

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**

**ALAN RODRIGUES ANDRADE
DANIEL DA SILVA LEITÃO**

**ANÁLISE DA ADERÊNCIA AO TRATAMENTO COM IMATINIB NA LEUCEMIA
MIELÓIDE CRÔNICA: um estudo retrospectivo em um hospital da Amazônia
brasileira.**

**Belém
2019**

**ALAN RODRIGUES ANDRADE
DANIEL DA SILVA LEITÃO**

**ANÁLISE DA ADERÊNCIA AO TRATAMENTO COM IMATINIB NA LEUCEMIA
MIELÓIDE CRÔNICA: um estudo retrospectivo em um hospital da Amazônia
brasileira.**

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do
grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.
Orientador: Prof. Dr. Moisés Hamoy.**

**Belém
2019**

ALAN RODRIGUES ANDRADE

DANIEL DA SILVA LEITÃO

ANÁLISE DA ADERÊNCIA AO TRATAMENTO COM IMATINIB NA LEUCEMIA
MIELÓIDE CRÔNICA: um estudo retrospectivo em um hospital da Amazônia brasileira.

Trabalho de Conclusão apresentado para obtenção do grau em Medicina pela Universidade Federal do Pará.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Moisés Hamoy

Instituto de Ciências Biológicas – UFPA

Profa. Dra. Vanessa Jóia de Mello

Instituto de Ciências Biológicas – UFPA

Prof. Ms. Rômulo Augusto Feio Farias

Instituto de Ciências Biológicas – UFPA

Aprovado em: ____/____/____

Conceito:_____

Aos meus pais, que mesmo com todas as dificuldades impostas pela vida, olharam adiante da sua realidade e com muito esforço, apoio e carinho tornaram possível a minha formação acadêmica.

Alan Rodrigues Andrade.

À minha mãe e à minha avó, que me ensinaram que o amor é a ferramenta mais poderosa para promover a transformação do ser humano.

Daniel da Silva Leitão.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Moisés Hamoy pela imensa contribuição, dedicação e conhecimentos transmitidos durante a orientação deste trabalho;

À Profa. Dra. Vanessa Joia de Mello pela orientação e revisão do artigo científico fruto da realização deste trabalho;

Aos nossos grandes amigos: Caio, Djanes, Hiago, Igor e Paulo, pelo grande afeto e união demonstrado ao longo destes seis anos, que tornaram nossa caminhada indubitavelmente mais leve e feliz, e nos enriqueceram a memória com grandes histórias.

*O Cosmos é tudo o que existiu, existe, ou existirá [...]
O Cosmos também está dentro de nós. Somos feitos de poeira das estrelas.
Nós somos uma maneira do Cosmos conhecer a si mesmo.*

Carl Sagan.

RESUMO

Introdução: Houve uma revolução no tratamento da leucemia mieloide crônica desde a introdução do imatinib. No entanto, a aderência do paciente ao tratamento, possui um grande impacto na resposta obtida com o tratamento médico. O objetivo desse trabalho foi analisar a adesão medicamentosa e os fatores que a influenciaram em pacientes portadores de leucemia mieloide crônica de um hospital de referência da Amazônia Brasileira.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo o qual incluiu 120 pacientes com leucemia mieloide crônica, de janeiro de 2002 a dezembro de 2014. A aderência foi estimada pela *Proportion of Days Covered* (Proporção de Dias Cobertos) e a persistência através da curva de Kaplan-Meier. Os dados foram analisados no software Epi Info 7® enquanto que as análises das variáveis contínuas e categóricas foram realizadas pelos testes de Mann-Whitney e o exato de Fisher, respectivamente.

Resultados: Vinte e sete pacientes (22,5%) foram considerados não aderentes. Houve uso irregular de medicamentos e desinteresse pelo tratamento em 20,83% (n=25) dos quais 13 foram considerados não aderentes (p <0,001). 26,67 % (n=32) abandonaram o tratamento em algum período. Destes, 56,25% (n= 18) eram não aderentes (p <0,001). Distância até o hospital, falta de medicação e efeitos colaterais foram todos não significativos para a baixa adesão. Ao final de 360 dias de follow-up, 44,16% (n=53) dos pacientes apresentaram quebra da persistência, cuja média foi de 255 dias.

Conclusão: A adesão encontrada neste estudo foi semelhante à encontrada em outros estudos do gênero. Os únicos fatores que influenciaram negativamente a adesão foram o desinteresse e o abandono do tratamento, o que pode refletir a necessidade de educar individualmente os pacientes portadores de leucemia mieloide crônica.

Palavras-chave: Leucemia; Mieloide; Crônica; Adesão; Imatinib; Amazônia.

ABSTRACT

Background: There has been a revolution in the treatment of Chronic Myeloid Leukemia since imatinib's introduction. However, patient adherence has a great impact on the response obtained with medical treatment. This study's objective was to analyze the drug adherence and the factors that influenced it in patients with Chronic Myeloid Leukemia in a referral hospital in the Brazilian Amazon.

Method: Retrospective study including 120 patients with Chronic Myeloid Leukemia from January 2002 to December 2014. The adherence was estimated by the Proportion of Days Covered, and the persistence by Kaplan-Meier analysis. The data was analyzed in Epi Info 7@ software and the relationship between continuous and categorical variables was analyzed by Mann-Whitney's U Test and Fisher's exact, respectively. A p-value lower than 0.05 was considered significant.

Results: Twenty-seven patients (22.5%) were considered non-adherent. There has been irregular medication use and disinterest in the treatment in 20.83% (n=25) of which 13 were considered non-adherent (p<0.001). 26.67% (n=32) abandoned the treatment for a period. Of those, 56.25% (n=18) were non-adherent (p<0.001). Distance to the hospital, lack of medication and side-effects were all non-significant to low adherence. At the end of a 360-days-follow-up, 44.16% (n=53) of patients presented a break in persistence, which average was 255 days.

Conclusion: The adherence found in this study was similar to that found in others of its kind. The only factors that negatively influenced the adherence were disinterest and abandon of treatment, which can reflect the need to individually educate Chronic Myeloid Leukemia suffering patients.

Keywords: Leukemia; Myelogenous; Chronic; Adherence; Imatinib; Amazon

LISTA DE ABREVIATURAS

ABL	<i>Abelson Leukemia Vírus</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAC	Autorização de Procedimento de Alta Complexidade
BCR	<i>Breakpoint Cluster Region</i>
CMA	<i>Continuous Measure of Adherence</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
HOL	Hospital Ophir Loyola
IP3	Fosfatidilinositol-3-quinase
JAK-STAT	<i>Janus-Activated Kinase</i>
LMC	Leucemia Mieloide Crônica
MAPK	<i>Ras-Mitogen-Activated-Protein-Kinase</i>
MI	Mesilato de Imatinib
MPR	<i>Medication Possession Ratio</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PDC	<i>Proportion of Days Covered</i>
Ph	Philadelphia
SUS	Sistema Único de Saúde
TDM	Transtorno Depressivo Maior

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	11
1.1	OBJETIVO GERAL	12
1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
2.	REVISÃO DA LITERATURA	13
3.	CASUÍSTICA E MÉTODO	16
3.1	TIPO DE PESQUISA	16
3.2	AMOSTRA	16
3.3	COLETA DE DADOS	17
3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	19
4.	RESULTADOS	20
5.	DISCUSSÃO	25
6.	CONCLUSÃO	29
	REFERÊNCIAS	30
	ANEXO A: REGISTRO NA PLATAFORMA BRASIL	34
	APÊNDICE A: ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO	35

1. INTRODUÇÃO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença neoplásica de origem hematológica que atualmente conta com um tratamento medicamentoso que pode aumentar drasticamente a sobrevivência dos pacientes que sofrem desta condição.

No Brasil, este medicamento é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) sem custo adicional para o paciente, que pode ser retirado em centros de referência por meio de Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC).

A descontinuação do uso destes medicamentos ou o seu uso irregular associam-se a maiores taxas de resistência à terapia medicamentosa, menor expectativa de vida e maior custo para o Estado, levando em consideração que são medicações que não são produzidas em território nacional e tem um custo consideravelmente elevado.

O problema da não adesão ao Imatinib (medicamento utilizado para o tratamento de pacientes com LMC) é um tema de interesse mundial, pois apesar de ser um fármaco com simples posologia, verifica-se que a taxa de adesão ao mesmo, em vários centros mundiais, não é tão satisfatória. Como já foi exposto acima, este fato pode ser inclusive considerado um problema de saúde pública e, por isso, tem relevância de ser estudado.

Existe uma série de pesquisas em centros internacionais sobre a adesão ao imatinibe em portadores de LMC, entretanto verifica-se que as pesquisas brasileiras sobre o tema são escassas, o que torna este um trabalho de interesse para as autoridades locais da saúde.

A instituição do SUS, inspirado no *National Health Service* da Inglaterra pela constituição de 1988 foi um marco no acesso à saúde, embora ainda tenha vários pontos críticos que necessitam mais atenção e reformas.

Na área da saúde, a falta de possibilidade do deslocamento entre o interior do Pará e a capital por meios de caráter público somado a um nível reduzido de escolaridade dos pacientes pode ser um fator importante e atual na falta de adesão de uma parcela menos favorecida da população que depende deste meio de transporte.

Além disso, a própria falta de informação fornecida ao paciente e/ou familiares a respeito da importância da continuidade terapêutica podem vir a influenciar na adesão dos pacientes ao tratamento. Existem formas indiretas de quantificar a adesão ao tratamento, por meio de certas equações existentes para esse propósito. Este assunto será retomado e explicado adiante em outro tópico.

Considerando o Brasil, um país de dimensões continentais, pode-se esperar que as desigualdades social e educacional, dentre outros fatores, possam vir a influenciar na adesão ao

tratamento com o imatinib, principalmente na Região Amazônica, cuja população considerada tradicional é composta principalmente por índios, ribeirinhos e seringueiros que subsistem de extrativismo e da pequena agricultura (REGO; METZE; METZE, 2015; CONFALONIERI, 2005).

Ainda, praticamente inexistem estudos que relacionem as características da Região Amazônica com os respectivos perfis epidemiológicos. Nesse contexto, este estudo analisou de maneira retrospectiva a aderência e os fatores que influenciaram na mesma em pacientes portadores de LMC de um hospital da Região Amazônica.

1.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral do trabalho é identificar os possíveis fatores que podem influenciar na aderência do tratamento com o fármaco mesilato de imatinib em pacientes portadores de LMC, avaliando através da ficha clínica destes pacientes os possíveis fatores que podem estar relacionados a uma diminuição da aderência à terapia com o fármaco.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a amostra no seu contexto sócio demográfico (média de idade, local de origem, gênero, escolaridade)
- Determinar quantitativamente a adesão dos pacientes utilizando o cálculo do *Proportion of Days Covered*;
- Determinar a persistência da adesão ao tratamento da amostra;
- Identificar se existe relação entre as variáveis sócio demográficas e a adesão ao tratamento;
- Determinar a influência do local de origem na adesão;
- Determinar as causas pra Abandono do tratamento;
- Determinar os principais efeitos adversos responsáveis pela baixa adesão;
- Identificar qualquer outro fator que possa vir a influenciar na adesão;
- Comparar os dados deste trabalho com os que existem disponíveis na literatura atual;
- Buscar estabelecer um modo eficaz de enfrentar o problema da baixa adesão, com base nos dados fornecidos pelo presente trabalho.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A leucemia mielóide crônica (LMC) resulta de uma disfunção hematológica mieloproliferativa clonal que provoca uma proliferação e acúmulo de células mielóides e seus progenitores. No Brasil, a incidência de LMC é de um a dois casos para cada 100 mil habitantes/ano e representa cerca de 15% de todas as leucemias. Segundo dados da Estimativa 2018 da Incidência de Câncer no Brasil, sem considerar os tumores de pele não-melanoma, a leucemia é o quinto câncer mais frequente em homens na região Norte (4,17/100 mil) e a sexta em mulheres da mesma região (3,29/100 mil) (BRASIL, 2018).

A genética da LMC é caracterizada por uma alteração citogenética específica conhecida como cromossomo “Philadelphia” (Ph). O cromossomo Ph é o resultado de uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, t(9;22)(q34;q11), que faz com que o oncogene *abl* (*Abelson Leukemia Virus*) presente no cromossomo 9 se una ao gene *bcr* (*Breakpoint Cluster Region*) presente no cromossomo 22 (BERGANTINI et al., 2005).

A consequência dessa alteração citogenética é a formação do oncogene BCR-ABL que expressa a oncoproteína quimérica BCR-ABL que possui atividade cinase constitutiva, o que permite o crescimento das células leucêmicas. A interação entre a oncoproteína BCR-ABL e moléculas citoplasmáticas leva a uma disfunção de processos celulares chaves, podendo citar a alteração da via MAPK (*Ras-Mitogen-Activated-Protein-Kinase*) que provoca um aumento da proliferação celular, a alteração da via JAK-STAT (*Janus-Activated Kinase*) que leva a uma disfunção da sua atividade transcricional e, por fim, a alteração da via do fosfatidilinositol-3-quinase (IP3) que resulta em aumento da apoptose (SAGLIO et al., 2010).

A progressão da LMC pode ser dividida em três fases: crônica, acelerada e crise blástica. Na fase crônica ocorre hiperplasia medular sendo que as células mielóides são capazes de se diferenciar e as manifestações no sangue periférico são facilmente controladas pela terapia medicamentosa convencional.

Na fase acelerada, que também pode ser chamada de fase de transformação, a LMC é resistente à terapia medicamentosa tendo como característica a evolução clonal e, no sangue periférico, a presença de $\geq 15\%$ de blastos.

A fase blástica, também chamada de fase aguda, é agressiva, geralmente resistente à terapia convencional, com um quadro de leucemia aguda que permite ao doente uma sobrevida muito curta. Essa fase possui como característica a presença de $\geq 30\%$ de blastos no sangue periférico ou na medula óssea. O avanço da doença torna o tratamento mais difícil a cada fase. (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2003).

A LMC era uma doença invariavelmente fatal até a introdução do Mesilato de Imatinib (MI), que mudou a terapia até então utilizada (TRELA; GLOWACKI; BLASIACK, 2014). O MI é um inibidor tirosina quinase específico que inibe a atividade da BCR-ABL e prolonga a sobrevida dos pacientes com LMC, sendo o padrão atual para tratamento desta doença. O MI pode atuar em todas as fases da LMC, mas respostas mais amplas e duradouras são vistas em pacientes em fase crônica da doença, principalmente os recém-diagnosticados (CORTES et al., 2009).

O MI (STI-571), conhecido comercialmente como Glivec®, foi desenvolvido no final dos anos 90, por uma empresa farmacêutica suíça, sendo primeiramente chamado de CGP 57148 (HAMERCHLAK et al., 2004). Esse fármaco foi aprovado para tratamento da LMC em 2001 pela FDA devido a sua notável atividade e toxicidade moderada (TRELA; GLOWACKI; BLASIACK, 2014). No Brasil a aprovação ocorreu também em 2001 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

O tratamento com o imatinib é realizado a longo prazo e nesse contexto se insere um importante componente do plano terapêutico dos pacientes com LMC: a adesão ao imatinib (DIGISHA et al., 2014). A aderência pode ser definida de acordo com a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS) como “a medida em que o comportamento de uma pessoa – tomar medicação, seguir uma dieta e executar mudanças de estilo de vida – corresponde as recomendações acordadas por um profissional da saúde” (KEKÄLE et al., 2014). Assim, é muito importante a adesão do paciente ao tratamento, pois a má adesão está associada há alguns desfechos negativos, como por exemplo, redução da sobrevida e falhas em alcançar resposta molecular maior e resposta molecular completa (GUERIN et al., 2014; DIGISHA et al., 2014).

Diversos métodos podem ser usados para calcular a adesão, sendo encontradas diversas fórmulas na literatura (SANTOLERI et al., 2013). Dentre esses métodos, os mais comumente usados para calcular de forma indireta a adesão são: MPR (*Medication Possession Ratio*), CMA (*Continuous Measure of Adherence*) e o PDC (*Proportion of Days Covered*) (SANTOLERI et al., 2013). O PDC é calculado pela divisão do número total de dias em que o paciente foi suprido pela medicação sobre o número total de dias do período de observação (Equação 1), sendo considerados bons aderentes aqueles com um PDC $\geq 80\%$ (0,80) e não aderentes aqueles com um PDC $< 80\%$.

$$PDC = \frac{\textit{Total de dias de suprimento}}{\textit{Total de dias avaliados}} \times 100\%$$

Equação 1: Fórmula para o cálculo do PDC

O paciente portador de LMC em tratamento com mesilato de imatinib, no Brasil, é um paciente fidelizado, que comparece mensalmente para avaliação médica, seguida da retirada do medicamento para mais um período de tratamento, pois o medicamento é dispensado pelo SUS mediante APAC emitida pelo médico após consulta médica, normalmente numa frequência mensal (30 comprimidos ao mês, consultas mensais), em centros especializados de terapia hemato-oncológica.

Essa necessidade de um acompanhamento próximo e rigoroso pode estar relacionado a uma possível associação entre abandono do tratamento e procedência do paciente, uma vez que grandes distâncias podem dificultar o acesso do paciente à consulta e a obtenção da medicação.

Efficace et al., 2012 inferiu que um maior nível de apoio social, a satisfação com as informações recebidas e carga de drogas concomitante são os principais fatores associados com uma aderência ideal para o tratamento com imatinib a longo prazo em pacientes com LMC.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 TIPO DE PESQUISA

Este foi um estudo descritivo, observacional e retrospectivo realizado no Hospital Ophir Loyola (HOL) na cidade de Belém, capital do estado do Pará. Este hospital é considerado um centro de referência para o tratamento do câncer na região da Amazônia Brasileira. O presente trabalho esteve de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e seu projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HOL e registrado na Plataforma Brasil (CAAE: 52274915.5.3001.5550) em 17/03/2016 (ver: **ANEXO A**)

3.2 AMOSTRA

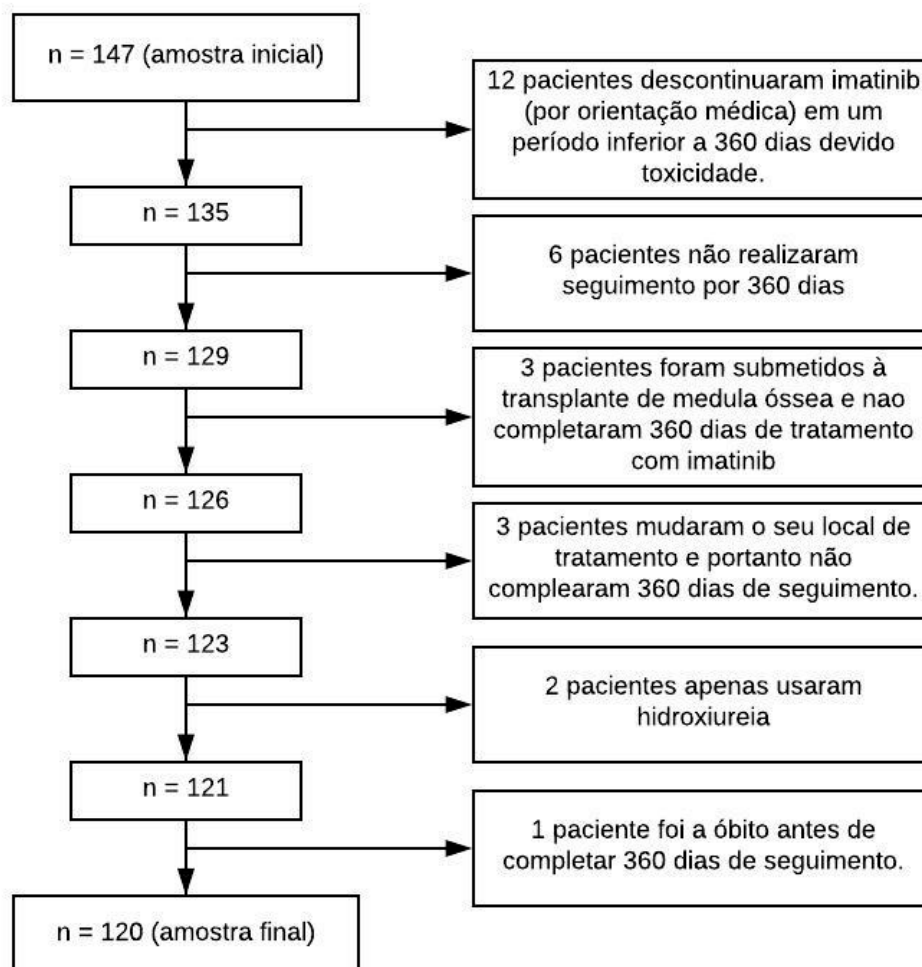
A amostra inicial consistiu de 147 pacientes, entretanto, apenas 120 foram considerados elegíveis (**Fluxograma 1**). Foi medida a adesão ao imatinib por 360 dias (o primeiro ano de tratamento) de 120 pacientes entre os anos de 2002 e 2014 em prontuários médicos não-eletrônicos.

Os prontuários foram sequencialmente selecionados para incluir todos os possíveis pacientes deste hospital neste período que fossem elegíveis, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Dessa forma, não houve a necessidade de contato direto entre os pesquisadores e os pacientes, o que dispensou a necessidade de Termo de Consentimento. Isto esteve nos conformes das normas do comitê de ética do hospital.

Os critérios de inclusão incluíam pacientes diagnosticados com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) BCR/ABL-positiva independentemente de gênero, faixa etária ou raça, que tenham tido imatinib prescrito e foram seguidos por um período mínimo de 360 dias, para uma observação mais confiável da adesão (AL-DEWIK et al., 2016; DOS REIS et al., 2013; WARD et al., 2015).

Os critérios de exclusão compuseram pacientes que estiveram em tratamento com imatinib por menos de 360 dias devido importante toxicidade e descontinuaram o tratamento por ordem médica e o trocaram por outro Inibidor da Tirosino-Quinase; os pacientes que por motivos diversos não atingiram o período de observação de 360 dias e pacientes que tiveram transplante de medula óssea precocemente no tratamento (**Fluxograma 1**).

Fluxograma 1: Fluxo demonstrativo da seleção da amostra do estudo.



Fonte: Protocolo de pesquisa.

Apesar de mais de um critério de exclusão ser presente em um mesmo paciente, na Figura 1 eles foram agrupados dentre apenas um critério para um melhor entendimento.

3.3 COLETA DE DADOS

Para avaliação quantitativa da aderência, foi preferido o método do *Proportion of Days Covered* (PDC), calculado pela razão dos dias supridos pela medicação pelo total de dias observados, como demonstrado na **Equação 1** no tópico anterior.

Para homogeneizar os cálculos, um período de observação fixo de 360 dias foi usado seguindo o primeiro dia de prescrição do imatinib. O grupo que alcançou $PDC \geq 80\%$ foi

definido como aderente, e o grupo com PDC < 80% foi definido como não aderente. Este ponto de corte foi estabelecido por sua utilização em diversos outros estudos (DESHPANDE et al., 2018; SUSSMAN et al., 2017; ROEBRUCK; KAESTNER; DOUGHERTY, 2018).

As variáveis que influenciaram o valor do PDC e, conseqüentemente, a aderência, foram posteriormente investigadas. Das variáveis coletadas, dados sócio demográficos incluíram gênero, idade, local de origem e nível educacional. Este último foi estratificado conforme a Lei de Diretrizes e Bases da Educação Nacional do Brasil (BRASIL, 1996), correspondendo a: 0-1 anos (analfabeto), 2-9 anos (Ensino Fundamental incompleto ou completo), 10-13 anos (Ensino Médio incompleto ou completo) e ≥ 14 anos (Ensino Superior incompleto ou completo). Dados faltantes sobre essa variável foram referidos como “não informado” e não foram utilizados nos cálculos da análise.

A amostra foi agrupada de acordo com a distância em linha reta do seu local de origem para a cidade de Belém, onde o HOL está localizado. O uso de uma linha reta foi preferido em relação à distância de rodovias devido às características geográficas da região, considerando-se que muitas pessoas utilizam barcos e em alguns casos aviões para irem de uma cidade para outra. A estratificação da distância foi feita de acordo com as cidades mais importantes geopoliticamente nos arredores de Belém. Os intervalos foram os seguintes: 0 km (Belém), 0-70 km, 70-150 km, 150-370 km, 370-600 km e maior que 600 km.

Outras variáveis que incluíram informações relevantes para a aderência foram agrupadas em intencionais e não intencionais, como proposto por Dos Reis et al. (2013) em seu estudo. Fatores não intencionais incluíram distância do local de origem, baixo nível educacional, reações adversas e falta da medicação no hospital. Fatores intencionais foram compostos pela suspensão do imatinib devido gravidez, abandono sem justificativa e o fator desinteresse.

Abandono foi definido neste trabalho como a falta a três ou mais consultas médicas consecutivas sem justificativa. Desinteresse foi definido como irregularidades nas consultas ou mudanças não recomendadas de doses, todas sem explicações plausíveis, apesar de orientações médicas adequadas. Persistência foi definida como o intervalo de tempo em dias entre o primeiro dia de uso do imatinib e o primeiro dia de descontinuação do tratamento (isto é, a cessação do uso da medicação sem orientação médica prévia).

Devido à alta prevalência nesta região, também foi investigada a relação entre o mal estar induzido por parasitoses e sua associação com a aderência.

Foi ainda confeccionada uma curva de Kaplan-Meier usando a Persistência como o fenômeno de estudo no seguimento, como feito por Santoreli et al. (2013) e similarmente a Rego; Metze e Metze (2015).

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a tabulação e análise de dados foi criado um formulário eletrônico com o *input* das variáveis anteriormente mencionadas no *software* EpiInfo 7®. Posteriormente, o banco de dados foi exportado como um arquivo do Microsoft Excel® para melhor visualização dos dados e facilidade de trabalho. Para plotagem gráfica, foi utilizado o *software* Prism®.

Para análise das variáveis, para as contínuas foi utilizado o teste de Mann-Whitney. O teste estatístico de escolha para as variáveis categóricas foi o exato de Fisher. Foi utilizado intervalo de confiança de 95% e valores-*p* inferiores a 0,05 foram considerados significantes.

4. RESULTADOS

A média de idade do estudo foi de $46 \pm 17,4$ anos. Dados a respeito da análise da distribuição de gênero, nível educacional e alcance da distância estão disponíveis na **Tabela 1**.

Tabela 1: Dados sócio demográficos e características clínicas dos pacientes com LMC, estratificados pelos grupos aderente e não-aderente.

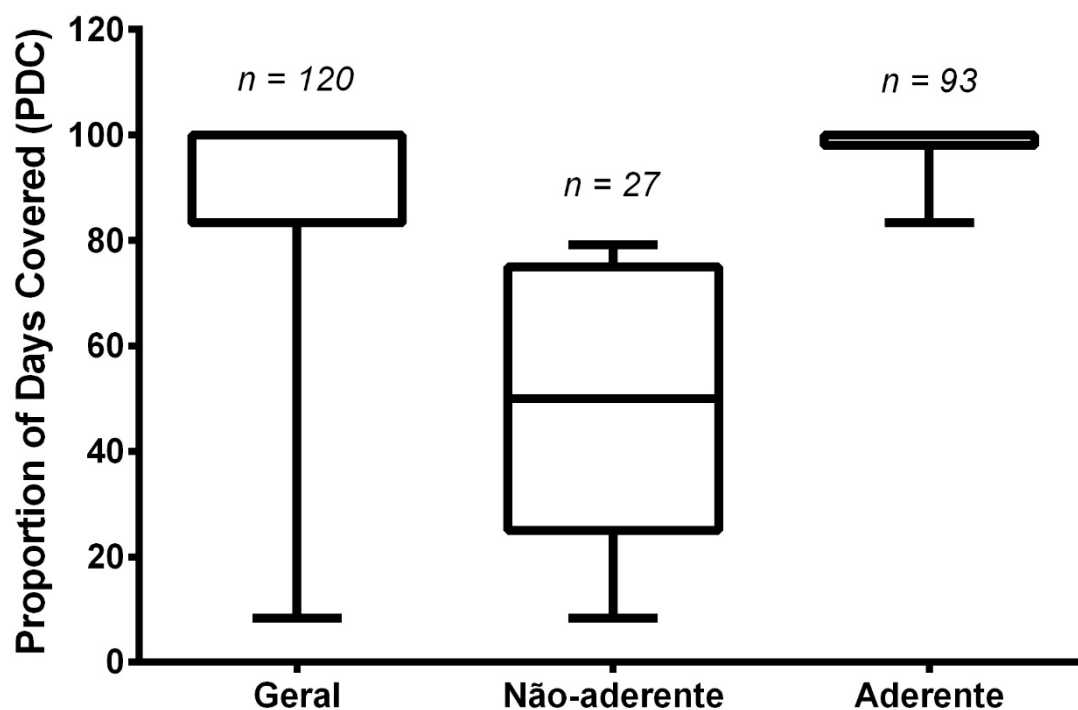
Variável Sócio Demográfica	Aderentes	Não Aderentes	Valor- <i>p</i>
1. Gênero			
Masculino	55,91% (n=52)	37,03% (n=10)	-
Feminino	44,09% (n=41)	62,96% (n=17)	0,124
2. Idade	$46 \pm 17,40$	$16 \pm 17,46$	0,111*
3. Nível de Escolaridade			
0-1 ano	6,45% (n=6)	3,70% (n=1)	1,0
2-9 anos	39,78% (n=37)	29,63% (n=8)	1,0
10-13 anos	26,88% (n=25)	18,51% (n=5)	1,0
≥ 14 anos	8,60% (n=8)	7,41% (n=2)	-
Não informado	18,28% (n=17)	40,74% (n=11)	-
4. Alcance da Distância			
Zero	45,16% (n=42)	40,74% (n=11)	-
0-70 km	20,43% (n=19)	22,22% (n=6)	0,826
70-150 km	7,53% (n=7)	7,41% (n=2)	0,821
150-370 km	16,13% (n=15)	25,93% (n=7)	0,808
370-600 km	8,60% (n=8)	0	0,425
Mais de 600 km	2,15% (n=2)	3,70% (n=1)	0,537
Total	100% (n=93)	100% (n=27)	

*Para esta variável foi utilizado Teste U de Mann-Whitney. Para as demais variáveis foi escolhido o exato de Fisher.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

A média do PDC foi de $86,51\% \pm 23,92\%$, e 22,5% dos pacientes (n=27) foram considerados não-aderentes (isto é, valores de PDC inferiores a 80%). Os 77,5% restantes (n=93) foram considerados aderentes. Os valores gerais do PDC e destes dois grupos são mostrados no **Gráfico 1**.

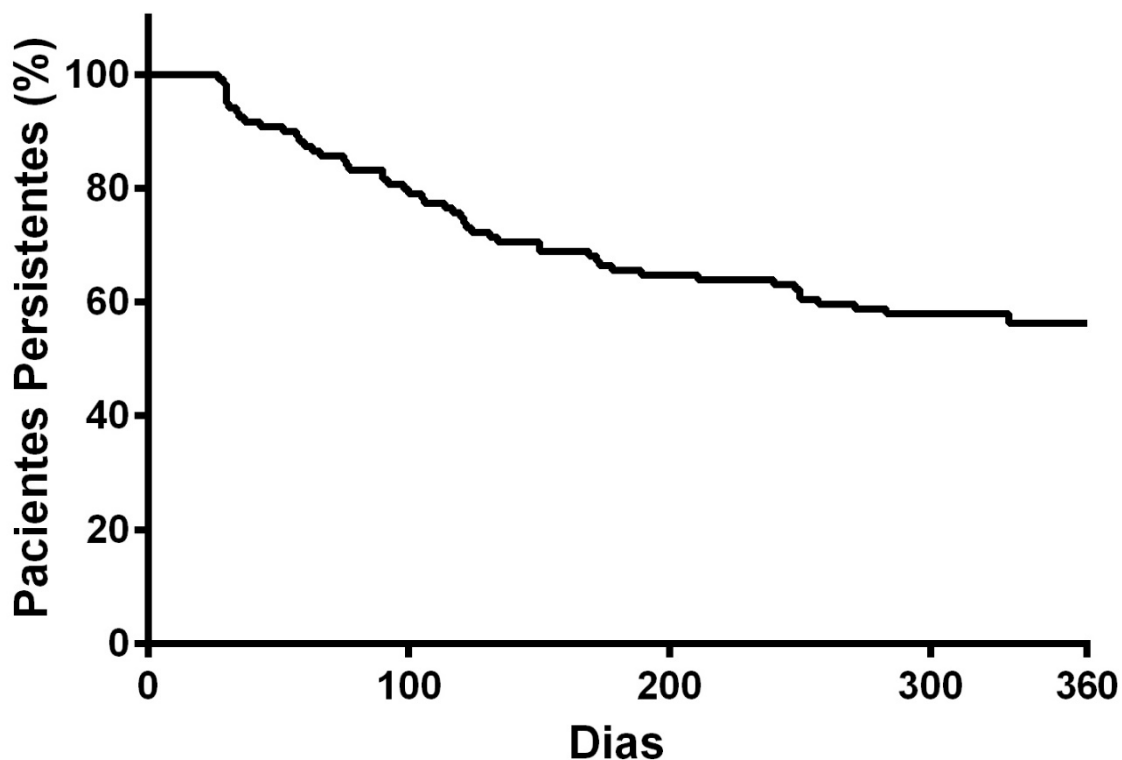
Gráfico 1: *Boxplot do Proportion of Days Covered entre os grupos.*



Fonte: Protocolo de pesquisa.

Ao final de um seguimento de 360 dias, 44,16% (n=53) dos pacientes demonstraram uma quebra na persistência, como demonstrado no **Gráfico 2**. É notável que mais de 40% dos pacientes demonstraram este fenômeno ao final de 360 dias, e que aproximadamente metade destes casos ocorreram antes de 100 dias de seguimento. A média da persistência foi de 255 ± 130 dias.

Gráfico 2: Curva de Kaplan-Meier considerando a quebra na persistência como o fenômeno estudado no seguimento.



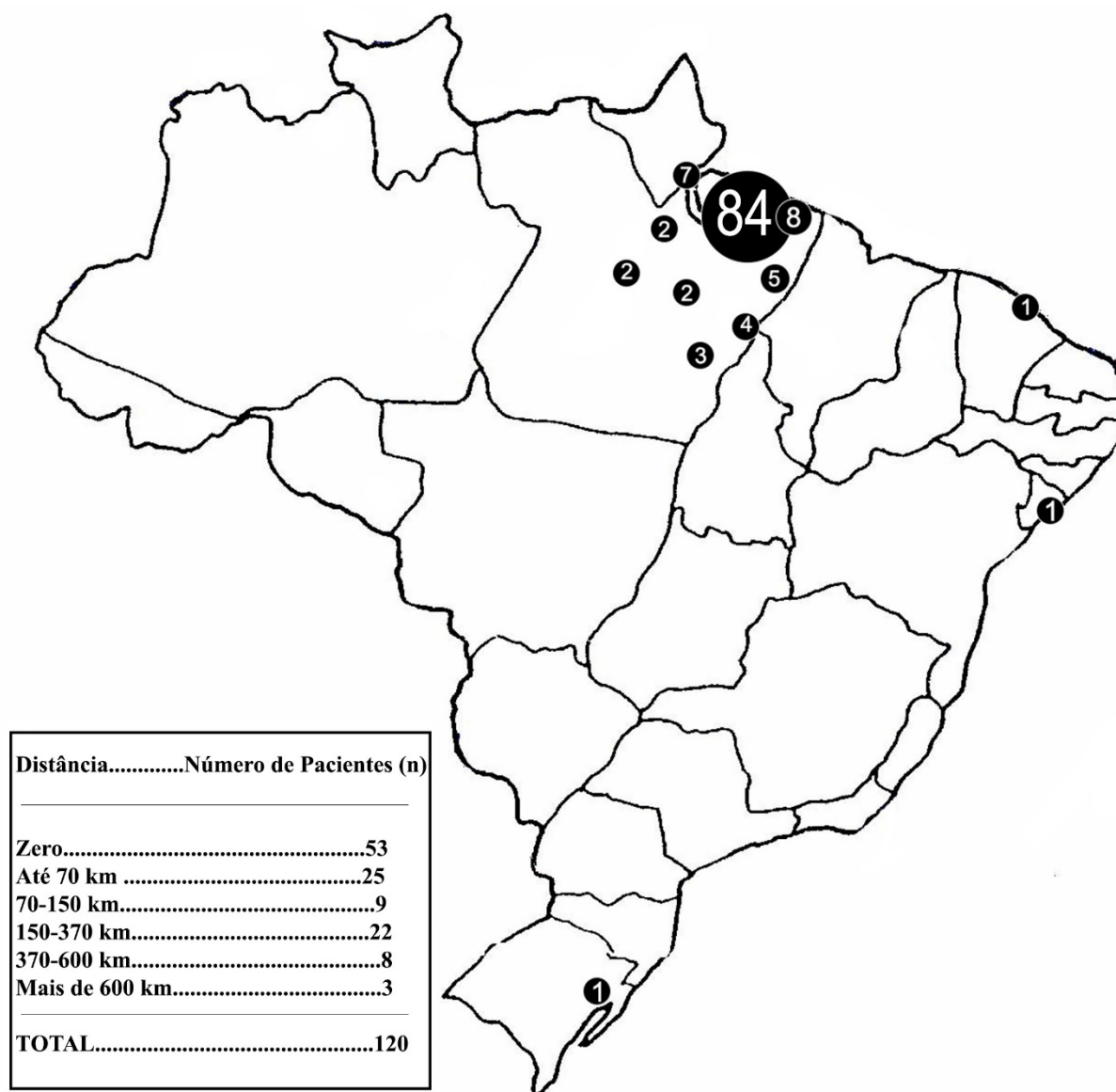
Fonte: Protocolo de pesquisa.

Uma quantidade considerável da população sofreu de parasitismo durante o tratamento (23,33%; n=28), a maior incidência na amostra foi a *Entamoeba histolytica*, em 6,89% (n=6) dos casos, seguido do *Ascaris lumbricoides* em 4,17% (n=5). No geral, a presença de parasitismo não foi um fator que interferiu de forma significativa com a aderência ($p = 0,22$).

A relação das respectivas distâncias dos pacientes para a consulta médica no Hospital Ophir Loyola (HOL) pode ser encontrada no **Mapa 1**.

Nenhuma das distâncias consideradas demonstraram-se um fator significativo em relação à distâncias menores. A **Tabela 1** apresenta os valores-p das variáveis.

Em 18,33% (n = 22) prontuários, médicos registraram suspeitas de uso irregular da medicação e desinteresse por parte do paciente, e outros três pacientes foram classificados no grupo Desinteresse, devido idas irregulares durante o tratamento sem evidências de causas plausíveis, totalizando 20,83% (n = 25) pacientes pra este fator.

Mapa 1: Mapa do Brasil contendo a densidade demográfica da amostra

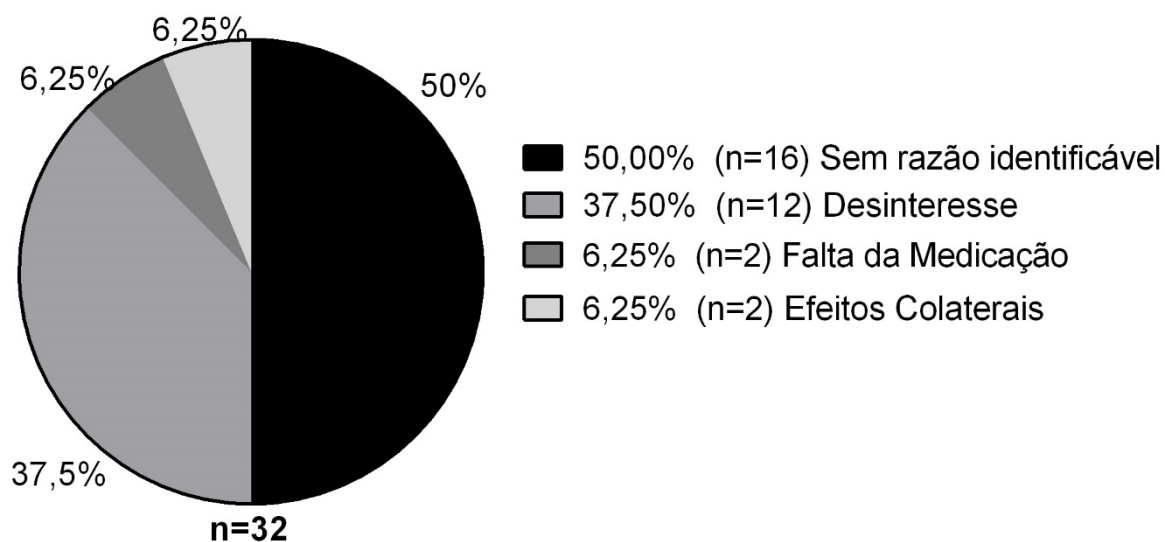
Fonte: Protocolo de pesquisa.

Destes, 13 foram considerados não-aderentes, o que representou um fator significante na baixa adesão ($p < 0,001$).

Um total de 26,67% ($n = 32$) pacientes abandonaram o tratamento por um período e 56,25% destes demonstraram baixa aderência ($n = 18$), comparado a 9,09% do grupo que não abandonou. Dessa forma, esta variável também se demonstrou interferir significativamente na não-adesão ($p < 0,001$).

As razões que se correlacionaram com o abandono estão demonstradas no **Gráfico 3**.

Gráfico 3: Distribuição das causas para abandono do uso de Inibidores de Tirosino-Quinase.



Fonte: Protocolo de pesquisa.

A falta do imatinib no hospital afetou 7,5% (n = 9) pacientes, entretanto não foi considerado um fator significativo para interferir na adesão ($p = 0,12$).

De acordo com a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), dos 2 pacientes que abandonaram o tratamento devido efeitos colaterais, um experimentou dor em extremidades inferiores Grau-3 e borramento visual Grau-3, enquanto o outro experimentou neutropenia febril Grau-3. Estes pacientes interromperam o tratamento sem orientação médica, e faltaram à mais de três consultas consecutivas, portanto, preenchendo a definição de Abandono deste estudo.

5. DISCUSSÃO

A baixa aderência ao imatinib é um problema comum na prática clínica, como descrito em vários estudos (ELIASSON et al., 2011; IBRAHIM et al., 2011; KAPOOR et al., 2015). Está relacionado a um risco significativamente maior de falha terapêutica e resistência ao imatinib (KAPOOR et al., 2015; IBRAHIM et al., 2011; JABBOUR et al., 2012), bem como elevação nos custos de serviços de saúde (DE ALMEIDA et al., 2013; WU et al., 2010).

Alguns estudos verificaram que o MPR está inversamente associado com custos e o uso de recursos no tratamento da LMC (JABBOUR et al., 2012). Este uso de recursos pode ser entendido como um maior número de hospitalizações, aumento de custos de pacientes ambulatoriais e aumento dos custos de terapia farmacológica não relacionada com o imatinib (JABBOUR et al., 2012). Por isso, a baixa adesão ao imatinib pode ser considerada um problema de saúde pública.

Os objetivos deste estudo foram observar e analisar as causas para baixa adesão na região Amazônica, onde existe uma carência de estudos que correlacionem aspectos clínicos com as características sócio demográficas, bem como comparar este com outros trabalhos brasileiros e mundiais.

A média geral do PDC foi superior a 80%, indicando que a população de modo geral é aderente, porém deve ser notada a grande variedade de resultados encontrada, uma vez que o desvio-padrão foi relativamente alto. A taxa de adesão foi 77,5%, que é similar ao que é encontrado em outros estudos internacionais (ELIASSON et al., 2011; KAPOOR et al., 2015).

Não obstante, foi consideravelmente maior do que um estudo em Fortaleza (DOS REIS et al., 2013), outra cidade brasileira, no qual apenas 53% dos pacientes teve adesão satisfatória. Entretanto, é importante notar que a taxa de adesão ainda é longe do ideal numa doença grave como é a LMC (ELIASSON et al., 2011; KAPOOR et al., 2015).

A persistência demonstrou-se uma variável importante neste estudo: ao final de um curto período de seguimento (360 dias), 44,16% dos pacientes apresentaram pelo menos uma descontinuação na terapia. A **Figura 4** mostra que há uma grande tendência em descontinuar a terapia logo após o início, antes de 150 dias. Estes achados estão em contraste com o descrito por Santoleri et al. (2013), que demonstrou uma persistência de mais de 90% em sua amostra de pacientes usando imatinib pelo mesmo período de observação.

Especula-se que esta importante taxa de descontinuação encontrada no presente trabalho reflete a falta de conhecimento dos pacientes da necessidade de controle rigoroso da doença.

De fato, um estudo brasileiro conduzido por Hamerschlak et al. (2015), usando uma amostra de 8 capitais brasileiras, concluiu que apesar de pacientes estarem sendo diagnosticados rapidamente e possuindo bom acesso ao tratamento, existe falta de compreensão da importância das medidas de controle da LMC.

Dentre os fatores sociodemográficos, o nível educacional baixo não correlacionou-se significativamente com a baixa aderência, comparativamente a níveis educacionais progressivamente mais altos. Entretanto, um estudo brasileiro na cidade de Teresina (REGO; METZE; METZE, 2015) identificou uma correlação positiva entre os níveis educacionais e a resposta citogenética. Todavia, num estudo multicêntrico (EFFICACE et al., 2014), não houve correlação entre as mesmas variáveis.

Por outro lado, é importante notar que no presente estudo não houve registro no nível educacional de 20,38% da amostra de pacientes, o que pode ter tido um impacto direto nos resultados, prejudicando a análise, que apenas foi realizada com dados informados.

A distância para a cidade de Belém também não foi um fator significativo, o que é surpreendente considerando a dificuldade de mobilidade que ainda é uma realidade em certas cidades da região Amazônica brasileira. Mais que isso, mesmo distâncias extremamente grandes não representaram um fator significativo quando comparado com distâncias menores. Não obstante, isso corrobora um estudo brasileiro por Rego; Metze e Metze (2015).

Inicialmente supôs-se que o parasitismo seria um importante fator para interferir com a aderência, levando em consideração a realidade subdesenvolvida da região e altas taxas de parasitismo. Acreditou-se que certos sinais clínicos dessas doenças pudessem ser confundidos por parte dos pacientes com efeitos colaterais do imatinib, como náuseas e vômitos (HAMERSCHLAK et al., 2015; EFFICACE et al., 2014; FLYNN; ATALLAH, 2016) e que dessa forma, levasse à descontinuação intencional por parte do paciente. Apesar de insignificante neste trabalho, é importante ressaltar a natureza retrospectiva deste estudo, o que não invalida a necessidade de um estudo prospectivo em regiões com altas taxas de parasitismo.

O Desinteresse e o Abandono representaram fatores que influenciaram significativamente na aderência. Isso reforça a possibilidade de que alguns pacientes não possuem compreensão sobre a necessidade de controle de longo prazo. As causas de Abandono são várias, porém os efeitos colaterais e a falta de medicação no hospital foram relacionadas a relativamente poucos casos.

Kekäle; Peltoniemi e Airaksinem (2015), usando entrevistas com questionários, não encontraram uma correlação significativa entre efeitos colaterais e aderência, apesar do fato de

que 97% dos pacientes relataram ao menos um efeito colateral, metade destes afirmando que influencia negativamente em sua vida.

Entretanto, existem alguns poucos relatos de certos efeitos colaterais como fatores importantes na não-adesão intencional dos pacientes (EFFICACE et al., 2014; EFFICACE et al., 2012).

O Desinteresse foi o fator identificável mais prevalente. Entretanto, metade dos pacientes não pareceram possuir uma razão específica identificável para parar a medicação.

Os 16 pacientes que apresentaram abandono do tratamento sem razão identificável constituíram um grupo que não apresentou Desinteresse, pela definição deste último neste trabalho. Estes pacientes abruptamente abandonaram o tratamento e não foi possível a identificação de nenhuma explicação plausível, por isso sua classificação como causa desconhecida.

Isso reforça os resultados descritos por Efficace et al. (2014), quem em seu estudo relatou que a população não-aderente ao imatinib é heterogênea e questionou a possível eficácia de medidas gerais para melhorar a aderência. Em outro estudo, o mesmo autor chamou atenção para a escassez da literatura em potenciais causas de baixa adesão ao tratamento anticâncer e os fatores pessoais e individuais de cada paciente (EFFICACE et al., 2012).

Equipes multidisciplinares e medidas individualizadas provavelmente constituem melhores escolhas para a melhora da adesão ao tratamento (DE ALMEIDA et al., 2013).

Apesar de não ser objetivo deste trabalho, outros fatores descritos como passíveis de influenciar negativamente a adesão são: Transtorno Depressivo Maior (TDM) e custos elevados do imatinib ao paciente (KAPOOR et al., 2015; DUSSETZINA et al., 2014). A justificativa para a exclusão destas análises se baseou na necessidade de uma população previamente diagnosticada com TDM e o fato de que no Brasil, o imatinib é dispensado pelo SUS sem custo adicional ao paciente.

As limitações deste estudo incluem sua natureza retrospectiva, o que implica em algumas considerações, como a falta de dados. Neste trabalho, algumas variáveis (ex: cor da pele, fase da LMC ao diagnóstico) estiveram ausentes em uma série de prontuários e, desse modo, não puderam ser levadas em consideração. Como descrito por Guérin et al. (2012) e Kapoor et al. (2015), estes fatores podem não servir como um completo histórico da adesão dos pacientes.

A escolha de um método indireto para medida da adesão (neste caso, o PDC), enquanto demonstra que os pacientes estão recebendo a medicação regularmente, ele não garante que eles estejam realmente tomando a medicação.

O estudo por Marin et al. (2010) utilizou uma alternativa interessante para solucionar esse problema, utilizando um dispositivo de monitoração microeletrônica na tampa do medicamento, que registrava cada vez que a garrava havia sido aberta. Infelizmente, este método não era viável, considerando a natureza retrospectiva deste trabalho.

Apesar destas imprecisões, os pontos fortes de um método indireto de medida como o PDC, inclui o fato de que é um recurso sem custo, grande aplicabilidade e reprodutibilidade e o fato de que é um método reconhecido (ROEBUCK; KAESTNER; DOUGHERTY, 2018; DESHPANDE et al., 2018; DUSSETZINA et al., 2014).

Apesar da última discussão, acredita-se que este estudo irá tornar possível a obtenção de dados que enriquecerá a escassa literatura acerca do tema e, possivelmente, compor fundações teóricas para o desenvolvimento de ações destinadas a alcançar índices de adesão total, especialmente na região da Amazônia brasileira.

Entretanto, é necessário enfatizar a importância de estudos prospectivos sobre este tema em ambientes de intensa observação.

6. CONCLUSÃO

Neste estudo, a adesão encontrada foi semelhante ao geralmente encontrado em outros trabalhos parecidos e, apesar das peculiaridades características da região da Amazônia brasileira, os únicos fatores que negativamente influenciaram aderência foram duas variáveis intencionais (desinteresse e abandono do tratamento), independentemente do nível educacional ou da distância à cidade central. Em metade dos casos, não foi possível identificar razões justificáveis para a baixa adesão. Tendo em vista este cenário, verifica-se ser necessário educar os pacientes com LMC no que pode ser feito pela sua saúde, via uma melhor comunicação entre a equipe de saúde e o paciente, a fim de maximizar os benefícios do imatinib e reduzir custos em saúde.

REFERÊNCIAS

AL-DEWIK, N.I. et al. Is adherence to imatinib mesylate treatment among patients with chronic myeloid leukemia associated with better clinical outcomes in Qatar? **Clin Med Insights: Oncol**, v.10, p.905-104, 2016.

BERGANTINI, A.P.F. et al. Leucemia mielóide crônica e o sistema Fas-FasL. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v.27, n.2, p. 120-125, 2005.

BRASIL. Decreto-Lei nº 9.394, de 20 de dezembro de 1996. Estabelece as diretrizes e bases da educação nacional. Brasília, DF, 20 de dezembro de 1996. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9394.htm. Acesso em: 28/02/2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2018. p.42.

CONFALONIERI, U.E.C. Saúde na Amazônia: um modelo conceitual para a análise de paisagens e doenças. **Estudos Avançados**, v.19, n.53, p.221-236, 2015.

CORTES, J. E. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation and blood-level testing in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, v.23, p.1537-1544, 2009.

DE ALMEIDA, M.H. et al. Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy for Chronic Myeloid Leukemia:A Brazilian Single-Center Cohort. **Acta Haematol**, v.130, p.16-22, 2013.

DESHPANDE, C.G. et al. Impact of medication adherence on risk of ischemic stroke, major bleeding, and deep vein thrombosis in atrial fibrillation patients using novel oral anticoagulants. **Curr Med Res Opin**, v.34, n.7, p.1285-1292, 2018.

DIGISHA, T. et al. Adherence and Persistence Among Chronic Myeloid Leukemia Patients During Second-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v.20, n.10, p.1006-1015, 2014.

DOS REIS, S.R.C. et al. Adherence to treatment with imatinib in chronic myeloid leukemia: a study of the first decade of responses obtained at a Brazilian hospital. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.35, n.3, p.174-179, 2013.

DUSETZINA, S.B. et al. Cost Sharing and Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitors for Patients With Chronic Myeloid Leukemia. **J Clin Oncol**, v.32, n.4, p.306-11, 2014.

EFFICACE, F. et al. Investigating factors associated with adherence behavior in patients with chronic myeloid leukemia: an observational patient-centered outcome study. **British Journal of Cancer**, v.107, p.904-909, 2012.

EFFICACE, F. et al. Profiling chronic myeloid leukemia patients reporting intentional and unintentional non-adherence to lifelong therapy with tyrosine kinase inhibitors. **Leukemia Research**, v.38, p.294-298, 2014.

ELIASSON, L. et al. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. **Leukemia Research**, v.35, p.626-630, 2011.

FLYNN, K.E; ATALLAH, E. Quality of life and long term therapy in patients with chronic myeloid leukemia. **Curr Hematol Malig Rep**, v.1, n.2, p.80-85, 2016.

GUÉRIN, A. et al. Association between regular molecular monitoring and tyrosine kinase inhibitor therapy adherence in chronic myelogenous leukemia in the chronic phase. **Current Medical Research And Opinion**, v.30, n.7, p. 1345-1352, 2014.

HAMERSCHLAK, N. et al. Patients' perceptions about diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia: a cross-sectional study among Brazilian patients. **Sao Paulo Med J**, v.133, n.6, p.471-9, 2015.

IBRAHIM, A.R. 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**, v.117, n.14, p.3733-36, 2011.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Leucemia mielóide crônica. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.48, p.5-8, 2003 (Conduas do INCA).

JABBOUR, E.J. et al. Patient adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. **Am J Hematol**, v.87, p.687-691, 2012.

KAPOOR, J. et al. Factors influencing adherence to imatinib in indian chronic myeloid leukemia patients: a cross-sectional study. **Mediterr J Hematol Infect Dis**, v.7, n.1, e2015013, 2015.

KEKÄLE, M. et al. Chronic myeloid leukemia patients' adherence to peroral tyrosine kinase inhibitors compared with adherence as estimated by their physicians. **Patient preference and adherence**, v.8, p.1619-1627, 2014.

KEKÄLE, M; PELTONIEMI, M; AIRAKSINEN, M. Patient-reported adverse drug reactions and their influence on adherence and quality of life of chronic myeloid leukemia patients on per oral tyrosine kinase inhibitor treatment. **Dovepress**, v.9, p.1733-1740, 2015.

MARIN, D. 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**, v.28, n.14, p.2381-2388, 2010.

REGO, M.N; METZE K; METZE I.K. Low educational level but not low income impairs the achievement of cytogenetic remission in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib in Brazil. **Clinics**, v.70, n.5, p.322-325, 2015.

ROEBUCK, M.C; KAESTNER, R.J; DOUGHERTY, J.S. Impact of medication adherence on health services utilization in medicaid. **Med Care**, v.56, n.3, p.266-273, 2018.

SAGLIO, G. et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med**, v.362, n. 24, p. 2251-9, 2010.

SANTOLERI, F. et al. Medication Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitors: 2-Year Analysis of Medication Adherence to Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia and Correlation with the Depth of Molecular Response. *Acta Haematol.* 2016; 136:45-51. DOI: 10.1159/000444626.

SANTOLERI, F. et al. Patient Adherence and Persistence with Imatinib, Nilotinib, Dasatinib in Clinical Practice. **PLOS ONE**, v.8, n.2, e56813, 2013. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0056813&type=printable>. Acesso em: 10/03/17.








SUSSMAN, D. et al. Adherence and persistence of mirabegron and anticholinergic therapies in patients with overactive bladder: a real-world claims data analysis. **Int J Clin Pract**, v.71, e12824, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ijcp.12824>. Acesso em: 28/02/2019.

TRELA, E; GLOWACKI, S; BLASIAK, J. Therapy of Chronic Myeloid Leukemia: Twilight of the Imatinib Era? **ISRN Oncol**. v.2014, Article ID: 596483, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/596483>. Acesso em: 28/02/2019.

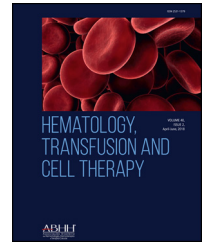
WARD, M.A. et al. Comparative evaluation of patients newly initiating first-generation versus second generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia and medication adherence, health services utilization, and healthcare costs. **Curr Med Res Opin**, v.31, n.2, p.289-97, 2015.

WU, E.Q. et al. Healthcare resource utilization and costs associated with non-adherence to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients. **Curr Med Res Opin**, v.26 p.61-69, 2010.

ANEXO A: REGISTRO NA PLATAFORMA BRASIL

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA																																																																															
<p>— DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA</p> <p>Título da Pesquisa: Adesão ao tratamento com imatinib em pacientes portadores de leucemia mieloide crônica Pesquisador Responsável: Moisés Hamoy Área Temática: Versão: 1 CAAE: 52274915.5.3001.5550 Submetido em: 17/03/2016 Instituição Proponente: Instituto de Ciências Biológicas Situação da Versão do Projeto: Aprovado Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável Patrocinador Principal: Financiamento Próprio</p>																																																																															
																																																																															
<p>— DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA</p> <div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="flex: 1;"> <ul style="list-style-type: none"> ↳ Versão Atual Aprovada (POC) - Versão 1 <ul style="list-style-type: none"> ↳ Documentos de Centro Coordenador <ul style="list-style-type: none"> ↳ Pareceres <ul style="list-style-type: none"> ↳ Documentos do Projeto <ul style="list-style-type: none"> ↳ Comprovante de Recepção - Submissã ↳ Folha de Rosto - Submissão 4 ↳ Informações Básicas do Projeto - Subm ↳ Outros - Submissão 4 ↳ Projeto Detalhado / Brochura Investigad ↳ Projeto Original (POC) - Versão 1 <ul style="list-style-type: none"> ↳ Documentos do Projeto <ul style="list-style-type: none"> ↳ Comprovante de Recepção - Submissã ↳ Folha de Rosto - Submissão 1 ↳ Informações Básicas do Projeto - Subm ↳ Outros - Submissão 1 ↳ Projeto Detalhado / Brochura Investigad ↳ Apreciação 1 - Hospital Ophir Loyola - HOL ↳ Projeto Completo </div> <div style="flex: 2;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Tipo de Documento</th> <th>Situação</th> <th>Arquivo</th> <th>Postagem</th> <th>Ações</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table> </div> </div>								Tipo de Documento	Situação	Arquivo	Postagem	Ações																																																																			
Tipo de Documento	Situação	Arquivo	Postagem	Ações																																																																											
<p>— LISTA DE APECIAÇÕES DO PROJETO</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Apreciação</th> <th>Pesquisador Responsável</th> <th>Versão</th> <th>Submissão</th> <th>Modificação</th> <th>Situação</th> <th>Origem</th> <th>Ações</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>POc</td> <td>Moisés Hamoy</td> <td>1</td> <td>17/03/2016</td> <td>11/05/2016</td> <td>Aprovado</td> <td>PO</td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>								Apreciação	Pesquisador Responsável	Versão	Submissão	Modificação	Situação	Origem	Ações	POc	Moisés Hamoy	1	17/03/2016	11/05/2016	Aprovado	PO	 																																																								
Apreciação	Pesquisador Responsável	Versão	Submissão	Modificação	Situação	Origem	Ações																																																																								
POc	Moisés Hamoy	1	17/03/2016	11/05/2016	Aprovado	PO	 																																																																								
<p>— HISTÓRICO DE TRÂMITES</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Apreciação</th> <th>Data/Hora</th> <th>Tipo Trâmite</th> <th>Versão</th> <th>Perfil</th> <th>Origem</th> <th>Destino</th> <th>Informações</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>POc</td> <td>11/05/2016 10:51:00</td> <td>Parecer liberado</td> <td>1</td> <td>Coordenador</td> <td>Hospital Ophir Loyola - HOL</td> <td>PESQUISADOR</td> <td></td> </tr> <tr> <td>POc</td> <td>11/05/2016 10:15:49</td> <td>Parecer do colegiado emitido</td> <td>1</td> <td>Coordenador</td> <td>Hospital Ophir Loyola - HOL</td> <td>Hospital Ophir Loyola - HOL</td> <td></td> </tr> <tr> <td>POc</td> <td>04/05/2016 00:45:14</td> <td>Parecer do relator emitido</td> <td>1</td> <td>Coordenador</td> <td>Hospital Ophir Loyola - HOL</td> <td>Hospital Ophir Loyola - HOL</td> <td></td> </tr> <tr> <td>POc</td> <td>04/05/2016 00:21:53</td> <td>Aceltação de Elaboração de Relatoria</td> <td>1</td> <td>Coordenador</td> <td>Hospital Ophir Loyola - HOL</td> <td>Hospital Ophir Loyola - HOL</td> <td></td> </tr> <tr> <td>POc</td> <td>08/04/2016 12:25:50</td> <td>Confirmação de indicação de Relatoria</td> <td>1</td> <td>Coordenador</td> <td>Hospital Ophir Loyola - HOL</td> <td>Hospital Ophir Loyola - HOL</td> <td></td> </tr> <tr> <td>POc</td> <td>08/04/2016 11:44:57</td> <td>Indicação de Relatoria</td> <td>1</td> <td>Coordenador</td> <td>Hospital Ophir Loyola - HOL</td> <td>Hospital Ophir Loyola - HOL</td> <td></td> </tr> <tr> <td>POc</td> <td>23/03/2016 13:00:37</td> <td>Aceltação do PP</td> <td>1</td> <td>Secretária</td> <td>Hospital Ophir Loyola - HOL</td> <td>Hospital Ophir Loyola - HOL</td> <td></td> </tr> <tr> <td>POc</td> <td>17/03/2016 13:20:59</td> <td>Submetido para avaliação do CEP</td> <td>1</td> <td>Coordenador</td> <td>Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará - ICS/ UFPA</td> <td>Hospital Ophir Loyola - HOL</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>								Apreciação	Data/Hora	Tipo Trâmite	Versão	Perfil	Origem	Destino	Informações	POc	11/05/2016 10:51:00	Parecer liberado	1	Coordenador	Hospital Ophir Loyola - HOL	PESQUISADOR		POc	11/05/2016 10:15:49	Parecer do colegiado emitido	1	Coordenador	Hospital Ophir Loyola - HOL	Hospital Ophir Loyola - HOL		POc	04/05/2016 00:45:14	Parecer do relator emitido	1	Coordenador	Hospital Ophir Loyola - HOL	Hospital Ophir Loyola - HOL		POc	04/05/2016 00:21:53	Aceltação de Elaboração de Relatoria	1	Coordenador	Hospital Ophir Loyola - HOL	Hospital Ophir Loyola - HOL		POc	08/04/2016 12:25:50	Confirmação de indicação de Relatoria	1	Coordenador	Hospital Ophir Loyola - HOL	Hospital Ophir Loyola - HOL		POc	08/04/2016 11:44:57	Indicação de Relatoria	1	Coordenador	Hospital Ophir Loyola - HOL	Hospital Ophir Loyola - HOL		POc	23/03/2016 13:00:37	Aceltação do PP	1	Secretária	Hospital Ophir Loyola - HOL	Hospital Ophir Loyola - HOL		POc	17/03/2016 13:20:59	Submetido para avaliação do CEP	1	Coordenador	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará - ICS/ UFPA	Hospital Ophir Loyola - HOL	
Apreciação	Data/Hora	Tipo Trâmite	Versão	Perfil	Origem	Destino	Informações																																																																								
POc	11/05/2016 10:51:00	Parecer liberado	1	Coordenador	Hospital Ophir Loyola - HOL	PESQUISADOR																																																																									
POc	11/05/2016 10:15:49	Parecer do colegiado emitido	1	Coordenador	Hospital Ophir Loyola - HOL	Hospital Ophir Loyola - HOL																																																																									
POc	04/05/2016 00:45:14	Parecer do relator emitido	1	Coordenador	Hospital Ophir Loyola - HOL	Hospital Ophir Loyola - HOL																																																																									
POc	04/05/2016 00:21:53	Aceltação de Elaboração de Relatoria	1	Coordenador	Hospital Ophir Loyola - HOL	Hospital Ophir Loyola - HOL																																																																									
POc	08/04/2016 12:25:50	Confirmação de indicação de Relatoria	1	Coordenador	Hospital Ophir Loyola - HOL	Hospital Ophir Loyola - HOL																																																																									
POc	08/04/2016 11:44:57	Indicação de Relatoria	1	Coordenador	Hospital Ophir Loyola - HOL	Hospital Ophir Loyola - HOL																																																																									
POc	23/03/2016 13:00:37	Aceltação do PP	1	Secretária	Hospital Ophir Loyola - HOL	Hospital Ophir Loyola - HOL																																																																									
POc	17/03/2016 13:20:59	Submetido para avaliação do CEP	1	Coordenador	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará - ICS/ UFPA	Hospital Ophir Loyola - HOL																																																																									

APÊNDICE A: ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO



Original article

Analysis of imatinib adherence in chronic myeloid leukemia: a retrospective study in a referral hospital in the Brazilian Amazon

Q1 Alan Rodrigues Andrade ^{ID}*, Daniel da Silva Leitão, Igor Penha Paz, Talitta Ribeiro Evangelista, Vanessa Joia de Mello, Moisés Hamoy

Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brazil

ARTICLE INFO

Q2 Article history:

Q3 Received 3 February 2018

Accepted 17 September 2018

Available online xxx

Keywords:

Leukemia

Myelogenous

Chronic

Adherence

Imatinib

Amazon

ABSTRACT

Background: There has been a revolution in the treatment of Chronic Myeloid Leukemia (CML) since imatinib's introduction. However, patient adherence has a great impact on the response obtained with medical treatment. This study's objective was to analyze the drug adherence and the factors that influenced it in patients with CML in a referral hospital in the Brazilian Amazon.

Method: This was a retrospective study including 120 patients with CML from January 2002 to December 2014. The adherence was estimated by the Proportion of Days Covered (PDC), and the persistence by Kaplan–Meier analysis. The data was analyzed in Epi Info 7[®] software and the relationship between the variables was analyzed by Fisher's exact test. A *p*-value lower than 0.05 was considered significant.

Results: Twenty-seven patients (22.5%) were considered non-adherent. There has been irregular medication use and disinterest in the treatment in 20.83% (*n* = 25), of which 13 were considered non-adherent (*p* < 0.001). A total of 26.67% (*n* = 32) abandoned the treatment for a period. Of those, 56.25% (*n* = 18) were non-adherent (*p* < 0.001). Distance to the hospital, lack of medication and side-effects were all non-significant to low adherence. At the end of a 360-day follow-up, 44.16% (*n* = 53) of patients presented a break in persistence, whose average was 255 days.

Conclusion: The adherence found in this study was similar to that found in others of its kind. The only factors that negatively influenced the adherence were disinterest and abandonment of treatment, which can reflect the need to individually educate CML patients.

© 2019 Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Corresponding author at: Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Biológicas, Rua Augusto Corrêa, 01, Guamá, CEP 66075-110, Caixa-postal: 479, Belém, PA, Brazil.

E-mail address: alanandrade13@hotmail.com (A.R. Andrade).

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2018.09.006>

2531-1379/© 2019 Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

For more than a decade, with the introduction of imatinib, there has been a revolution in the treatment of Chronic Myeloid Leukemia (CML).^{1,2} It was the first drug of the Tyrosine-Kinase Inhibitors (TKI) class to be used in CML treatment.² Its introduction produced a significant increase in patients' survival.

Various recent studies have shown that the lack of adherence to imatinib is frequent and that this has a strong impact on the treatment's response, and even a reduction in survival.^{1,3} There are diverse methods previously described to verify adherence and several formulas that can indirectly calculate this. The most common are: the Medication Possession Ratio (MPR), the Continuous Measure of Adherence (CMA) and the Proportion of Days Covered (PDC).⁴

Since the lack of adherence can be influenced by several factors, such as social status and demography, and as Brazil is a country historically marked by social and educational inequalities, studies to describe this correlation are necessary, especially in the Brazilian Amazon. This region's population is traditionally considered to be mainly composed of indigenous native people, riverside communities, and some rural workers who subsist from extractivism and agriculture.^{3,5,6}

Studies that correlate the social and demographic issues of the Brazilian Amazon and the possible different adherence outcomes are almost nonexistent. Hence, this study analyzes the factors that can influence the adherence in patients diagnosed with CML in a hospital in the same region.

Patients and methods

This was a descriptive, observational and retrospective study performed at Ophir Loyola Hospital (HOL) in the city of Belém, the Pará state capital. This hospital is considered a referral center for cancer treatment in the Brazilian Amazon region. The initial sample consisted of 147 patients, however only 120 were considered eligible (Figure 1).

We measured the imatinib adherence for 360 days (the first year of treatment) for 120 patients from the years 2002 to 2014 in non-electronic medical records. The records were sequentially selected to include the hospital patients over this period who were eligible, according to the inclusion and exclusion criteria. In this manner, there was no direct contact between the researchers and the patients, which precluded the need for a Term of Agreement document required by the hospital ethical committee norm.

The inclusion criteria included patients diagnosed with Chronic Myeloid Leukemia (CML) BCR/ABL-positive regardless of gender, age or race, for whom imatinib had been prescribed and who were followed for at least 360 days for a more trustworthy observation of adherence.⁷⁻⁹ The exclusion criteria included patients who had been in treatment with imatinib for less than 360 days due to important toxicity and had discontinued treatment with imatinib and changed to another TKI by medical order; patients that for any reasons did not match the follow-up of 360 days, and; patients who had had bone marrow transplantation early in the treatment (Figure 1). Although

patients had more than one exclusion criteria, in Figure 1 they were grouped only under one for better understanding.

For the quantitative evaluation of adherence, we preferred the Proportion of Days Counted (PDC) method, calculated by the ratio of the days supplied by medication, divided by the total days of observation, as demonstrated below:

$$PDC = \frac{\text{total of days supplied}}{\text{total of days observation}} \times 100\%$$

In order to homogenize the calculation, a fixed observation period of 360 days was used, following the first day of the prescription of imatinib. The group that reached a PDC \geq 80% was defined as adherent, and as non-adherent, the group with PDC $<$ 80%. This cutoff value was established by its utilization in several other studies.¹⁰⁻¹²

The variables that influenced the PDC value, and consequently the adherence, were further investigated.

Of the variables collected, the socio-demographic data included gender, age, place of origin, and educational level. The educational level was classified by years of study, stratified by the Brazilian national education guidelines laws and bases, which comprises: 0–1 years (analphabet), 2–9 years (complete and incomplete elementary), 10–13 years (complete and incomplete secondary), and \geq 14 years (complete and incomplete tertiary). Missing data about this variable was referred as “not informed” and was not used or considered during analysis.

The sample was grouped according to the distance, in a straight line, from the place of origin to the city of Belém, where the hospital is located. The use of a straight line was preferred over the road distance because of the region's geographical characteristics, considering that many people use boats and, in some cases, airplanes, to go from one city to the other. Thus, the distance stratification was made according to the most geopolitically important cities in the surroundings of Belém. The intervals were the following: 0 km (Belém), 0–70 km, 70–150 km, 150–370 km, 370–600 km and greater than 600 km.

Other variables included information relevant to the adherence and were grouped into unintentional factors and intentional ones, according to those proposed by Dos Reis et al.⁷ in his study. Unintentional factors included distance from the place of origin, low educational level, adverse reactions and lack of medication at the hospital. Intentional factors were composed of the suspension of imatinib due to pregnancy, abandon without justification and the disinterest factor.

Abandon was defined in this study as the non-attendance to three or more consecutive medical appointments without justification. Disinterest was defined as irregular appointments or non-recommended change in dose, all without plausible explanation, despite adequate medical orientations. Persistence was defined as the time interval in days following the first use of imatinib to the first day of treatment discontinuation (the cessation of medication use without medical orientation).

Given the high prevalence in this region, we also investigated the relation between the malaise induced by parasitism and its association with the adherence.

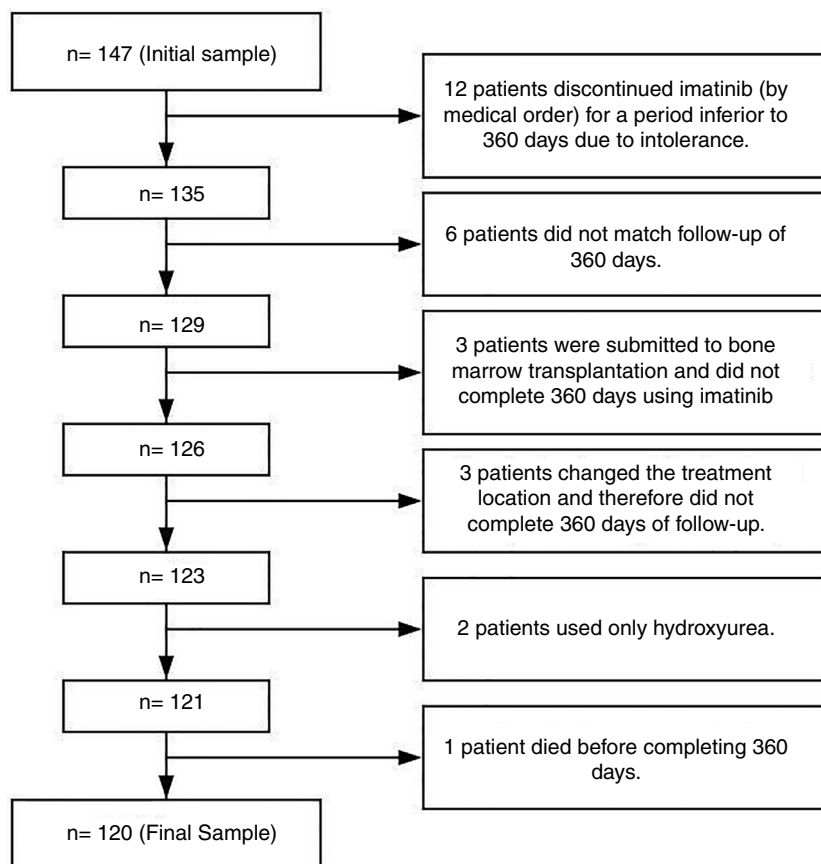


Figure 1 – Illustrative diagram of the process of composing the studied sample.

Furthermore, we plotted a Kaplan–Meier curve using persistence as a studied phenomenon, as done by Santoleri et al.,⁴ and similar to Rego et al.⁵ The time of observation in the plot was 360 days.

For data analysis tabulation, we created an electronic form with the input of the variables of interest mentioned early in this text into the Epi Info 7[®] software. Subsequently, the databank was exported as a Microsoft Excel[®] file for better data visualization and workability. For graphics plotting, the Prism[®] software was used. For variable analysis, the continuous ones were analyzed using the Mann–Whitney test. The chosen statistic test for categorical variables was Fisher's exact. The confidence interval of 95% was used, and p -values inferior to 0.05 were considered significant.

Results

The study age average was 46 ± 17.4 years. Data concerning gender distribution, educational level and distance range analysis can be found in Table 1.

The PDC average was 86.51 ± 23.92 , and 22.5% of the patients ($n=27$) were considered non-adherents (i.e., having their PDC values under 80%). The remaining 77.5% ($n=93$) were considered adherents. The general PDC value and those from the two groups are demonstrated in Figure 2.

At the end of a 360-day follow-up, 44.16% ($n=53$) patients demonstrated a break in persistence, as shown in Figure 3. It is noteworthy that more than 40% of the patients presented a break in persistence at the end of 360 days, and that approximately half of these cases occurred before 100 days. The average of persistence was 255 ± 130 days.

A considerable amount of the population has suffered from parasitism during treatment (23.33%; $n=28$), the highest incidence in the sample being *Entamoeba histolytica*, in 6.89% ($n=6$) of the cases, followed by *Ascaris lumbricoides* in 4.17% ($n=5$). Overall, the presence of parasitism was not a significant factor interfering in adherence ($p=0.22$).

The relation of the distances from the respective patient's distance to the Ophir Loyola Hospital (HOL) for a medical appointment can be found in Figure 4.

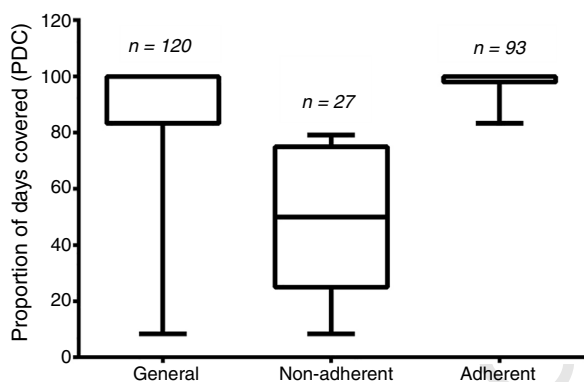
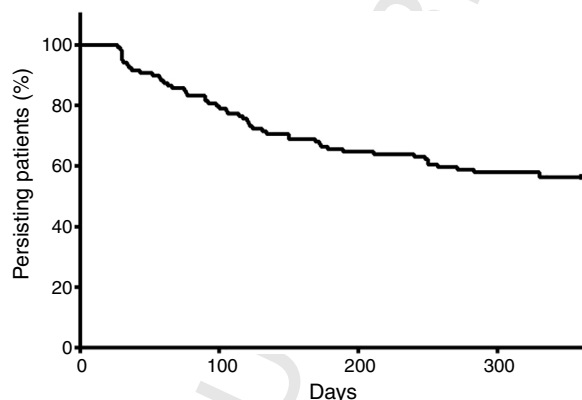
None of the considered distance ranges have shown to be significant in relation to lesser distance ranges. Table 1 displays the p -values of the variables.

In 18.33% ($n=22$) records, doctors recorded suspicion of the irregular use of medication and patient disinterest, and three more patients were classified in the disinterest group, owing to an irregular non-attendance to appointments during the treatment without evidence of a plausible cause, totaling 20.83% ($n=25$) patients with this factor. Of these, 13 were considered non-adherents, which represented a significant factor in the lack of adherence ($p < 0.001$).

Table 1 – Sociodemographic and clinical characteristics of CML patients stratified by adherent and non-adherent groups.

Socio-demographic data	Adherent	Non-adherent	p-value
1. Gender			
Male	55.91% (n=52)	37.03% (n=10)	–
Female	44.09% (n=41)	62.96% (n=17)	0.124
2. Age	46 ± 17.40	46 ± 17.46	0.111 ^a
3. Scholarship level			
0–1 year	6.45% (n=6)	3.70 (n=1)	1.0
2–9 years	39.78% (n=37)	29.63% (n=8)	1.0
10–13 years	26.88% (n=25)	18.51% (n=5)	1.0
≥14 years	8.60% (n=8)	7.41% (n=2)	–
Not informed	18.28% (n=17)	40.74% (n=11)	–
4. Distance range			
Zero	45.16% (n=42)	40.74% (n=11)	–
Up until 70 km	20.43% (n=19)	22.22% (n=6)	0.826
70–150 km	7.53% (n=7)	7.41% (n=2)	0.821
150–370 km	16.13% (n=15)	25.93% (n=7)	0.808
370–600 km	8.60% (n=8)	0	0.425
More than 600 km	2.15% (n=2)	3.70% (n=1)	0.537
Total	100% (n=93)	100% (n=27)	

^a For this variable, it was used Mann–Whitney U Test. For the remaining variables it was chosen Fisher's exact.

**Figure 2 – Boxplot of the proportion of days covered by groups.****Figure 3 – Kaplan–Meier plot considering the break in persistence as the study phenomenon in follow-up.**

A total of 26.67% (n=32) patients abandoned the treatment for a period and 56.25% of these showed a lack of adherence (n=18), compared to 9.09% of the group that did not abandon. Therefore, this variable has also shown to be a significant interfering factor for non-adherence ($p < 0.001$). The abandon reasons are demonstrated in Figure 5.

The lack of imatinib at the hospital affected 7.5% (n=9) patients, however it was not a significant factor ($p = 0.12$).

According to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), of the 2 patients that abandoned treatment due to collateral effects, one had Grade-3 pain in lower extremities and Grade-3 visual blurring, and the other had Grade-3 febrile neutropenia. These patients interrupted treatment without medical advice, and were not present at three or more medical appointments, thus being included in this study's definition of abandon.

Discussion

The low adherence to imatinib is a common problem in clinical practice, as described in various studies.^{2,13,14} It is related to a significant risk of therapeutic failure and imatinib resistance,^{2,3,14} as well as an elevation in costs for healthcare services.^{15,16} Some studies verified that the MPR is inversely associated with costs and resources usage in the treatment of CML.³ These resources usage can be understood as a greater number of hospitalizations, higher out-patient costs and higher costs with pharmacological therapy not related to imatinib.³ Hence, the low adhesion to imatinib can be considered a public health problem.

This study's objectives were to describe and analyze the causes for the low adherence in the Amazon region, where a shortage of studies that correlate the clinical aspects with the sociodemographic characteristics has been verified, as well as to compare it with other Brazilian and worldwide studies.

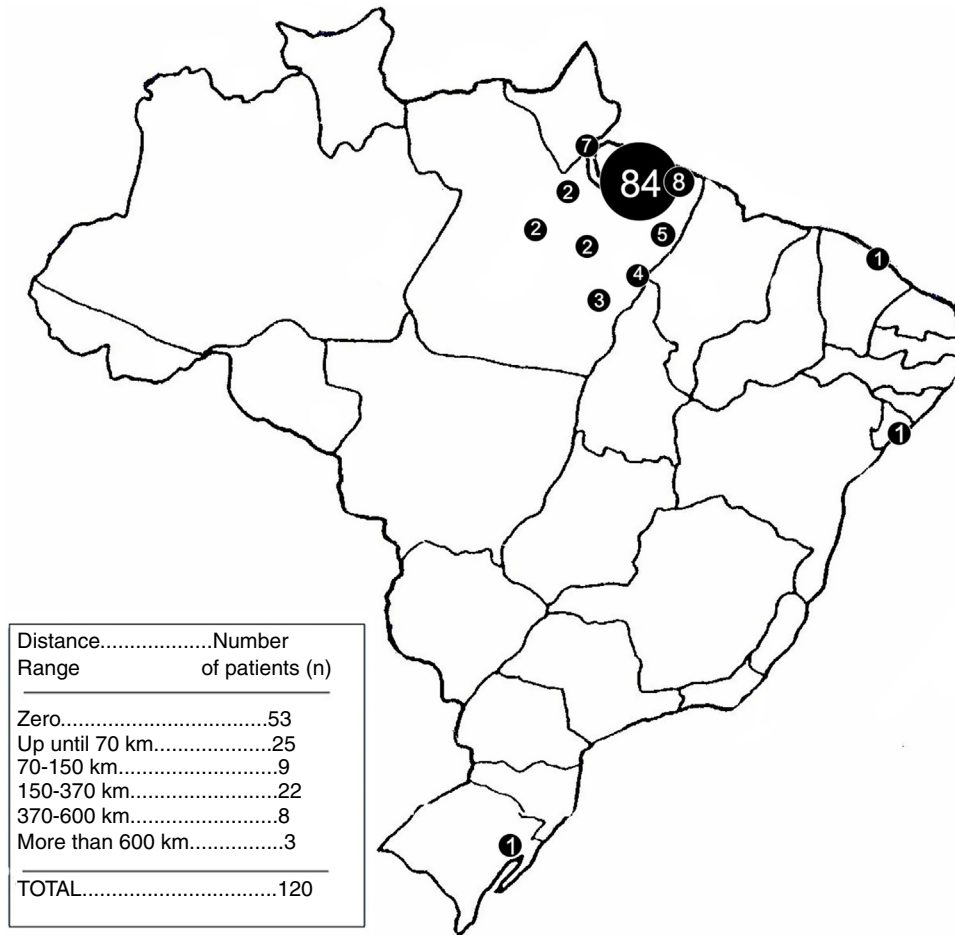


Figure 4 – Map of Brazil containing the demographic density of the sample.

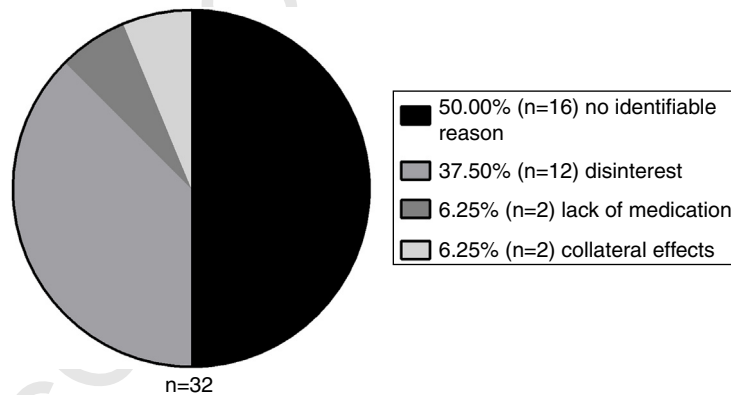


Figure 5 – Distribution of abandonment causes of TKI use.

214 The general PDC average was superior to 80%, indicating
 215 that the population is generally adherent, but it should be
 216 noted that the great variety of results found, as for the stan-
 217 dard deviation, was relatively high. The adherence rate was
 218 77.5%, which is similar to the findings of other international
 219 studies.^{2,13} Nonetheless, it was considerably higher than a
 220 Brazilian study in the city of Fortaleza,⁷ in which only 53% of
 221 patients had satisfactory adherence. However, it is important

222 to note that the adherence rate value is still far from the ideal
 223 in a serious disease like CML.^{2,13}

224 The persistence was demonstrated to be an important
 225 variable in this study: at the end of a short period (360
 226 days), 44.16% of the patients presented at least one ther-
 227 apy discontinuation. Figure 4 shows that there is a great
 228 tendency to discontinue the therapy soon after the start,
 229 namely before 150 days. These findings contrast greatly with

those of Santoreli et al.,⁴ who demonstrated persistence in more than 90% of patients using imatinib during the same period of observation. We speculate that this important discontinuation may be related to the patients' lack of knowledge on the necessity for rigid control of the disease. In fact, a Brazilian study conducted by Hamerschlack et al.,¹⁷ in a sample from 8 Brazilian capital cities, concluded that despite patients being diagnosed rapidly and having good access to the treatment, they are lacking in comprehension of the importance of the control measures for CML.

Among the sociodemographic factors, the educational level did not significantly correlate with the low adherence, when compared to higher levels. However, a Brazilian study in the city of Teresina⁵ identified a positive correlation between the educational levels and the cytogenetic response. Nevertheless, a multicentric study¹⁸ did not report a positive correlation between these same variables. On the other hand, it is important to note that in the present study, there was no information on the educational level in 20.38% of the patients, which may have a direct impact on the results, impairing the analysis that has been performed only with informed data.

The distance to the City of Belém was also not a significant factor interfering with the adherence, which is surprising since the displacement difficulty in certain towns in the Amazon region is still an issue. Moreover, even extremely great distances did not represent a significant factor, when compared with relatively smaller distances. Nonetheless, this corroborates with another Brazilian study by Rego et al. (2015).⁵

Parasitism was initially supposed to be an important factor interfering in the treatment adherence, taking into consideration the region's undeveloped reality and high parasitism rate. It was believed that clinical signs of certain diseases could be confused, especially by the patient, with imatinib's side effects, such as nausea and vomiting,^{17–19} and in that manner lead to intentional discontinuation by the patient. Despite not being significant, it is important to highlight the retrospective nature of this study, which does not invalidate the need for a prospective study in high parasitism rate areas.

The disinterest and abandon represent significant factors influencing low adherence. This strengthens the possibility that some patients can lack comprehension about the need for long-term control. The abandon causes are various, but the side effects and lack of medication at the hospital were associated in relatively few cases. Kekäle et al.,²⁰ using questionnaire interviews, did not find a correlation between side effects and adherence, despite the fact that 97% of the patients reported at least one side effect, half of them having a negative influence on life. However, there are reports of certain side effects being important factors for intentional non-adherence.^{18,21}

The disinterest was the most prevalent identifiable factor. However, half of the patients did not seem to have an identifiable reason to stop the medication. The 16 patients that presented abandon of treatment without an identifiable reason constitute a group that did not present disinterest, by the latter definition in this study. These patients abruptly abandoned treatment and we could not find any plausible explanation for this phenomenon in the medical records, hence their classification as an unknown cause.

This reinforces the results described by Efficace et al.,¹⁸ who in his study reported the imatinib non-adherent population as heterogeneous and questioned the possible efficacy of general measures to improve adherence. In another study, the same author highlighted the scarce literature on potential causes for the low adherence in anticancer treatment and the individual and personal factors of each patient.²¹ Multidisciplinary teams and individualized measures seem to be better choices for adherence improvement.¹⁵

Although not being an objective of this study, other factors were described as being capable of negatively influencing adherence: Major Depressive Disorder (MDD)² and major imatinib costs to the patient.^{2,22} The justification for the exclusion of these analyses was made based on the need for a population previously diagnosed with MDD and the fact that imatinib is dispensed by the public healthcare system (Sistema Único de Saúde – SUS) without additional cost to the patient.

The limitations of this study include its retrospective nature, which implies in some considerations, such as the missing data. In this study, some variables (e.g.: skin color, CML phase at diagnosis) were found to be absent in a series of records and hence, could not be taken into consideration. As described by Guérin et al.²³ and Kappor et al.,² these factors may not serve as a complete background for patients.

The choice of an indirect method to measure adherence (in this case, the PDC), while demonstrating that the patients are receiving the medication regularly, does not guarantee that they are really taking it. The study by Marin et al.²⁴ used an interesting approach to solve this problem, using a microelectronic monitoring device in the cap of the medication bottle, which recorded each time the bottle was opened. Unfortunately, this method was not viable, considering the retrospective nature of this study. Despite these imprecisions, the strong points of an indirect method to measure adherence, such as the PDC, includes its costless use, wide application and the fact that it is a recognized method.^{10,11,22}

Despite the latter discussion, it is believed that this study will make possible the obtaining of data that will enrich the history of the scarce literature about the theme and, possibly, compound the theoretical foundations for the development of actions destined to the attainment of full adherence indices, especially in the Brazilian Amazon region. However, it is important to emphasize the need for prospective studies regarding this theme in closely observed environments.

Conclusion

In our study, the adherence was generally similar to that found in other similar works and, despite the peculiar characteristics of the Brazilian Amazon region, the only studied factors that negatively influenced adherence were two intentional variables (disinterest and abandonment of treatment), independently of the educational level or distance to the central city. In half of the cases, it was not possible to find justifiable reasons for the low adherence. In light of this scenario, it was verified that it is necessary to educate the patient with CML on what can be done for his or her health, through better communication between the healthcare team and the patient, with

the intent to maximize the benefits of imatinib and reduce costs.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

- Trivedi D, Landsman-Blumberg P, Darkow T, Smith D, McMorrow D, Mullins CD. Adherence and persistence among chronic myeloid leukemia patients during second-line tyrosine kinase inhibitor treatment. *J Manag Care Pharm* [Internet]. 2014;20(10):1006–15. Available from: <http://www.amcp.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=18571> [accessed 15.02.17].
- Kapoor J, Agrawal N, Ahmed R, Sharma SK, Gupta A, Bhurani D. Factors influencing adherence to imatinib in indian chronic myeloid leukemia patients: a cross-sectional study. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2015;7(1):e2015013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4344173/pdf/mjhid-7-1-e2015013.pdf> [accessed 17.02.17].
- Jabbour EJ, Kantarjian H, Eliasson L, Cornelison AM, Marin D. Patient adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* [Internet]. 2012;87:687–91 [accessed 05.03.17].
- Santoleri F, Sorice P, Lasala R, Rizzo RC, Costantini A. Patient adherence and persistence with imatinib, nilotinib, dasatinib in clinical practice. *PLOS ONE* [Internet]. 2013;8(2):e56813. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0056813&type=printable> [accessed 10.0.3.17].
- Rego MN, Metzke K, Lorand-Metze I. Low educational level but not low income impairs the achievement of cytogenetic remission in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib in Brazil. *Clinics* [Internet]. 2015;70(5):322–5. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/clin/v70n5/1807-5932-clin-70-05-322.pdf> [accessed 22.0.3.17].
- Confalonieri UEC. Saúde na Amazônia: um modelo conceitual para a análise de paisagens e doenças. *Estudos Avançados* [Internet]. 2005;19(53):221–36. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/ea/v19n53/24090.pdf> [accessed 11.04.17].
- Dos Reis SRC, Quixadá ATS, Nunes ST, Camelo Cid DM, Holanda de Souza J, Eloy da Costa CMB, et al. Adherence to treatment with imatinib in chronic myeloid leukemia: a study of the first decade of responses obtained at a Brazilian hospital. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2013;35(3):174–9. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v35n3/1516-8484-rbhh-35-3-0174.pdf> [accessed 25.02.17].
- Al-Dewik NI, Morsi HM, Samara MM, Ghasoub RS, Gnanam CC, Bhaskaran SK, et al. Is adherence to imatinib mesylate treatment among patients with chronic myeloid leukemia associated with better clinical outcomes in Qatar? *Clin Med Insights: Oncol*. 2016;10:95–104.
- Ward MA, Fang MA, Richards KL, Walko CM, Earnshaw SR, Happe LE, et al. Comparative evaluation of patients newly initiating first-generation versus second-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia and medication adherence, health services utilization, and healthcare costs. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(2):289–97.
- Roebuck MC, Kaestner RJ, Dougherty JS. Impact of medication adherence on health services utilization in medicaid. *Med Care*. 2018;56(3):266–73.
- Deshpande CG, Kogut S, Laforge R, Willey C. Impact of medication adherence on risk of ischemic stroke, major bleeding, and deep vein thrombosis in atrial fibrillation patients using novel oral anticoagulants. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(7):1285–92.
- Sussman D, Yehoshua A, Kowalski J, Lee W, Kish J, Chaudhari S, et al. Adherence and persistence of mirabegron and anticholinergic therapies in patients with overactive bladder: a real-world claims data analysis. *Int J Clin Pract*. 2017;71:e12824.
- Eliasson L, Clifford S, Barber N, Marin D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leukemia Research* [Internet]. 2011;35:626–30. Available from: [http://www.lrrjournal.com/article/S0145-2126\(10\)00510-2/pdf](http://www.lrrjournal.com/article/S0145-2126(10)00510-2/pdf) [accessed 23.04.17].
- Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydlo R, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood* [Internet]. 2011;117(14):3733–6. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/117/14/3733.full.pdf> [accessed 15.05.17].
- De Almeida MH, Pagnano KB, Vigorito AC, Lorand-Metze I, de Souza CA. Adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia: a Brazilian single-center cohort. *Acta Haematol* [Internet]. 2013;130:16–22. Available from: <https://www.karger.com/Article/Abstract/345722> [accessed 18.05.17].
- Wu EQ, Johnson S, Beaulieu N, Arana M, Bollu V, Guo A, et al. Healthcare resource utilization and costs associated with non-adherence to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2010;26:61–9 [accessed 20.05.17].
- Hamerschlak N, de Souza C, Cornacchioni AL, Pasquini R, Tabak D, Spector N, et al. Patients' perceptions about diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia: a cross-sectional study among Brazilian patients. *Sao Paulo Med J* [Internet]. 2015;133(6):471–9. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/spmj/v133n6/1516-3180-spmj-1516-3180-2014-0001306.pdf> [accessed 27.05.17].
- Efficace F, Rosti G, Cottone F, Breccia M, Castagnetti F, Iurlo A, et al. Profiling chronic myeloid leukemia patients reporting intentional and unintentional non-adherence to lifelong therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia Research* [Internet]. 2014;38:294–8. Available from: [http://www.lrrjournal.com/article/S0145-2126\(13\)00230-0/pdf](http://www.lrrjournal.com/article/S0145-2126(13)00230-0/pdf) [accessed 29.05.17].
- Flynn KE, Atallah E. Quality of life and long term therapy in patients with chronic myeloid leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* [Internet]. 2016;11(2):80–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4860261/pdf/nihms760565.pdf> [accessed 30.05.17].
- Kekäle M, Peltoniemi M, Airaksinen M. Patient-reported adverse drug reactions and their influence on adherence and quality of life of chronic myeloid leukemia patients on per oral tyrosine kinase inhibitor treatment. *Dovepress* [Internet]. 2015;9:1733–40. Available from: <https://www.dovepress.com/patient-reported-adverse-drug-reactions-and-their-influence-on-adheren-peer-reviewed-fulltext-article-PPA> [accessed 18.06.17].
- Efficace F, Baccarani M, Rosti G, Cottone F, Castagnetti F, Breccia F, et al. Investigating factors associated with adherence behavior in patients with chronic myeloid leukemia: an observational patient-centered outcome study. *Br J Cancer* [Internet]. 2012;107:904–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3464760/pdf/bjc2012348a.pdf> [accessed 05.08.17].

- 473 22. Dusetzina SB, Winn AN, Abel GA, Huskamp HA, Keating NL. 479
474 Cost sharing and adherence to tyrosine kinase inhibitors for 480
475 patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 481
476 [Internet]. 2014;32(4):306–11 [accessed 10.09.17]. 482
477 23. Guérin A, Chen L, Wu EQ, Leon DP, Griffin JD. A retrospective 483
478 analysis of therapy adherence in imatinib resistant or 484
intolerant patients with chronic myeloid leukemia receiving 485
nilotinib or dasatinib in a real-world setting. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(7):1–8.
24. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2381–8.

UNCORRECTED PROOF