como “precisa melhorar” (Need improvement), “regular” (Average), “boa” (Good) ou “ótima” (Excellent) foram determinadas de acordo com suas respostas. Os pacientes foram divididos em grupos sem remissão molecular (SRM), remissão molecular maior (RMM) ou remissão molecular completa (RMC).

### 5.7. DESCRIÇÃO DAS TRANSLOCAÇÕES ANOMALAS ANTES E DEPOIS DO ACOMPANHAMENTO

Ao analisar a citogenética dos pacientes deste estudo (Apêndice D) verificamos que houve diferenças antes e depois do acompanhamento. Dos pacientes do grupo acompanhado (n=23), 4 tinham translocações que ainda eram detectáveis; porém, este número caiu para 2 após o acompanhamento. Já no grupo controle/sem acompanhamento (n=13), 4 tinham translocações e este número permaneceu inalterado.

A translocação anômala diminui a sobrevida do paciente. A citogenética com cromossomo Ph+ em 100% das células analisadas indica fase acelerada seguida de crise blástica da LMC, onde estima-se uma menor sobrevida dos pacientes, não sendo possível utilizar dois TKI: o Imatinibe e o Nilotinibe. Somente o Dasatinibe é indicado na fase blástica da LMC.

A perda da resposta ao medicamento está diretamente ligada a adesão ao tratamento; por isso, é importante um acompanhamento farmacoterapêutico com intuito de aumentar a adesão para que não haja perda de resposta ao medicamento e melhor qualidade de vida.

## **6.CONCLUSÃO**

O acompanhamento farmacoterapêutico é importante pois avalia os problemas/dificuldades do paciente relacionados com o tratamento, e com essa ferramenta o farmacêutico identifica essas barreiras e orienta, da melhor maneira possível, a importância da adesão ao tratamento e orientações relacionadas a doença, cuidados na administração, dicas para reduzir ou sanar os efeitos adversos, proporcionando um reforço e aconselhamento de tal forma que o paciente pode tomar medidas positivas, melhorando assim sua qualidade de vida.

O desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes para eliminar das células-tronco todas as células cancerígenas (que desempenham um papel importante na resistência aos medicamentos e recorrência da doença), é fundamental para melhorar os resultados do tratamento do câncer (KIM HB, *et al*, 2015).

Após o acompanhamento farmacêutico, todos os 23 pacientes acompanhados retiraram mensalmente os inibidores de tirosina kinase, confirmando o aumento da adesão medicamentosa em relação a sua aquisição, mostrando a eficácia do farmacêutico clínico no âmbito Hospitalar no setor de Oncologia.

A baixa adesão ao tratamento com o Imatinibe é o fator mais importante que contribui para a recaída citogenética e insuficiência ao Imatinibe. Por isso, é de extrema importância que os médicos e farmacêuticos reconheçam este problema e trabalhem juntos para melhorar a aderência em pacientes com LMC tratados com TKI ( IBRAHIM AR *et al*, 2011).

A inclusão de farmacêuticos clínicos no âmbito hospitalar contribui não só para a eficácia terapêutica e benefícios ao paciente, como também diminui

custos decorrentes de evolução da doença que requer protocolos de tratamento mais caros. O acompanhamento clínico do farmacêutico diminui a morbimortalidade dos pacientes com LMC e melhora a qualidade de vida.

## 7. REFERÊNCIAS

Aspinall MB, Whittle J, Aspinall SL, Maher RL, Good CB. Improving adverse drug reaction reporting in ambulatory care clinics at a Veterans Affairs hospital. *Am J Health Syst Pharm* 1;59(9):841-5. May 2002.

Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, et al. ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*;23 Suppl7:vii72-7. Oct 2012

Balabanov S, Braig M, Brümmendorf TH. Current aspects in resistance against tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia. *Drug Discov. Today Technol. Elsevier. Volume 11,Pages 89–99. Mar 2014*

Belasco AGS, Sesso RCC. Qualidade de vida: princípios, focos de estudo e intervenções. *Qualidade de vida: guias de medicina: ambulatorial e hospitalar. São Paulo: Manole. p. 01-10. 2006*

Bernsten C, Bjorkman I, Caramona M, Crealey G, Frokjaer B, Rundberger E et al. Improving the well-being of elderly patients via community pharmacy-based provision of pharmaceutical care: a multicentre study in seven European countries. *Drug Aging* 18(1):63-77. 2001

Bolton-Gillespie E, Schemionek M, Klein HU, Flis S, et al. Genomic instability may originate from imatinib-refractory chronic myeloid leukemia stem cells. *Blood*. 121 (20) 4175–83. May 2013

Calabretta B and Perrotti D. The biology of CML blast crisis. *Blood*. 103: 4010–4022. Feb 2004

Cortes J, O'Dwyer ME. Clonal evolution in chronic myelogenous leukemia.

Hematol Oncol Clin North Am. 18 (3) 671–84. Jun 2004

Cunha NP, Margarinos TR, Taouk MS, Matos GC. Adesão ao tratamento medicamentoso na hepatite C em Hospital Público Federal do Rio de Janeiro, Brasil. Bras Farm; 90(3): 180-185. 2009

Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. Blood. 105:2640-53. 2005

Delamain MT and Conchon M. The inhibitors of tyrosine kinase. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.30 suppl.1 São Paulo Apr. 2008

Di Bella NJ, Bhowmik D, Bhor M, Yap M, et al. The Effectiveness of Tyrosine Kinase Inhibitors and Molecular Monitoring Patterns in Newly Diagnosed Patients With Chronic Myeloid Leukemia in the Community Setting. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 15(10):599-605. Oct 2015

Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 355:2408-17. Dec 2006

Ernst T, Hoffmann J, Erben P, et al: ABL single nucleotide polymorphisms may masquerade as BCR-ABL mutations associated with resistance to tyrosine kinase inhibitors in CML patients. Haematologica 93:1389-1393. 2008

Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. Clinical Therapeutics, 21 (6): 1074-1090.

Fleck MPA, Louzada S, Xavier M, et al. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL- bref". Rev Saúde Pública 2000; 34 (2): 178-83.

Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. Blood. 2007 Oct 15;110(8):2828-37.

Gugliotta G, Castagnetti F, Breccia M, et al. Long-term outcome of a phase 2 trial with nilotinib 400 mg twice daily in first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2015 Sep;100(9):1146-50.

Hanahan D and Weinberg RA. The hallmarks of cancer review. *Cell*. vol. 100. p. 57–70, Jan. 2000

Himansu K, Swapnil T, Utkarsh R, Saurabh G, Swati S, Pritish KV. Parameters Involved in Autophosphorylation in Chronic Myeloid Leukemia: a Systems Biology Approach. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 16, 2015

Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, Rosée PL, et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Volume 16, Number 11, Pages 2190-2196*. Nov. 2002

Hughes T, Saglio G, Branford S, et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Clin Oncol*.1;27(25):4204-10. Sep 2009.

Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood*.117(14):3733-6. Apr 2011

Iqbal Z, Aleem A, Iqbal M, et al. Sensitive detection of pre-existing BCR-ABL kinase domain mutations in CD34+ cells of newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia patients is associated with imatinib resistance: implications in the post-imatinib era. *PLoS One*. 2013;8(2):e55717. Epub 2013 Feb 8.

Jabbour E, Kantarjian H and Cortes J. Use of second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia: An

evolving treatment paradigm. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. Jun 2015  
Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. Acta Haematol. 107(2):76-94. 2002

Kantarjian H, Cortes J. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: using guidelines to make rational treatment choices. J Natl Compr Canc Netw. 2008 Mar;6 Suppl 2:S37-42; quiz S43-S44.

Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med; 362: 2260-70. Jun 2010

Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. Lancet Oncol. 12(9):841-851. 2011

Kim HB, Lee SH, Um JH, Kim MJ, et al. Sensitization of chemo-resistant human chronic myeloid leukemia stem-like cells to Hsp90 inhibitor by SIRT1 inhibition. Int J Biol Sci. 11(8):923-34. Jun 2015

Kim TD, Dörken B, le Coutre P. Nilotinib for the treatment of chronic myeloid leukemia. Expert Rev Hematol. 1(1): 29-39. 2008

Koptyra M, Falinski R, Nowicki MO, et al. BCR/ABL kinase induces self-mutagenesis via reactive oxygen species to encode imatinib resistance. Blood, 108, 319–327. 2006

Kwan Edmond SK, MaYY, Chan Thomas SK, Wan.Herman SY, Liu.Joycelyn PY, SimYM, Yeung.Albert KW, LieSF. BCR-ABL mutational studies for predicting the

response of patients with chronic myeloid leukemia to second-generation tyrosine kinase inhibitors after imatinib failure. Hong Kong Med J 2009;15:365-73. Oct. 2009

Kwan TK, Edmond SK, Chan YY, et al. BCR-ABL mutational studies for predicting the response of patients with chronic myeloid leukaemia to second-generation tyrosine kinase inhibitors after imatinib failure. Medical Practice. Hong Kong Med J Vol 15 No 5 October 2009

Lahaye T, Riehm B, Berger U, et al. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: a 4.5-year follow-up. Cancer.103(8):1659-69. Apr 2005

Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. Leukemia. 26(10):2197-2203. 2012

Machado SM, Sawada NO. Avaliação da qualidade de vida de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico adjuvante. Texto contexto - Enfermagem, v.17, n. 4, p.750-757. 2008.

Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. 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 28:2381-8. 2010

Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukaemia. Leukemia.10: 751–756. 1996

Monge KS, Gálvez-Ruiz A, Álvarez-Carrón A, Quijada C, Matheu A. Optic

neuropathy secondary to dasatinib in the treatment of a chronic myeloid leukemia case. *Saudi J Ophthalmol.* (3):227-31. Jul-Sep 2015

Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical care.* 24 (1): 67-74. 1986

Noens L, Van Lierde MA, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood.* 113:5401-11. 2009

Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *J Natl Cancer Inst.* 25:85–109. 1960

O'Dwyer ME, Mauro MJ, Kurilik G, Mori M, et al. The impact of clonal evolution on response to imatinib mesylate (STI571) in accelerated phase CML. *Blood.* 100 (5) 1628–33. Sep 2002

Oliveira JDV, Carla Alves Dalmonte de Medeiros CAD and Meira DD. *R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo* v.1 n.1 1-24 set./dez. 2010

O'Hare T, Eide CA, Deininger MW. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood.* 110(7):2242-9. 2007

O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res.* 2005 Jun 1;65(11):4500-5.

Paterson SC, Smith KD, Holyoake TL, Jørgensen HG. Is there a cloud in the silver lining for imatinib? *Br J Cancer.* 2003 Apr 7;88(7):983-7

Recchia GA, Caruso N, Bossio S, Pellicanò M, Stefano L, Franzese S. Flow Cytometric Immunobead Assay for Detection of BCR-ABL1 Fusion Proteins in Chronic Myeloid Leukemia: Comparison with FISH and PCR Techniques. *Plos one*. June 25, 2015

Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, Magistrini V, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol*. 27(3):469-71. 2009

Ribeiro BF, Eliana CM, Albuquerque DM et al. Treatment with dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia patients who failed to respond to two previously administered tyrosine kinase inhibitors – a single center experience. *70(8):550-5*. Aug 2015

Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 362(24):2251-59. 2010

Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* . 340: 1330–1340. Apr 1999

Schnittger S, Bacher U, Dicker F, Kern W, et al. Associations between imatinib resistance conferring mutations and Philadelphia positive clonal cytogenetic evolution in CML. *Genes Chromosomes Cancer*.49(10):910-8.Oct 2010

Sherbenou DW, Wong MJ, Humayun A, et al: Mutations of the BCR-ABL-kinase domain occur in a minority of patients with stable complete cytogenetic response to imatinib. *Leukemia*. 21(3):489-93. Mar 2007

Skorski T. BCR/ABL, DNA damage and DNA repair: Implications for new treatment concepts. *Leuk. Lymphoma* 2008, 49, 610–614. Apr 2008

Svarstad BL, Chewing BA, Sleath BL, et al. The brief medication questionnaire: A tool for screening patient adherence and barriers to adherence. Patient education and counseling. 37: 113-124. 1999

Synowiec E, Hoser G, Wojcik K, et al. UV Differentially Induces Oxidative Stress, DNA Damage and Apoptosis in BCR-ABL1-Positive Cells Sensitive and Resistant to Imatinib. Int. J. Mol. Sci. 16(8):18111-28. Aug 2015

Synowiec E, Hoser G, Wojcik K, Pawlowska E, Skorski T, Błasiak J. UV Differentially Induces Oxidative Stress, DNA Damage and Apoptosis in BCR-ABL1-Positive Cells Sensitive and Resistant to Imatinib. Int J Mol Sci. 2015 Aug 5;16(8):18111-28.

Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. Blood. 99(6):1928-37. Mar 2002

Theo DK, Seval T, SchwarzM, et al. Impact of additional chromosomal aberrations and BCR-ABL kinase domain mutations on the response to nilotinib in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. Journal of the European Hematology association. Haematologica; 95(4): 582–588. Apr 2010

Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Bruggen J, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. Cancer Cell. 7(2):129-41. 2005

Von Bubnoff N, Manley PW, Mestan J, Sanger J, et al. Bcr-Abl resistance screening predicts a limited spectrum of point mutations to be associated with clinical resistance to the Abl kinase inhibitor nilotinib (AMN107). Blood. 108(4):1328-33. 2006

Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell*.7(2):129-41. 2005

Young J L. The hospital-based cancer registry. In: *Cancer Resgistration: Principles and Methods* . IARC Scientific Publication 95, International Agency for Research on Cancer. pp. 177-184, Lyon. 1991

Zhu X, Lin Z, Du J and Liu G. MicroRNA-320a acts as a tumor suppressor by targeting BCR/ ABL oncogene in chronic myeloid leukemia. *NATURE*. Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, China. Weifang Traditional Chinese Medicine Hospital, Department of Urology. 2015

## APÊNDICES

### APÊNDICE A

#### **Modelo de TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

" Avaliação da qualidade de vida e adesão ao tratamento de Leucemia Mielóide Crônica com inibidores de tirosina kinase."

Responsável pela pesquisa: Silmara Mendes Martins Moulin.

"Pesquisa para obtenção de título de Mestre em Ciências Farmacêuticas na Universidade de Vila Velha"

Este documento que você está lendo é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Ele contém explicações sobre o estudo que você está sendo convidado a participar. Antes de decidir se deseja participar (de livre e espontânea vontade) você deverá ler e compreender todo o conteúdo. Ao final, caso decida participar, você será solicitado a assiná-lo e receberá uma cópia do mesmo. Antes de assinar faça perguntas sobre tudo o que não tiver

entendido bem. A equipe deste estudo responderá às suas perguntas a qualquer momento (antes, durante e após o estudo). Sua participação é voluntária, o que significa que você poderá desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem que isso lhe traga nenhum prejuízo ou penalidade, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis.

## **2. Objetivos e justificativa**

Você está sendo convidado a participar de um estudo para avaliar a qualidade de vida, sobrevida e adesão ao tratamento oral da Leucemia Mielóide Crônica com Mesilato de imatinibe, dasatinibe e nilotinibe. O objetivo principal do estudo é avaliar a qualidade de vida dos pacientes e a adesão ao tratamento.

## **3. Objetivos**

**Procedimentos:** Para ser incluído no estudo, você deverá estar em tratamento para LMC, junto ao Serviço de Oncologia do HEVV (Hospital Evangélico de Vila Velha), com Mesilato de Imatinib, ou dasatinibe ou nilotinibe. Ao retirar o medicamento mensalmente, você será submetido à uma entrevista com algumas perguntas relativas ao seu tratamento. Se necessário, o seu familiar ou responsável pode auxiliar nas respostas. Será aplicado um questionário sobre qualidade de vida e adesão ao tratamento a serem respondidas por escrito e individualmente ou, se necessário, com ajuda do entrevistador. As perguntas incluem aspectos de saúde física, saúde psicológica, relações sociais, meio ambiente e adesão ao tratamento.

Estou ciente de que:

- a) Serei entrevistado e responderei a questões relacionadas à minha vida, minha doença, ao meu atendimento e minhas necessidades. Essa entrevista deverá durar mais ou menos doze minutos.
- b) Caso não me sinta à vontade com alguma questão, estou ciente de que posso deixar de respondê-la, sem que isso implique em qualquer prejuízo.

Você terá os seguintes benefícios ao participar da pesquisa: Os benefícios são indiretos, e podem contribuir para a pesquisa em relação a qualidade de vida dos pacientes e adesão dos pacientes em tratamento oncológico.

Riscos: Paciente poderá sentir-se constrangido ( devido as respostas ao próprio questionário)

Sua participação contribuirá no estudo sobre adesão e qualidade de vida no tratamento oral para LMC.

Todas as informações obtidas serão sigilosas. O material com as suas informações (gravações, entrevistas, entre outras) ficará guardado em local seguro sob a responsabilidade do(a) Silmara Mendes Martins Moulin com a garantia de manutenção do sigilo e confidencialidade e que será destruído após a pesquisa. A divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários. Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas, entretanto, ele mostrará apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome, instituição a qual pertence ou qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade.

Conforme previsto pelas normas brasileiras de pesquisa com a participação de seres humanos você não receberá nenhum tipo de compensação financeira pela sua participação neste estudo. Se você tiver algum gasto que seja devido à sua participação na pesquisa, você será ressarcido, caso solicite. Em qualquer momento, se você sofrer algum dano comprovadamente decorrente desta pesquisa, você terá direito a indenização.

Você ficará com uma cópia deste Termo e toda a dúvida que você tiver a respeito desta pesquisa, poderá perguntar diretamente para Silmara Mendes Martins Moulin, email para contato: silmara.martins@hevv.aebes.org.br

Dúvidas sobre a pesquisa envolvendo princípios éticos poderão ser questionadas ao **Comitê de Ética em Pesquisa da UVV** localizado na Rua Comissário José Dantas de Melo, nº 21, Boa Vista, Vila Velha-ES, CEP: 29.102-770, Tel: (27) 3421-2085, E-mail: cep.uvv@gmail.com

Horário de funcionamento: 2ª a 6ª feira –13:30 às 18:30h. Secretária: Andréa Sarmiento.

Reclamações e/ou insatisfações relacionadas à participação do paciente na pesquisa poderão ser comunicadas por escrito à Secretaria do CEP/UVV, desde que os reclamantes se identifiquem, sendo que o seu nome será mantido em anonimato.

#### Consentimento Livre e Esclarecido

Declaro que fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador sobre a pesquisa “Avaliação da sobrevida, qualidade de vida e adesão ao tratamento de Leucemia Mielóide Crônica com Imatinibe, dasatinibe e nilotinibe”, dos procedimentos nela envolvidos, assim como dos possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isso me traga prejuízo ou penalidade.

Participante (Paciente ou Responsável): (assinatura, nome e CPF)

Pesquisador responsável: (assinatura, nome e CPF)

Silmara Mendes Martins Moulin

CPF 112438717-09

Farmacêutica

CRF 6578

## APÊNDICE B

### AUTORIZAÇÃO

Eu ALEXANDRE MANOEL BARCELOS abaixo assinado, responsável pela(o) CENTRO DE ENSINO E PESQUISA autorizo a realização do estudo AValiação da SOBREVIVIDA, QUALIDADE DEVIDA E ADESAO AO TRATAMENTO DE IMC COM IMATINIBE, DESATINIBE, a ser conduzido pelos pesquisadores abaixo relacionados. Fui informado pelo responsável do estudo sobre as características e objetivos da pesquisa, bem como das atividades que serão realizadas na instituição a qual represento.

Declaro ainda ter lido e concordar com o projeto.

Vila Velha, 20 de julho de 2015.

Alexandre Manoel Barcelos  
Assinatura e carimbo do responsável institucional

LISTA NOMINAL DE PESQUISADORES:

Silmara Mendes Martins Moulin

## APÊNDICE C

### PERFIL DOS PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA NO HOSPITAL EVANGÉLICO DE VILA VELHA

Tabela 1

<b>PACIENTES ENTREVISTADOS</b>	
<b>NÚMERO DOS PACIENTES</b>	<b>PROFISSÃO</b>
1.	ENCANADOR
2.	RECEPCIONISTA
3.	OFFICE BOY
4.	PEDREIRO
5.	PEDREIRO
6.	ANALISTA DE TI
7.	COZINHEIRA
8.	VENDEDORA
9.	OPERADOR DE MAQUINA
10.	CARPINTEIRO
11.	VAQUEIRO
12.	COSTUREIRA
13.	LAVRADOR
14.	ESTIVADOR
15.	LAVRADOR
16.	CONTADOR
17.	MONTADOR DE ANDAIME
18.	AUXILIAR DE SERVIÇOS GERAIS
19.	DO LAR
20.	COMERCIANTE

21.	APOSENTADA
22.	ENCARREGADO
23.	MÉDICO
<b>GRUPO CONTROLE</b>	
1..	OUTROS
2.	DO LAR
3.	OUTROS
4.	DO LAR
5.	DO LAR
6.	OUTROS
7.	SEM INFORMACAO
8.	PROFESSOR
9.	COMERCIANTE
10.	AUXILIAR DE SERVIÇOS GERAIS
11.	SEM INFORMACAO
12.	PEDREIRO
13.	LAVRADOR

**Tabela 2**

ESTADO CIVIL DOS PACIENTES ENTREVISTADOS	
Solteiro	5 ( 22%)
Casado	17 ( 74%)
Viúvo	1 ( 4%)

**Tabela 3**

ESTADO CIVIL DOS PACIENTES DO GRUPO CONTROLE	
Solteiro	4 ( 31%)
Casado	7 ( 54%)
Viúvo	3 ( 15%)

**Tabela 4**

IDADE DOS PACIENTES ENTREVISTADOS	
20-30 anos	5 ( 22%)
31-40 anos	2 ( 8,5%)
41- 50 anos	2 ( 8,5%)
51- 60 anos	6 ( 26%)
61 anos em diante	7 ( 35%)

**Tabela 5**

IDADE DOS PACIENTES DO GRUPO CONTROLE	
20-30 anos	1 ( 8%)
31-40 anos	4 ( 31%)
41- 50 anos	2 ( 15%)
51- 60 anos	1 ( 8%)
61 anos em diante	5 ( 38%)

**Tabela 6**

RELIGIÃO DOS PACIENTES ENTREVISTADOS	
Católico	11 ( 48%)
Evangélico	10 ( 43%)
Sem religião	2 ( 9%)

**Tabela 7**

RELIGIÃO DOS PACIENTES DO GRUPO CONTROLE	
Católico	4 ( 31%)
Evangélico	1 ( 8%)
Sem religião	0

Sem informação	7 ( 53%)
Outros	1 ( 8%)

**Tabela 8**

SEXO DOS PACIENTES ENTREVISTADOS	
Masculino	16 ( 69,5 %)
Feminino	7 ( 30,5%)

**Tabela 9**

SEXO DOS PACIENTE CONTROLE	
Masculino	5 ( 38,5%)
Feminino	8 ( 61,5 %)

**Tabela 10**

GRAU DE INSTRUÇÃO DOS PACIENTE ENTREVISTADOS	
Ensino Fundamental Incompleto	7 ( 30,5%)
Ensino Fundamental Completo	4 (17,5%)
Ensino Médio Incompleto	0
Ensino Médio Completo	9 ( 39%)
Ensino Superior Incompleto	1 ( 4,5%)
Ensino Superior Completo	2 ( 8,5%)

**Tabela 11**

GRAU DE INSTRUÇÃO DOS PACIENTES CONTROLE	
Ensino Fundamental Incompleto	3 ( 23%)
Ensino Fundamental Completo	1 ( 7,5%)
Ensino Médio Incompleto	0
Ensino Médio Completo	0

Ensino Superior Incompleto	0
Ensino Superior Completo	1 ( 7,5)
Sem informação	8 ( 62%)

**Tabela 12**

PROCEDÊNCIA DOS PACIENTES ENTREVISTADOS	
Grande Vitória	15 (65%)
Interior do ES	7 ( 30%)
Interior da Bahia	1 ( 5%)

**Tabela 13**

PROCEDÊNCIA DOS PACIENTES CONTROLE	
Grande Vitória	10 ( 77%)
Interior do ES	2 ( 15%)
Interior da Bahia	1 ( 8 %)

**Tabela 14**

TEMPO DE TRATAMENTO DOS PACIENTES ENTREVISTADOS	
3 meses – 1 ano	2 ( 8,5)
1 ano e meio – 5 anos	13 ( 56,5%)
5 anos e meio – 10 anos	7 ( 30%)
10 anos e meio – 15 anos	1 ( 5%)

**Tabela 15**

TEMPO DE TRATAMENTO DOS PACIENTES CONTROLE	
3 meses – 1 ano	5 ( 38%)
1 ano e meio – 5 anos	7 ( 54%)

5 anos e meio – 10 anos	1 ( 8%)
10 anos e meio – 15 anos	0

## APÊNDICE D

### TABELA DO CARIÓTIPO

Nº PACIENTES	CARIÓTIPO ANTES DA INTERVENÇÃO
1.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
2.	CARIÓTIPO 46, XX SEM ANORMALIDADES
3.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
4.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
5.	<b>CARIÓTIPO 46,XY; t(17;22)(q21;q23)(19) (TRANSLOCAÇÃO ANÔMALA)</b>
6.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
7.	CARIÓTIPO 46, XX SEM ANORMALIDADES
8.	CARIÓTIPO 46, XX SEM ANORMALIDADES
9.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
10.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
11.	<b>CROMOSSOMO Ph + EM 100% DAS CELULAS ANALISADAS</b>
12.	CARIÓTIPO 46, XX SEM ANORMALIDADES
13.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
14.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
15.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
16.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
17.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
18.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
19.	CARIÓTIPO 46, XX SEM ANORMALIDADES
20.	<b>CROMOSSOMO Ph EM 5% DAS CÉLULAS ANALISADAS</b>
21.	CARIÓTIPO 46, XX SEM ANORMALIDADES
22.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES

23.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
<b><u>GRUPO CONTROLE</u></b>	
1.	<b>CROMOSSOMO Ph+ EM 100% DAS CELULAS ANALISADAS</b>
2.	CARIÓTIPO 46, XX SEM ANORMALIDADES
3.	<b>CROMOSSOMO Ph + EM 100% DAS CELULAS ANALISADAS</b>
4.	CARIÓTIPO 46, XX SEM ANORMALIDADES
5.	<b>CROMOSSOMO Ph+ EM 72% CÉLULAS DAS CÉLULAS ANALISADAS</b>
6.	CARIÓTIPO 46, XX SEM ANORMALIDADES
7.	CARIÓTIPO 46, XX SEM ANORMALIDADES
8.	<b>Recaída molecular.ATENÇÃO: CROMOSSOMO Ph + EM 100% DAS CÉLULAS ANALISADAS E OBSERVOU-SE: 46,XY,t(9;22)(q34.1;q11.2)(18) E 47, XY, t(9;22)(q34.1; q11.2), + der(22)t(9;22)(q34.1; q11.2)(2) ( TRANSLOCAÇÃO ANÔMALA)</b>
9.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
10.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
11.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
12.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
13.	CARIÓTIPO 46, XX SEM ANORMALIDADES

### **Antes da intervenção**

Dos pacientes entrevistados 19 tinham cariótipo sem anormalidades (83%). 1 paciente com translocação anômala (CARIÓTIPO 46,XY; t(17;22)(q21;q23)(19) ) (4,33%). 1 paciente com cromossomo Filadélfia em 100% das células analisadas (4,33%). E um paciente com RCP (4,33%).

Pacientes controle: 8 pacientes com cariótipo sem anormalidades ( 61,5%). Ph + 100% das células analisadas 2 pacientes (15,4%) e 1 paciente com translocação anômala 46, XY, t(9;22)(q34.1; q11.2)(18) E 47, XY, t(9;22)(q34.1; q11.2), + der(22)t(9;22)(q34.1; q11.2)(2) (7,7%). E 1 paciente sem resultado de cariótipo (7,7%). 1 Paciente com RCmínima (7,7%).

## **CARIÓTIPO DEPOIS DA INTERVENÇÃO**

### **PACIENTES ENTREVISTADOS**

<b>Nº PACIENTES</b>	<b>CARIÓTIPO APÓS A INTERVENÇÃO</b>
1.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
2.	CARIÓTIPO 46, XX SEM ANORMALIDADES
3.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
4.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
5.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
6.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
7.	CARIÓTIPO 46, XX SEM ANORMALIDADES
8.	CARIÓTIPO 46, XX SEM ANORMALIDADES
9.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
10.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES

11.	AUSÊNCIA DE METÁFASE, NÃO HOUE CRESCIMENTO CELULAR
12.	CARIÓTIPO 46, XX SEM ANORMALIDADES
13.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
14.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
15.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
16.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
17.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
18.	<b>Presença de cromossomo Philadelphia em 95% das células analisadas. Recaída citogenética.</b>
19.	NÃO HOUE CRESCIMENTO
20.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
21.	CARIÓTIPO 46, XX SEM ANORMALIDADES
22.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
23.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
<b>GRUPO CONTROLE</b>	
1.	<b>CROMOSSOMO Ph+ EM 72% CÉLULAS DAS CÉLULAS ANALISADAS</b>

2.	CARIÓTIPO 46, XX SEM ANORMALIDADES
3.	<b>CROMOSSOMO Ph + EM 100% DAS CÉLULAS ANALISADAS</b>
4.	CARIÓTIPO 46, XX SEM ANORMALIDADES
5.	<b>CROMOSSOMO Ph+ EM 72% CÉLULAS DAS CÉLULAS ANALISADAS</b>
6.	CARIÓTIPO 46, XX SEM ANORMALIDADES
7.	CARIÓTIPO 46, XX SEM ANORMALIDADES
8.	<b>CROMOSSOMO Ph + EM 100% DAS CÉLULAS ANALISADAS</b>
9.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
10.	sem resultado de cariótipo
11.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
12.	CARIÓTIPO 46, XY SEM ANORMALIDADES
13.	CARIÓTIPO 46, XX SEM ANORMALIDADES

### Depois da intervenção

Dos pacientes entrevistados 20 tinham cariótipo sem anormalidades (87%). 1 paciente com RCMínima (4%) e 2 pacientes com ausência de metáfase (9%). Dos pacientes controle: 8 pacientes com cariótipo normal (61,5%). 3 pacientes com Ph+ 100% das células analisadas (23%). 1 paciente com KT 72% células Ph+ (RCmínima): (7,75%). E 1 paciente sem resultado de cariótipo (7,75%).

## ANEXOS

### Anexo I. Questionário “Qualidade de vida”

O instrumento de Avaliação de Qualidade de Vida será feita através do questionário *World Health Organization Quality of Life Instruments*, da Organização Mundial da Saúde

	nada	muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio de que necessita nestas últimas duas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu "muito" apoio como abaixo.

	nada	muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número 1 se você não recebeu "nada" de apoio. **Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta.**

		Muito ruim	Ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	Extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	médio	muito	completamente
10	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5

14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5
----	---	---	---	---	---	---

As questões seguintes perguntam sobrequão bem ou satisfeito você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

		mu ito ru i m	Rui m	nem ruim nem bom	bom	mu ito bom
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5

		Muito Insatisfeito	insatisf eito	nem satisfeit o nem insatisfeito	satisfe ito	mu ito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se a **com que frequência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

		nunca	algumas vezes	freqüentemente	muito freqüentemente	sempre
26	Com que freqüência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário?.....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?.....

**Você tem algum comentário sobre o questionário?**

## 4.2 Questionário sobre adesão

### 4.2.1 Perfil dos pacientes

Questionário (adaptado) de Morisky et al.<sup>19</sup>

Iniciais:	Necessidade de cuidador:
Prontuário:	Escolaridade:
Idade:	Profissão:
Sexo:	Tempo de uso do medicamento:

2.O (a) Sr (a) já esqueceu de tomar o medicamento?

3.O (a) Sr (a) deixa de prestar atenção nos horários de tomar o medicamento?

4.Quando se sente melhor, o (a) Sr (a) às vezes deixa de tomar o medicamento?

5.Às vezes, quando se sente pior ao tomar o medicamento, o (a) Sr (a) deixa de tomar o medicamento?

Adesão ao tratamento

O paciente respondeu "sim" a:

0 item	Alta
1 item	Média
2 itens	
3 itens	Baixa
4 itens	

Questionário BMQ (adaptado) de Svarstadet al.

1) Na última semana:

a. Quais Medicamentos e em qual dose o (a) senhor (a) tomou?	b. Em quantos dias] o (a) senhor (a) tomou o medicamento?	c. Quantas vezes por dia o (a) senhor (a) tomou o medicament o?	d. Quantos comprimidos o (a) senhor (a) tomou em cada horário?	e. Quantas vezes o (a) senhor (a) esqueceu de tomar o medicamento?	f. Por qual motivo o (a) senhor (a) estava tomando o medicamento	g. Quanto o medicamento funciona para o (a) senhor (a)? 1: muito bem 2: bem 3: não muito bem

2) Algum desses medicamentos o (a) incomoda de alguma forma? ( ) sim ( ) não

Se sim:

Quanto ele o (a) incomoda?

Medicamento	Muito	Não muito	Um pouco	Nunca	De que maneira o (a) incomoda?

3) Quão difícil é para o (a) senhor (a) realizar as atividades:

	Muito difícil	Pouco difícil	Não difícil	Qual medicamento?
a. Abrir/fechar a embalagem do medicamento				
b. Ler as impressões na embalagem				
c. Lembrar de tomar o medicamento				
d. Adquirir o medicamento a tempo				
e. Tomar muitos medicamentos ao mesmo tempo				

Scoring

Comportamento quanto à adesão (Questões 1a-1e)

Falha ao listar os medicamentos prescritos?	1= sim 0= não	
Parada ou interrupção da terapia em algum momento por aquisição atrasada ou outro motivo?	1= sim 0= não	
Relato de alguma dose esquecida?	1= sim 0= não	
Redução da quantidade prescrita por dose?	1= sim 0= não	
Relato de aumento da dose prescrita?	1= sim 0= não	
Resposta "não sei" para qualquer questão?	1= sim 0= não	
Recusa de responder a qualquer questão?	1= sim 0= não	
NOTA: Score $\geq 1$ indica potencial não adesão.		

Crença no tratamento (Questões 1f/g e 2)

Relato "não bem" ou "não sei" na questão 1f/g?	1= sim 0= não	
Relato de algum medicamento prescrito que o (a) incomoda?	1= sim 0= não	
NOTA: Score $\geq 1$ indica presença de barreiras para crença no tratamento.		

Barreiras para seguir tratamento (Questões 1c e 3c)

Há regime de múltipla dose (2 ou mais vezes/dia)?	1= sim 0= não	
Relato "muito difícil" ou "pouco difícil" na questão 3c?	1= sim 0= não	
NOTA: Score $\geq 1$ indica presença de barreiras para seguir o tratamento		

## Anexoll. Orientação distribuída aos pacientes pelo HEVV

	<b>Orientações ao Paciente</b>
	<b>Medicamento: Imatinibe</b>

 <b>Sobre a terapia com Mesilato de Imatinibe</b>
--

O tratamento visa a melhora da qualidade de vida, com diminuições das complicações de correntes da doença.



### ♥ Onde devo guardar o meu medicamento?

Seu medicamento deve ficar em local fresco, longe do calor, luz solar e umidade, por isso, não deve ser guardado no banheiro ou na cozinha.

Além disso, devem ser mantidos fora do alcance das crianças e animais de estimação.



### ♥ Cuide do seu medicamento!

Todos os medicamentos precisam permanecer em suas embalagens originais para garantir sua qualidade. Sempre verifique a data de validade de seus medicamentos. Nunca tome medicamentos vencidos!

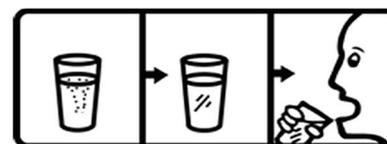


### ♥ Qual o melhor horário para tomar seu medicamento?



O Imatinibe deve ser tomado com o estômago cheio, para diminuir a possibilidade de distúrbios gastrointestinais. Tome o medicamento sempre com um copo cheio de água. Para manusear o medicamento deve-se lavar a mão antes e depois.

Caso tenha dificuldade de engolir o comprimido, você pode dissolvê-lo em um copo de água ou suco de maçã (200ml) devendo ser ingerido em seguida. Tome o medicamento sempre no mesmo horário.



### ♥ Esqueci de tomar o medicamento, e agora?

Se você esquecer de tomar uma dose do medicamento, tome assim que lembrar. Porém se já estiver próximo da outra dose **não** tome uma dose dobrada para compensar os comprimidos que faltaram. Tome apenas uma dose.

### ♥ Quais reações adversas posso ter durante o tratamento com Imatinibe?

É importante você sempre observar suas reações durante o tratamento e falar com seu médico.

As reações adversas citadas a seguir podem não ocorrer e variar a intensidade de leve a moderado, o importante é sempre falar ao médico quando essas ou outras reações acontecerem.

Tais como: dor de cabeça, manchas vermelhas no corpo, coceira, fadiga, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, câimbras, dor nos músculos e articulações, inchaço ao redor dos olhos, aumento de peso por inchaço, insônia, tontura, alteração do paladar, aumento da sensibilidade da pele ao sol.

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

### Há algum medicamento que eu não posso tomar?

Alguns medicamentos podem interferir no efeito do Imatinibe, caso esteja tomando algum dos medicamentos abaixo fale com o médico para que ele possa substituir. São eles:

- Para tratar infecção: cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina;
- Antiinflamatório: dexametasona;- Imunossupressor: ciclosporina;- Para dor ou febre: paracetamol;- Para coagulação do sangue: varfarina;- Para tratar epilepsia: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, oxcarbazepina, fosfenitoína ou primidona;- Para tratar colesterol: sinvastatina;- Para o Sistema Nervoso: benzodiazepínicos (alprazolam, clonazepam, bromazepam, diazepam) e pimozida;- Para tratar hipertensão: diltiazem, nifedipina, verapamil, e metoprolol;- Para tuberculose: rifampicina;- Fitoterápico: Erva de São João.

### Informações importantes:

- Evite bebidas alcoólicas durante o tratamento
- Evite cafeína ( café, chá preto, coca-cola ou Pepsi-cola)
- Evite ingerir os comprimidos alimentos ou sucos ácidos, alimentos processados e em conserva ( Vinagre, suco de limão, laranja, maracujá, bacon, presunto)
- Evite alimentos gordurosos ( carne vermelha com banha) e beba bastante água.

**Reações desagradáveis:**

Apesar do benefício que esse medicamento proporciona, é possível que apareça algumas reações desagradáveis, especialmente no início do tratamento. Em alguns casos pode ser necessário alterar a dose ou até suspender o tratamento.

**Realização de exames laboratoriais:**

A realização dos exames laboratoriais garante uma correta avaliação sobre o que o medicamento está fazendo no seu organismo. Em alguns casos pode ser necessário alterar a dose ou até suspender temporariamente o tratamento ou trocar para outro inibidor de tirosina kinase.

**-Em caso de dúvida:** Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia de orientação, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação das farmacêuticas da Oncologia ou seu médico.

Sua participação, adesão e responsabilidade pelo tratamento são de grande importância.

**Responsável pela Orientação**

Assinatura/Carimbo:

Data:

Telefone: (27) 2121-3777

**Orientações ao Paciente****Medicamento: Nilotinibe****♥ Sobre a terapia com Nilotinibe**

O tratamento visa a melhora da qualidade de vida, com diminuições das complicações de correntes da doença.

**♥ Onde devo guardar o meu medicamento?**

Seu medicamento deve ficar em local fresco, longe do calor, luz solar e umidade, por isso, não deve ser guardado no banheiro ou na cozinha.

Além disso, devem ser mantidos fora do alcance das crianças e animais de estimação.

**♥ Cuide do seu medicamento!**

Todos os medicamentos precisam permanecer em suas embalagens originais para garantir sua qualidade. Sempre verifique a data de validade de seus medicamentos. Nunca tome medicamentos vencidos!

**♥ Qual o melhor horário para tomar seu medicamento?**



O Nilotinibe deve ser tomado com o estômago vazio para que o alimento não interfira no seu efeito. Para tomar seu medicamento você deve estar a 2 horas sem comer nenhum tipo de alimento (por exemplo: leite, suco, pão, frutas, arroz) e aguardar 1 hora após tomar o medicamento para comer.



Tome o medicamento sempre com um copo cheio de água. Não abrir a cápsula e não ingerir qualquer alimento junto com as cápsulas. Tome o medicamento sempre no mesmo horário.



#### **Esqueci de tomar o medicamento, e agora?**

Se você esquecer de tomar uma dose, tome a próxima dose como de costume. **Não** tome uma dose dobrada para compensar os comprimidos que faltaram.

#### **Tem algum alimento que não posso comer?**

Não comer ou beber produtos ou sucos contendo toranja (*grapefruit*) como refrigerante de uva, carambola, romã.

#### **Quais reações adversas posso ter durante o tratamento com Nilotinibe?**

É importante você sempre observar suas reações durante o tratamento e falar com seu médico.

As reações adversas citadas a seguir podem não ocorrer e variar a intensidade de leve a moderado, o importante é sempre falar ao médico quando essas ou outras reações acontecerem. Tais como: tonteira, variação da pressão arterial, ritmo cardíaco irregular, palpitações, desmaios, febre, dor de cabeça, manchas vermelhas no corpo, coceira, fraqueza, náusea, vomito, constipação, diarreia, urina escura, insônia.

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

#### **Há algum medicamento que eu não posso tomar?**

Alguns medicamentos podem interferir no efeito do nilotinibe, caso esteja tomando algum dos medicamentos abaixo fale com o médico para que ele possa substituir. São eles:

- Para tratar os batimentos irregulares do coração: antiarrítmicos (amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina e sotalol);- Interferem na função do coração: clorquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, bepridil, pimozida;- Para tratar infecção: cetoconazol, itraconazol, voriconazol, moxifloxacina, claritromicina, telitromicina;- Anti-retrovirais: ritonavir;- Para tratar epilepsia: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína;- Fitoterápico: Erva de São João; Ansiolítico: Midazolam, Para tuberculose: rifampicina.

#### **Outros cuidados**

O nilotinibe contém lactose, se você tem intolerância a lactose informe ao seu médico.

#### **Informações importantes:**

- Evite bebidas alcoólicas durante o tratamento
- Evite cafeína ( café, chá preto, coca-cola ou Pepsi-cola)
- Evite ingerir os comprimidos alimentos ou sucos ácidos, alimentos processados e em conserva ( Vinagre, suco de limão, laranja, maracujá, bacon, presunto)
- Evite alimentos gordurosos ( carne vermelha com banha) e beba bastante água.

#### **Realização de exames laboratoriais:**

A realização dos exames laboratoriais garante uma correta avaliação sobre o que o medicamento está fazendo no seu organismo. Em alguns casos pode ser necessário alterar a dose ou até suspender temporariamente o tratamento ou trocar para outro inibidor de tirosina quinase.

**-Em caso de dúvida:** Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia de orientação, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação das farmacêuticas da Oncologia ou seu médico.

Sua participação, adesão e responsabilidade pelo tratamento são de grande importância.

--

### Responsável pela Orientação

Assinatura/Carimbo:

Data:

Telefone: (27) 2121-3777



## Orientações ao Paciente

**Medicamento: Dasatinibe**

### **Sobre a terapia com Nilotinibe**

O tratamento visa a melhora da qualidade de vida, com diminuições das complicações de correntes da doença.



### **Onde devo guardar o meu medicamento?**

Seu medicamento deve ficar em local fresco, longe do calor, luz solar e umidade, por isso, não deve ser guardado no banheiro ou na cozinha.

Além disso, devem ser mantidos fora do alcance das crianças e animais de estimação.



### **Cuide do seu medicamento!**

Todos os medicamentos precisam permanecer em suas embalagens originais para garantir sua qualidade. Após o uso do Dasatinibe manter o frasco bem fechado. Sempre verifique a data de validade de seus medicamentos. Nunca tome medicamentos vencidos!



### **Qual o melhor horário para tomar seu medicamento?**

O Dasatinibe pode ser ou não tomado junto com alimento. Os comprimidos não devem ser esmagados ou cortados, eles devem ser engolidos inteiros com um copo cheio de água. Tome o medicamento sempre no mesmo horário.



### **Esqueci de tomar o Dasatinibe, e agora?**

Se você esquecer de tomar uma dose, tome a próxima dose como de costume. **Não** tome uma dose dobrada para compensar os comprimidos que faltaram.

### **Quais reações adversas posso ter durante o tratamento com Dasatinibe?**

É importante você sempre observar suas reações durante o tratamento e falar com seu médico.

As reações adversas citadas a seguir podem não ocorrer e variar a intensidade de leve a moderado, o importante é sempre falar ao médico quando essas ou outras reações acontecerem.

Tais como: Retenção de líquidos, diarreia, cefaléia, dispnéia, fadiga, náusea  
Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

### **Informações importantes:**

- Evite bebidas alcoólicas durante o tratamento
- Evite cafeína ( café, chá preto, coca-cola ou Pepsi-cola)

-Evite ingerir os comprimidos alimentos ou sucos ácidos, alimentos processados e em conserva ( Vinagre, suco de limão, laranja, maracujá, bacon, presunto)

- Evite alimentos gordurosos ( carne vermelha com banha) e beba bastante água.

#### **Realização de exames laboratoriais:**

A realização dos exames laboratoriais garante uma correta avaliação sobre o que o medicamento está fazendo no seu organismo. Em alguns casos pode ser necessário alterar a dose ou até suspender temporariamente o tratamento ou trocar para outro inibidor de tirosina quinase.

#### **Outros Cuidados**

Recomenda-se aos homens em tratamento com Dasatinibefazerem uso de preservativos e às mulheres é aconselhável evitar a gravidez devido à possível ocorrência de má formação do feto.



Recomenda-se não consumir bebida alcoólica durante o tratamento.



**-Em caso de dúvida:** Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia de orientação, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação das farmacêuticas da Oncologia ou seu médico.

Sua participação, adesão e responsabilidade pelo tratamento são de grande importância.

#### **Responsável pela Orientação**

Assinatura/Carimbo:

Data:

Telefone: (27) 2121-3777

## Anexo III. Formulários do HEVV

### Formulário de entrega de medicamentos

	<h2>Formulário de Entrega de Medicamento</h2>	Código: ONC.FR.0008	
		Data da Elaboração: 17/09/2012	Revisão: 004 23/09/2015

<b>Paciente:</b>	<b>Prontuário:</b>
------------------	--------------------

<b>Medicamento:</b>	<b>Apresentação:</b>
---------------------	----------------------

Data	Quant	Lote	Observações	Recebido por:	Assinatura	Grau de parentesco	Nº do receptor
__/__/__							
__/__/__							
__/__/__							
__/__/__							
__/__/__							
__/__/__							
__/__/__							
__/__/__							