

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E
ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

LÍVIA PENA SILVEIRA

**ANÁLISE DE DUAS MEDIDAS INDIRETAS DE ADESÃO AO
TRATAMENTO EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO EM USO
DE IMUNOMODULADORES**

Belo Horizonte

2020

LÍVIA PENA SILVEIRA

**ANÁLISE DE DUAS MEDIDAS INDIRETAS DE ADESÃO AO
TRATAMENTO EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO EM USO
DE IMUNOMODULADORES**

Dissertação a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestra em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Max Moreira Reis

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

Belo Horizonte

2020

Silveira, Livia Pena.

S587a Análise de duas medidas indiretas de adesão ao tratamento em pacientes com mieloma múltiplo em uso de imunomoduladores / Livia Pena Silveira. – 2020.
115 f. : il.

Orientador: Adriano Max Moreira Reis.

Coorientadora: Cristiane Aparecida Menezes de Pádua.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Câncer – Tratamento – Teses. 2. Neoplasias hematológicas – Teses. 3. Mieloma múltiplo – Teses. 4. Agentes antineoplásicos – Teses. 5. Adesão à medicação – Teses. 6. Imunomodulação – Teses.
I. Reis, Adriano Max Moreira. II. Pádua, Cristiane Aparecida Menezes de. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia.
IV. Título.

CDD:616.99419

Elaborado por Darlene Teresinha Schuler – CRB-6/1759



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE FARMÁCIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANÁLISE DE DUAS MEDIDAS INDIRETAS DE ADEÇÃO AO TRATAMENTO EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO EM USO DE IMUNOMODULADORES

LÍVIA PENA SILVEIRA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestra em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 20 de julho de 2020, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Adriano Max Moreira Reis - Orientador (FAFAR-UFMG)
Profa. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua - Coorientadora (FAFAR-UFMG)
Profa. Maria Auxiliadora Parreiras Martins (FAFAR-UFMG)
Profa. Liliansa Batista Vieira (Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL)
Profa. Elisângela da Costa Lima (Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ).

https://sei.ufmg.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=193493&infra_sistema=100000100&infra_unidade_atual=110001434&infra_hash=65be67720... 1/2

21/07/2020

SEI/UFMG - 0174258 - Folha



Documento assinado eletronicamente por **Maria Auxiliadora Parreiras Martins, Membro de comissão**, em 20/07/2020, às 17:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Elisangela da Costa Lima, Usuário Externo**, em 20/07/2020, às 17:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Liliansa Batista Vieira, Usuário Externo**, em 20/07/2020, às 17:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cristiane Aparecida Menezes de Padua, Professora do Magistério Superior**, em 20/07/2020, às 17:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adriano Max Moreira Reis, Chefe de departamento**, em 20/07/2020, às 17:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0174258** e o código CRC **5DAB81F2**.

Dedico este trabalho...
Aos meus pais, Magda e Nereu,
à minha irmã Letícia e ao meu marido Cássio.

E aos pacientes com mieloma múltiplo pela paciência
em responder os questionários e pela confiança.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela oportunidade e força para vivenciar o mestrado.

Aos meus pais, Magda e Nereu, pelo apoio e amor incondicionais e por todos os sacrifícios que passaram a fim de realizar meus sonhos e de me fazerem crescer profissionalmente e como pessoa.

À minha irmã e melhor amiga Letícia, minha grande referência e de quem sou fã número 1. Obrigada pela força, pelos ensinamentos de português, por me fazer acreditar que eu ia conseguir vencer mais essa etapa.

Ao meu esposo e grande amor Cássio, meu companheiro de vida, que sempre me apoiou, incentivou e entendeu minhas ausências.

Ao meu orientador Adriano Max e coorientadora Cristiane Menezes, pela dedicação excepcional, ensinamentos, confiança, disponibilidade e orientação durante todo o período do mestrado.

Às minhas amigas e companheiras de mestrado, Jéssica e Paula, por dividir comigo as dúvidas, as angústias, os conhecimentos, pelo incentivo diário e excelentes ideias. Amigas que o mestrado me deu!

À Naiane, pelo auxílio incrível nas entrevistas, coleta de dados, pela disponibilidade, boa vontade, dedicação e compromisso com esse trabalho.

À Prof. Maria Auxiliadora pelas excelentes contribuições no Exame de Qualificação, por todos os ensinamentos desde a época da graduação e por aceitar participar da minha Banca de Defesa como membro titular.

À Prof Carla Jorge pelas brilhantes sugestões no Exame de Qualificação.

À toda equipe do SAME, em especial à Telma, do ambulatório Borges da Costa, da Clínica Hematológica e do Hospital Alberto Cavalcanti.

Aos meus padrinhos e amigos Mari e Cacá, pelo apoio, força, compreensão e torcida para sempre dar tudo certo.

Aos meus amigos Emílio, Baiano, Titi, Poli, Fabi, Pequena, Mosque pelo carinho e parceria de sempre.

À chefe da Farmácia Clínica, Maria das Dores, por incentivar e motivar sempre o crescimento profissional e pela flexibilização do meu horário de trabalho para que me ajudasse a tornar o mestrado possível.

À equipe da farmácia clínica do HC, em especial à Ronara, Patrícia, Clara, Aline, Renatinha e Cássia.

Ao Lucas Motta pela parceria e contribuição na realização do trabalho.

Às residentes farmacêuticas Amanda, Isabela e Mayra pelo carinho, incentivo e apoio.

A todos amigos e familiares que torceram por mim, muito obrigada!

“Vivendo, se aprende; mas o que se aprende,
mais, é só fazer outras maiores perguntas”

Guimarães Rosa

RESUMO

O Mieloma Múltiplo – MM – é um câncer incurável das células monoclonais do plasma localizadas na medula óssea. No início dos anos 2000, a expectativa de vida dos pacientes com MM aumentou cerca de cinco a dez anos com a introdução dos imunomoduladores – IMID – (talidomida, lenalidomida, pomalidomida). No Brasil, apesar de esses medicamentos serem aprovados para o tratamento do MM, apenas a talidomida é disponibilizada de forma gratuita na rede pública, o que a confere papel de destaque no tratamento dessa doença no país. O uso da talidomida por longos períodos traz preocupações referentes à ocorrência de reações adversas, o que pode influenciar a adesão à terapia medicamentosa. A não adesão ao tratamento medicamentoso é, frequentemente, o principal obstáculo para o sucesso da farmacoterapia em pacientes ambulatoriais. Tendo em vista tal cenário, o objetivo do trabalho é calcular a frequência de adesão ao tratamento com IMIDs em pacientes com MM e determinar os fatores associados. O estudo tem delineamento transversal. No estudo foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais, atendidos nos serviços de saúde públicos e privados e em uso de IMID há pelo menos um mês no período de janeiro de 2019 a março de 2020. Os pacientes que responderam ao MAT correspondem àqueles que utilizavam um dos IMIDs no momento da realização da entrevista. Já os pacientes incluídos na análise de registros de dispensação pelo método PDC foram os que apresentaram, no mínimo, duas dispensações de talidomida no período de janeiro a dezembro de 2019. A adesão ao tratamento foi mensurada por medidas indiretas, a Medida de Adesão ao Tratamento – MAT, uma escala de autorrelato, e pelo *Proportion of Days Covered* – PDC, um método baseado em registros da dispensação. Foram realizadas análises univariada e multivariada, empregando-se o método de regressão logística. A magnitude da associação foi expressa pelo *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. A significância estatística foi considerada quando $p < 0.05$. A análise estatística foi realizada no software *Statistical Package for Social Sciences*® (SPSS®), versão 25.0. A maioria dos pacientes com MM dos ambulatórios investigados era idoso, autodeclarara-se negro e recebia o tratamento em serviços de saúde públicos. Quase 50% dos pacientes tiveram, pelo menos, uma internação durante o período do estudo e mais da metade tinha até 11 anos de escolaridade e recebia até três salários mínimos mensal. Os pacientes apresentaram altas taxas de adesão aos

IMIDs mensurada pelo MAT (97,6%) e a frequência da adesão obtida pelo método PDC foi da ordem de 60% de pacientes aderentes. A talidomida foi o IMID mais prescrito. A adesão à talidomida apresentou associação negativa com internação nos últimos 12 meses e nível de escolaridade e associação positiva com renda. O MAT não apresentou validade e confiabilidade satisfatória, necessitando novos estudos que utilizem medidas mais acuradas para ampliação do conhecimento sobre a magnitude do problema da não adesão aos IMIDs na prática clínica.

Palavras-chave: Adesão. Medida de Adesão ao tratamento. Proporção de Dias Cobertos. Imunomoduladores. Mieloma Múltiplo.

ABSTRACT

Multiple Myeloma – MM – is an incurable cancer of plasma monoclonal cells located in the bone marrow. In the early 2000s, patients' life expectancy increased by about five to ten years with the introduction of immunomodulators – IMiD – (thalidomide, lenalidomide, pomalidomide). In Brazil, despite the fact that these medicines are approved for MM treatment, only thalidomide is provided free of charge through the public health system, which confers it a prominent role in the treatment of the disease in the country. Thalidomide use for extended periods raises concerns about the occurrence of adverse reactions, which may influence adherence to drug therapy. Non-adherence to medications is, often, the main obstacle to the success of pharmacotherapy in outpatients. This study aims to calculate the frequency of adherence to treatment with IMiDs in patients with MM and to determine the associated factors. The study has a cross-sectional design. The population consisted of patients, aged 18 years or older, treated at public and private health services, who had been using IMiD for at least a month. Adherence to treatment was measured by two indirect measures, the Treatment Adherence Measure – TAM, a self-report scale, and the Proportion of Covered Days – PDC, a method based on dispensing dispensation records. Univariate and multivariate analyses were performed using the logistic regression method. The magnitude of association was expressed by the odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI). Statistical significance was considered when $p < 0.05$. Statistical analysis was performed by the Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) software, version 25.0. Most patients with MM in the investigated outpatient clinics were elderly, declared themselves black, and received treatment in public health services. Almost 50% of patients were, at least once, hospitalized during the study period, and more than half had up to 11 years of education and received up to three minimum wages. Patients presented high rates of adherence to IMiDs measured by TAM (97.6%), and the frequency of adherence obtained by the PDC method was around 60% of adherent patients. Thalidomide was the most prescribed IMiD. Adherence to thalidomide showed an inverse association with hospitalization in the last 12 months and educational level, and a direct association with income. TAM did not show validity and satisfactory reliability, requiring further studies that use more accurate measures to expand knowledge about the magnitude of the problem of non-adherence to IMiDs in clinical practice.

Keywords: Adherence. Treatment Adherence Measure. Proportion of Covered Days. Immunomodulators. Multiple Myeloma.

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS	12
1.1 Mieloma Múltiplo – sinais, sintomas e diagnóstico.....	12
1.2 Epidemiologia do Mieloma Múltiplo.....	13
1.3 Farmacoterapia do Mieloma Múltiplo	14
1.3.1 Imunomoduladores no Mieloma Múltiplo	19
1.4 Adesão ao tratamento medicamentoso	24
1.5 Taxonomia e medidas de adesão ao tratamento medicamentoso.....	26
1.6 Adesão ao tratamento com antineoplásicos orais.....	32
1.7 Estudos de adesão com pacientes de mieloma múltiplo	35
2. OBJETIVOS	37
2.1 Objetivo Geral.....	37
2.2 Objetivos Específicos.....	37
3. MÉTODOS	38
3.1. Delineamento e local do estudo.....	38
3.2 População do estudo e amostra	38
3.3 Critérios de elegibilidade.....	38
3.4 Procedimentos éticos.....	38
3.5 Procedimento de coleta de dados.....	39
3.5.1 Instrumentos de coleta de dados	39
3.5.2 Operacionalização para a coleta de dados	40
3.6 Variáveis do Estudo	41
3.6.1 Variável Dependente	41
3.6.2 Variáveis independentes.....	44

3.7 Banco de dados.....	45
3.8 Análise dos dados.....	45
4. ARTIGO DE RESULTADOS 1	47
5. ARTIGO DE RESULTADOS 2	64
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	80
7. CONCLUSÕES	82
REFERÊNCIAS.....	83
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE	94
APÊNDICE B – Formulário para Entrevista dos Pacientes com Mieloma Múltiplo....	97
APÊNDICE C – Formulário para Coleta de Dados de Prontuários Médicos de Pacientes com Mieloma Múltiplo	100
ANEXO A – Medida de Adesão aos Tratamentos (MAT)	103
ANEXO B - Autorização para Utilização da Escala MAT.....	104
ANEXO C – EORTC QLQ-C30	105
ANEXO D – EORTC Multiple Myeloma Module (QLQ-MY20).....	107
ANEXO E - Parecer consubstanciado do CEP-UFMG.....	110
ANEXO F - Parecer Consubstanciado do CEP-FHEMIG.....	115

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Mieloma Múltiplo – sinais, sintomas e diagnóstico

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna incurável, de origem hematopoiética, caracterizada pela proliferação desregulada de plasmócitos na medula óssea, os quais secretam uma proteína de imunoglobulina monoclonal conhecida como proteína M ou proteína monoclonal (BRASIL, 2015; SILVA et al., 2009). As principais características da doença resultam do acúmulo anormal de plasmócitos na medula óssea, causando i. comprometimento da função normal da medula óssea refletida por anemia e/ou baixa contagem de leucócitos ou plaquetas; ii. produção e liberação de proteína monoclonal dos plasmócitos na corrente sanguínea e/ou urina; iii. redução da função imune normal, refletida por níveis reduzidos de imunoglobulinas normais e susceptibilidade aumentada à infecção; iv. destruição e invasão do osso e áreas adjacentes do envolvimento da medula óssea (BRIAN; DURIE, 2017).

O acometimento ósseo, manifestado como dor óssea, fratura e hipercalcemia, é característico da doença e afeta principalmente o esqueleto axial (crânio e coluna) e as áreas proximais dos membros superiores e inferiores (KYLE et al., 2003; SILVEIRA et al., 2005). O acúmulo das proteínas M no sangue ou na urina pode levar à disfunção de órgãos, causando insuficiência renal, anemia e supressão imunológica, que são sinais e sintomas típicos do MM (BRASIL, 2015).

O diagnóstico da doença contempla exame físico para avaliar sintomas de anemia e febre e uma análise da história clínica completa, observando dor, infecção, imunossupressão, histórico familiar de MM e exposição a substâncias tóxicas. Assim, quando o paciente apresenta quadro clínico sugestivo do MM, a investigação visa ainda identificar lesões em órgãos alvos (anemia, hipercalcemia, insuficiência renal e lesões líticas), presença de proteína monoclonal e infiltração dos plasmócitos na medula óssea. Para isso, é necessária a realização de exames laboratoriais, com hemograma completo, ureia, creatinina, cálcio, além de exames de imagens, eletroforese de proteínas e mielograma, dentre outros (BRASIL, 2015).

A identificação da doença em seu estágio inicial é fundamental para obter um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos pacientes (BRASIL, 2015).

1.2 Epidemiologia do Mieloma Múltiplo

O MM é a segunda neoplasia hematológica mais frequente, representando 1% de todos os cânceres do mundo (CURADO et al., 2018). Embora a etiologia da doença ainda permaneça obscura, sabe-se que há uma diferença na incidência relacionada à idade, à raça, ao sexo e ao histórico familiar. A mediana da idade dos pacientes com diagnóstico de MM é de, aproximadamente, 66-70 anos, sendo extremamente raro naqueles com menos de 30 anos de idade (frequência de 0,02%). Com relação à disparidade racial, ao sexo e ao histórico familiar, estudos mostram que o MM tem sido mais frequente em homens, negros e em indivíduos com histórico familiar dessa neoplasia (CURADO et al., 2018; KAZANDJIAN, 2016).

Em 2012, foram estimados 144.251 novos casos da doença em todo o mundo, com taxas padronizadas de incidência de 1,5 casos por 100.000 pessoas e de mortalidade de 1,0 caso por 100.000 pessoas. Na América do Sul, as taxas foram semelhantes, de 1,7 casos por 100.000 pessoas e 1,3 casos por 100.000 pessoas para incidência e mortalidade respectivamente (CURADO et al., 2018). Um estudo realizado com dados do *Global Burden of Disease - GBD* - mostrou que, em 2016, houve 138.509 casos incidentes de MM, com uma taxa de incidência padronizada por idade de 2,1 casos por 100.000 pessoas e um aumento de 12% de incidência em 26 anos. As três regiões do mundo com a maior taxa de incidência padronizada por idade de MM foram Australásia, América do Norte e Europa Ocidental (COWAN et al., 2018).

No Brasil, pelo fato de o registro de câncer ainda não ser compulsório, dados epidemiológicos da doença ainda são pouco conhecidos. Em 2015, estimou-se a ocorrência de 2.889 óbitos por MM no país, sendo 345 (11,9%) deles em Minas Gerais (MELO, 2018). Em 2017, a estimativa da prevalência no país foi de, aproximadamente, 4 casos por 100.000 pessoas, mesma taxa quando considerado apenas o estado de Minas Gerais. Nesse mesmo ano, a taxa de mortalidade em Minas Gerais foi de, aproximadamente, dois óbitos a cada 100.000 pessoas. A

escassez de estudos sobre MM no Brasil e demais países da América Latina atrelada ao aumento da expectativa de vida da população desses locais justifica a realização de novas pesquisas para obtenção de mais informações sobre a doença (HUNGRIA et al., 2019).

1.3 Farmacoterapia do Mieloma Múltiplo

Considerando que o MM ainda é uma doença incurável, seu tratamento tem como objetivo aumentar o tempo de sobrevida do paciente e melhorar sua qualidade de vida por meio da redução das manifestações clínicas da doença e seus sinais e sintomas (PICOT et al., 2011). Assim, a terapia inclui medicamentos que controlem a progressão da doença, além de cuidados de suporte sintomático, que abrangem hidratação adequada, abordagem da hipercalcemia com bifosfonatos, controle da insuficiência renal, anemia e infecção (GUPTA; PAL; TIKOO, 2013).

O tratamento do MM teve início na década de 1960 com o uso de agentes alquilantes e corticosteroides, como o melfalano e a prednisona, respectivamente. No entanto, as taxas de respostas completas com esse esquema eram raras, e o tempo médio para progressão da doença era menor que 15 meses (ANDERSON, 2016; PAUL et al., 2019; PINTO, 2017).

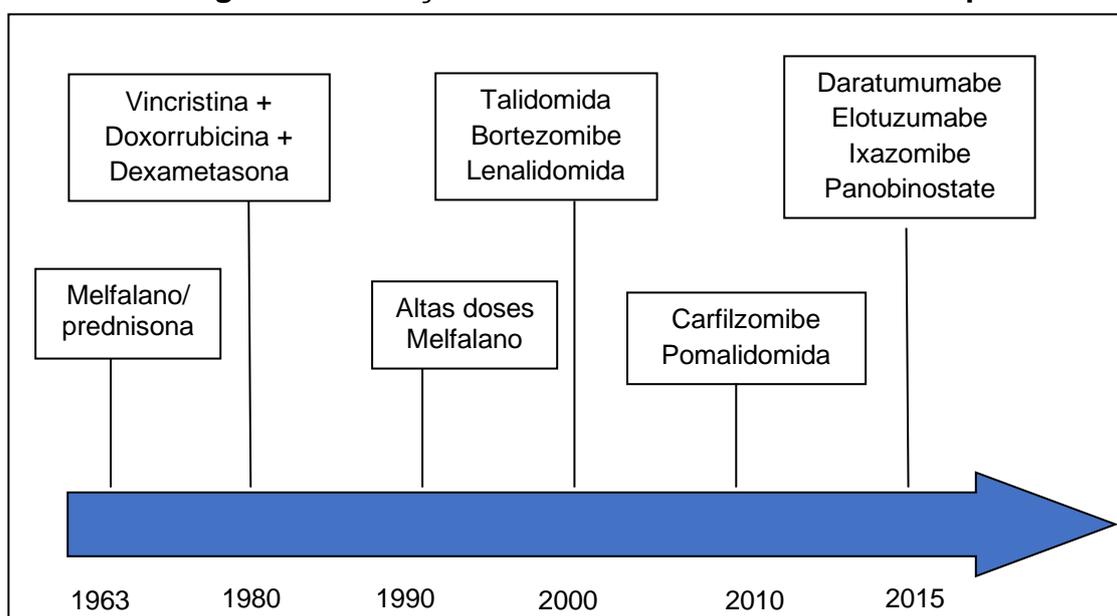
A partir de 1980 e 1990, houve um avanço na terapia da doença com o uso de melfalano em doses altas, seguido de resgate com células-tronco, o que prolongou a média da sobrevida em quatro/cinco anos. O progresso notável na terapia do MM se deu nas duas últimas décadas, principalmente devido à integração do transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas – TACTH – com novas terapias, como imunomoduladores – IMiDs – (talidomida e lenalidomida) e inibidores de proteassomas – IPs – (bortezomibe), o que resultou em um ganho significativo na sobrevida dos pacientes (ANDERSON, 2016; PINTO, 2017).

Mais recentemente, pomalidomida (IMiD) e carfilzomibe e ixazomibe (IPs) foram aprovados pelo *Food and Drug Administration* – FDA – para o tratamento do MM recidivado com a esperança de resultados promissores (RAJKUMAR, 2016). No Brasil, apenas a pomalidomida ainda não foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Além deles, há os anticorpos monoclonais daratumumabe

e elotuzumabe, pertencentes a uma nova classe de medicamentos promissores para o tratamento do MM. Ambos são aprovados para uso no Brasil como tratamento de segunda ou terceira linhas em pacientes com a doença recidivada (PINTO, 2017).

Por fim, o panobinostate, fármaco de uma nova classe terapêutica, inibidor de histona deacetilas, com atividade clínica significativa no tratamento do MM. Esse medicamento foi aprovado pelo FDA em 2015, mas ainda não foi registrado no Brasil. A evolução do tratamento do MM está contemplada na **Figura 1**.

Figura 1: Evolução do tratamento do Mieloma Múltiplo



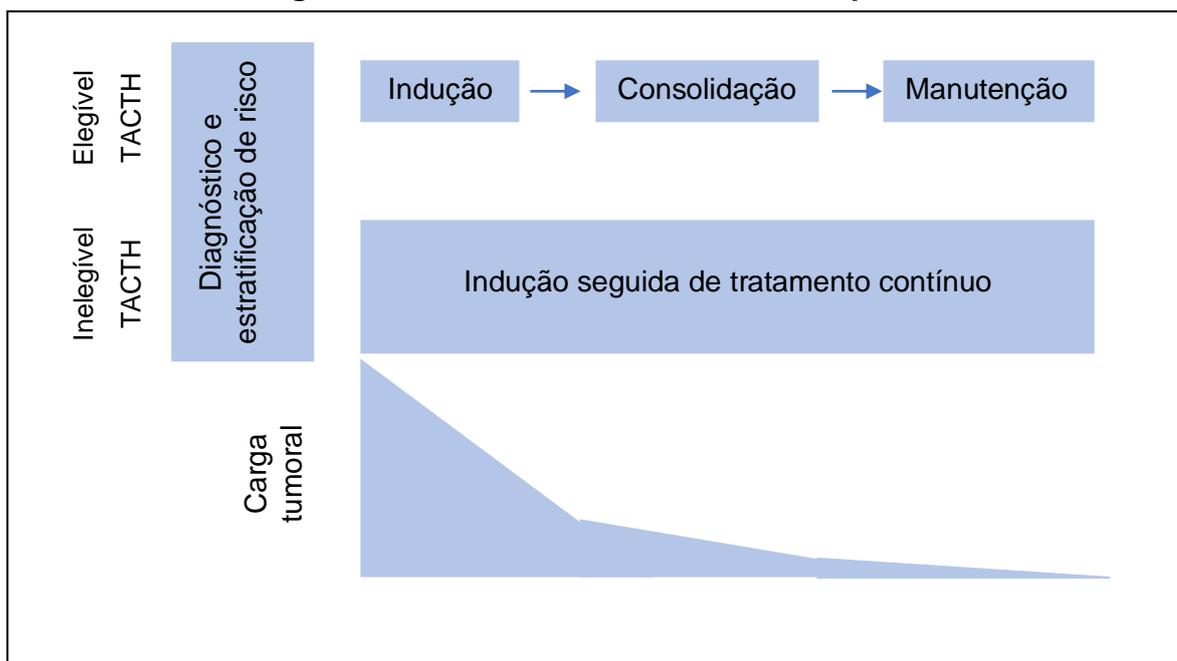
Fonte: Adaptado de Bates, 2016

Atualmente, conforme recomendações da *International Myeloma Working Group* – IMWG, o tratamento deve ser iniciado para todos os pacientes com MM ativo que apresentam uma ou mais lesões ósseas clinicamente relevantes, anemia, comprometimento renal induzido pela doença e hipercalemia. Esses critérios são conhecidos pela sigla em inglês CRAB de *calcium, renal, anemia, bone* (LUDWIG et al., 2014).

A abordagem do tratamento é baseada na elegibilidade para o TACTH e pela estratificação de risco (RAJKUMAR, 2016). Fatores como idade, *performance status* (medida da capacidade funcional de pacientes oncológicos) e comorbidades são os principais determinantes da elegibilidade do paciente ao TACTH (PAUL et al., 2019).

Em pacientes elegíveis para o TACTH, o tratamento é tipicamente dividido em três fases (**Figura 2**): indução, consolidação, incluindo o transplante, e manutenção. Em contrapartida, para os não elegíveis, a terapia inicial continua durante um período prolongado (**Figura 2**). Apesar dessa diferença, para ambos os casos, o objetivo do tratamento é a máxima redução com potencial erradicação da carga tumoral (XAVIER; FERREIRA, 2018).

Figura 2: Tratamento do Mieloma Múltiplo



Fonte: Adaptado de XAVIER; FERREIRA, 2018

Em geral, os pacientes elegíveis para o transplante devem receber de quatro a seis ciclos de terapia de indução com objetivo de reduzir a carga tumoral de células plasmocitárias, controlar os sintomas e permitir a coleta das células-tronco hematopoiéticas para o transplante (PAUL et al., 2019; RAJKUMAR, 2016). Anteriormente, a associação vincristina + doxorrubicina + dexametasona - VAD - era o padrão utilizado nessa fase de indução. No entanto, devido aos seus inconvenientes, como a necessidade de cateter intravenoso de longa permanência, a neurotoxicidade da vincristina e a disponibilidade de novos medicamentos, esse esquema foi sendo substituído (GUPTA; PAL; TIKOO, 2013).

Assim, atualmente, para realização dessa fase de indução, são utilizados esquemas de três medicamentos como bortezomibe, talidomida e dexametasona (VTD), bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (VRD), bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (VCD) e carfilzomibe, lenalidomida e dexametasona (KRD). Os esquemas com quatro medicamentos, com a inclusão dos anticorpos monoclonais, estão em avaliação para essa fase de indução na primeira linha de tratamento (BRASIL, 2015; PAUL et al., 2019; RAJKUMAR, 2016; SEKINE, 2018). O uso do melfalano não é recomendado nessa fase devido ao seu potencial de causar dano citotóxico às células-tronco e, conseqüentemente, impactar negativamente na coleta dessas células (GUPTA; PAL; TIKOO, 2013; SEKINE, 2018).

Após a terapia de indução inicial, segue-se com a coleta de células-tronco hematopoiéticas para realização do TACTH (BRASIL, 2015). Em seguida, para melhorar a resposta inicial e aprofundar o controle da doença, realiza-se a consolidação, que consiste em um tratamento mais intenso e de menor duração, realizado, geralmente, com os esquemas VTD ou TD (talidomida e dexametasona) (PINTO, 2017). Logo após, recomenda-se a terapia de manutenção com o uso da talidomida, lenalidomida ou bortezomibe, ou uma combinação entre esses fármacos com objetivo de prolongar a remissão do tumor, aumentar a sobrevida global do paciente e reduzir o risco de recaída (GUPTA; PAL; TIKOO, 2013). Além desses medicamentos classicamente utilizados, recentemente o carfilzomibe, ixazomibe e os anticorpos monoclonais (daratumumabe e elotuzumabe) têm sido avaliados isoladamente ou em combinação para pacientes considerados de alto risco (PINTO, 2017).

O tratamento padrão dos pacientes não elegíveis para o TACTH, que correspondem a cerca de 70% dos casos de mieloma recém-diagnosticados, era baseado na administração de melfalano e prednisona – MP. Entretanto, devido aos danos causados nas células-tronco e ao risco de síndrome mielodisplásica e leucemia secundárias, esquemas à base de melfalano estão sendo cada vez menos utilizados (RAJKUMAR, 2016; XAVIER; FERREIRA, 2018). Assim, com a introdução dos novos agentes, as principais opções para as terapias iniciais e de manutenção são as mesmas para os pacientes elegíveis, que envolvem IMIDs, IPs, corticoides,

ciclofosfamida e anticorpos monoclonais (HUANG et al., 2019; XAVIER; FERREIRA, 2018).

Apesar das melhorias significativas na sobrevida global do paciente com a introdução dos novos medicamentos, a recidiva da doença é inevitável e o manejo do MM refratário depende de vários parâmetros, como idade, *performance status*, comorbidades, tipo, eficácia e tolerância do tratamento anterior, opções de tratamento restante disponíveis, intervalo desde a última recaída e tipo da recaída (MOREAU et al., 2017).

De acordo com a Portaria nº 708, de 06 de agosto de 2015, que aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do MM, as opções de tratamento para o MM recidivado incluem um novo TACTH, repetição de agentes quimioterápicos utilizados anteriormente ou uso de outros agentes com atividade anti-mieloma ainda não utilizados na primeira linha. No Brasil, ainda não está bem estabelecida qual a melhor sequência, combinação e dose dos medicamentos para o tratamento do MM recidivado (BRASIL, 2015).

Atualmente, há uma variedade de opções terapêuticas disponíveis para o tratamento do MM recidivado. Estudos mostram que os esquemas contendo três medicamentos continuam sendo a terapia padrão. No entanto, para aqueles pacientes de alto risco, pode-se utilizar esquemas duplos e um terceiro medicamento ser acrescentado quando a condição clínica do paciente melhorar (KUMAR et al., 2018). Dentre as opções, pode-se citar os esquemas baseados em bortezomibe + lenalidomida + dexametasona, em carfilzomibe + pomalidomida/lenalidomida + dexametasona, em panobinostat associado a bortezomibe, daratumumabe/elotuzumabe associados à lenalidomida e em ixazomibe associado à lenalidomida e à dexametasona (RAJKUMAR; KUMAR, 2016).

Apesar da importância significativa da associação dessas classes de fármaco para promover aumento da sobrevida global e da taxa de resposta global, os medicamentos aprovados para tratamento do MM recidivado/refratário no Brasil (bortezomibe, carfilzomibe, ixazomibe, lenalidomida, daratumumabe e elotuzumabe) não estão disponíveis em boa parte das instituições públicas (ANVISA, [s.d.]; COOK et al., 2018).

1.3.1 Imunomoduladores no Mieloma Múltiplo

Os IMIDs se destacam no tratamento do MM devido a sua eficácia demonstrada em diferentes linhas de tratamento. Com a introdução desses medicamentos no arsenal terapêutico do MM, houve uma notável melhoria na sobrevida global média dos pacientes e na qualidade de vida (CRANSAC et al., 2019; KUMAR et al., 2017; RAZA; SAFYAN; SUZANNE, 2017). Essa classe de medicamentos apresenta a capacidade de aumentar a produção de interleucina-2, levando à ativação de linfócitos T e de células NK (natural killer T- NKT) e de reduzir os níveis de citocinas de TNF- α e interleucina-6, retardando o processo pró-inflamatório presente no MM. Além disso, os IMIDs possuem propriedade antiangiogênica por serem capazes de inibir a angiogênese induzida pelo fator de crescimento básico de fibroblasto ou pelo fator de crescimento endotelial, necessária para a proliferação e sobrevivência das células malignas (ALANAZI et al., 2020; GODIN, 2014; MATTHEWS; MCCOY, 2003; MUJAGIĆ; CHABNER; MUJAGIĆ, 2002; VIANNA, 2013).

A talidomida é um composto derivado do ácido glutâmico que foi inicialmente prescrito como agente sedativo em mulheres grávidas na década de 1960. Entretanto, após seu extensivo uso para esse fim, surgiram relatos de nascimento de crianças com malformações congênitas, como membros encurtados (focomelia) e anomalias em diversos órgãos (ALANAZI et al., 2020; MELLIN; KATZENSTEIN, 1962; OLIVEIRA; BERMUDEZ, JORGE ANTÔNIO ZEPEDA SOUZA, 1999). Como consequência, a talidomida foi retirada do mercado mundial em 1961 e, logo em seguida, do mercado brasileiro, retornando apenas em 1998 após aprovação do FDA para tratamento de pacientes com diagnóstico de eritema nodoso hansênico (GODIN, 2014; MATTHEWS; MCCOY, 2003; OLIVEIRA; BERMUDEZ, JORGE ANTÔNIO ZEPEDA SOUZA, 1999; PENNA et al., 2005).

Na década de 1990, a talidomida surgiu como um tratamento importante e com bons resultados para o MM após o reconhecimento de seus efeitos antiangiogênicos e imunomoduladores (ABE; ISHIDA, 2019; GUPTA; PAL; TIKOO, 2013; LATIF et al., 2012). Nos anos 1980 e 1990, altas doses de melfalano com resgate de células-tronco era uma das poucas técnicas disponíveis para reduzir a carga tumoral do mieloma e atingir melhores resultados. Com a introdução da talidomida para

tratamento de mieloma em 1997, as opções para tratamento foram expandidas e respostas completas poderiam ser atingidas com um simples medicamento oral (BRIAN; DURIE, 2017).

No Brasil, a Anvisa autorizou a utilização da talidomida no tratamento do MM refratário à quimioterapia por meio da Resolução nº 34, de 20 de abril de 2000 (BRASIL, 2000). Com a publicação da RDC nº 11, de 22 de março de 2011, a Anvisa autorizou o uso desse medicamento no tratamento do MM (BRASIL, 2011). O FDA aprovou a talidomida para tratamento do MM recém-diagnosticado apenas em 2006.

Atualmente, a talidomida é produzida, exclusivamente, pela Fundação Ezequiel Dias – FUNED, laboratório oficial do estado, vinculado à Secretaria de Saúde de Minas Gerais. Após sua produção, o medicamento é encaminhado para o Ministério da Saúde – MS –, e este o distribui às Secretarias Estaduais de Saúde – SES – de todo o país, as quais, então, o repassam às Secretarias Municipais de Saúde – SMS – para que seja dispensado aos pacientes cadastrados (FUNED, 2019). Dessa forma, pelo fato de a opção terapêutica disponível na rede pública ser a talidomida, as combinações de quimioterapia baseadas na talidomida são consideradas regime de primeira linha para pacientes elegíveis e não elegíveis ao transplante, assim como terapia de manutenção para os pacientes que receberam o TACTH no contexto do SUS (BRASIL, 2014, 2015b; PINTO, 2017).

Desde a descoberta das potenciais atividades da talidomida, outros análogos foram desenvolvidos com intuito de melhorar sua eficácia e segurança (ABE; ISHIDA, 2019; ALANAZI et al., 2020). Nesse contexto, foi aprovado pelo FDA, em 2006, o representante da segunda geração de IMiD, a lenalidomida, para tratamento do MM refratário/recidivado e, em 2015, para tratamento do MM recém-diagnosticado, ambos em associação com dexametasona (HOLSTEIN; MCCARTHY, 2017). No Brasil, a Anvisa aprovou o uso da lenalidomida para o tratamento do MM refratário/recidivado com ao menos um esquema prévio de tratamento em 2017 (BRASIL, 2017). A incorporação da lenalidomida no SUS para tratamento do MM não foi aprovada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde até o momento de publicação desta dissertação.

A pomalidomida, por sua vez, também derivada da talidomida, representa a terceira geração dos IMIDs e foi aprovada pelo FDA, em 2013, para tratamento de pacientes com MM refratário/recidivado que já tenham sido tratados previamente com outros IMIDs e IPs em combinação com dexametasona (ALANAZI et al., 2020). Até maio de 2020, esse IMID não estava registrado no Brasil.

Apesar do ganho na qualidade de vida e na sobrevida proporcionados com a inclusão dos IMIDs no tratamento do MM, o uso desses medicamentos está associado a reações adversas que requerem o monitoramento dos pacientes, como tromboembolismo, neuropatia periférica, constipação, mielossupressão e teratogenicidade (RAZA; SAFYAN; SUZANNE, 2017).

A teratogenicidade da talidomida ocasionou nascimento de um pouco mais de 12.000 crianças com focomelia antes da sua retirada do mercado em 1961 (MUJAGIĆ; CHABNER; MUJAGIĆ, 2002). A ingestão desse medicamento no primeiro trimestre da gravidez pode causar malformações graves fetais. Diante disso, o uso da talidomida é absolutamente contraindicado em mulheres grávidas. Já as mulheres em idade fértil devem fazer uso de dois métodos contraceptivos, da mesma forma que os homens em tratamento com talidomida, que devem utilizar preservativos (GHOBRIAL; RAJKUMAR, 2003).

O receptor por meio do qual a talidomida exerce seu efeito teratogênico é o mesmo relacionado à propriedade antitumoral dos IMIDs, o cereblon. Dessa forma, lenalidomida e pomalidomida podem apresentar o mesmo potencial teratogênico da talidomida, entretanto, até o momento, não há relatos de teratogenicidade em humanos provocada pela lenalidomida e pomalidomida (EICHNER et al., 2016). Casos de teratogenicidade são poucos comuns com a indicação de uso para MM, visto que a maioria dos pacientes inclui idosos.

Diante da gravidade da teratogenicidade, na tentativa de garantir a segurança na terapia com IMIDs, foram instituídos regulamentos rígidos para controle do uso e distribuição desses medicamentos (PAUMGARTTEN, 2019; RAZA; SAFYAN; SUZANNE, 2017). Considerando a faixa etária das mulheres com o MM, a teratogenicidade não deveria ser motivo de preocupação. Entretanto, medidas educativas e regulamentares para garantir o uso seguro da talidomida ainda são

importantes, uma vez que ainda há relatos recentes de vítimas da síndrome da talidomida. Em 2006, a Anvisa relatou um caso de teratogenicidade no Rio Grande do Sul na geração de “netos do MM”, pois a filha gestante utilizou a talidomida da mãe com MM (ANVISA, [s.d.]).

O uso da talidomida está associado a outras reações adversas, como sonolência, constipação, efeitos cardiovasculares, tromboembolismo e neuropatia periférica. Pelo fato de a frequência e a gravidade desses eventos serem dose e tempo dependentes, a redução da dose ou a descontinuidade do tratamento podem ser estratégias para gerenciá-los (PALUMBO et al., 2008).

Em um estudo realizado em 2006 por Attal *et al.*, pacientes que receberam o transplante autólogo foram alocados em diferentes grupos para recebimento da terapia de manutenção. O primeiro grupo não recebeu nenhum tratamento de manutenção, o segundo recebeu pamidronato, e o terceiro, a associação pamidronato + talidomida. As reações adversas encontradas foram identificadas no grupo que recebeu a talidomida, sendo os mais frequentes a neuropatia periférica (68%), fadiga (34%), constipação (20%), neutropenia (7%) e eventos cardíacos (4%) (PALUMBO et al., 2008).

Sonolência é uma das reações adversas mais comuns da talidomida, e a melhor estratégia para minimizá-la é orientar o paciente a administrar o medicamento à noite e não utilizar concomitantemente outros fármacos que aumentam essa sedação, como benzodiazepínicos e opioides. A constipação, que acomete cerca de 80% a 90% dos pacientes em uso da talidomida, aparece logo após o início do tratamento e é dose-dependente. Recomenda-se evitar outros medicamentos que reduzem a motilidade intestinal e utilizar laxantes. Em casos mais graves, pode ser necessária a redução de 50% da dose da talidomida (GHOBRIAL; RAJKUMAR, 2003; PALUMBO et al., 2008).

Os eventos tromboembólicos são uma das reações adversas mais importantes e sua frequência aumenta quando a talidomida é utilizada em associação a outro quimioterápico, como a dexametasona e a doxorubicina. Estudos mostraram que esses eventos ocorreram nos primeiros 12 meses de tratamento. Assim, recomenda-se realizar trombopprofilaxia com anticoagulantes por seis meses ou por períodos

maiores em casos de presença de outros fatores de risco (GHOBRIAL; RAJKUMAR, 2003).

A neuropatia periférica - NP, por sua vez, é a reação adversa grave mais comum associada ao uso da talidomida em pacientes com MM e que exige reconhecimento e detecção precoces, sempre que possível, a fim de manter a qualidade de vida dos pacientes com MM (GHOBRIAL; RAJKUMAR, 2003). As manifestações clínicas incluem sintomas sensoriais, como parestesias nas mãos e pés, aumento da sensibilidade à dor; sintomas motores, como fraqueza muscular, câimbras, perturbações da coordenação e sintomas autônomos, como arritmia, incontinência e impotência (AEOP, 2015; PALUMBO et al., 2008).

A NP é cumulativa e está intimamente relacionada à duração do tratamento e à dose (MILESHKIN et al., 2006; PALUMBO et al., 2008). Assim, é fundamental o acompanhamento da NP, uma vez que ela pode limitar a capacidade do paciente de continuar o tratamento. Um estudo realizado por Bastuji-Garin *et al.* demonstrou que 60% dos pacientes que faziam uso da talidomida interromperam o tratamento por causa de uma reação adversa (BASTUJI-GARIN et al., 2002). Outros estudos demonstraram uma taxa de interrupção do tratamento de 39% devido à NP (PALUMBO et al., 2008).

Apesar de também ser um IMID, a lenalidomida apresenta um perfil de reações adversas distinto quando comparada à talidomida. A reação adversa mais comum associada à lenalidomida é a mielossupressão (neutropenia, trombocitopenia). Sonolência, constipação e NP, que são reações mais comuns observadas com a talidomida, são menos frequentes ou raras em pacientes que utilizam a lenalidomida (LATIF et al., 2012; MATEOS, 2010).

Estudos mostraram que a pomalidomida é o IMID mais bem tolerado comparado aos seus antecessores. A neutropenia é a toxicidade mais comum desse medicamento e presença de NP em pacientes que utilizaram a pomalidomida foi relatada em 30% dos casos, contudo, a maioria se tratava de NP grau 1 (LATIF et al., 2012; RAZA; SAFYAN; SUZANNE, 2017).

A ocorrência de reações adversas é um dos principais limitantes do tratamento do MM com IMID e pode influenciar, direta ou indiretamente, a adesão à terapia medicamentosa (KUMAR et al., 2014; MATEOS, 2010).

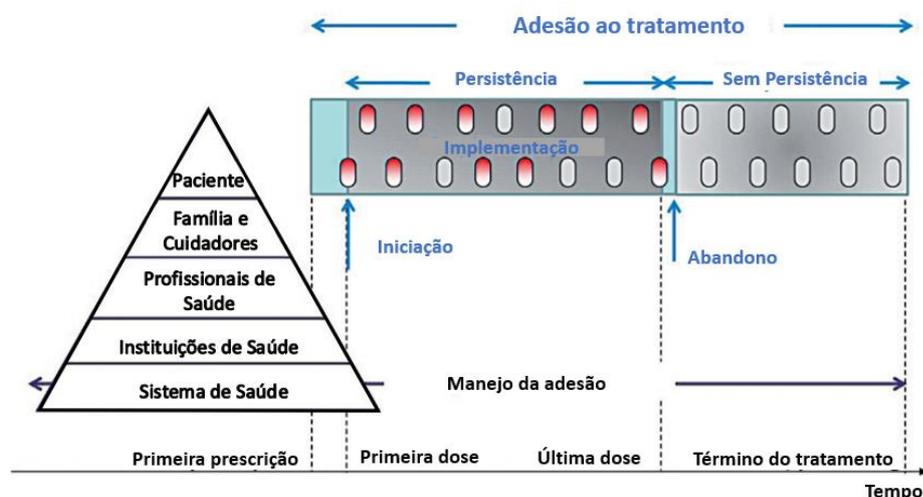
1.4 Adesão ao tratamento medicamentoso

A adesão ao tratamento medicamentoso é definida como o processo pelo qual os pacientes utilizam seus medicamentos conforme prescrito/orientado pelos profissionais da saúde (VRIJENS et al., 2012) Esse conceito é o mesmo adotado pela *European Society for Patient Adherence, Compliance and Persistence* – ESPACOMP – com intuito de padronizar abordagens e pesquisas relacionadas à adesão (DE GEEST et al., 2018).

Segundo essa taxonomia proposta por Vrijens et al., (2012) a adesão é dividida em três componentes (**Figura 3**): i. iniciação, que é o início do tratamento medicamentoso recomendado; ii. implementação, que é a execução do regime prescrito e iii. descontinuação, que marca o fim do tratamento.

A iniciação refere-se ao ponto em que o paciente começa a tomar um medicamento. A etapa da implementação é definida como a proporção de unidades do medicamento que foram administradas em relação ao número de unidades prescritas, ou seja, mede a porcentagem de doses prescritas do medicamento utilizadas pelo paciente ao longo de um intervalo de tempo específico. Essa etapa é um dos componentes que tem sido foco de muita pesquisa pelo fato de poder ser mensurada por meio de métodos indiretos de avaliação da adesão. A descontinuação, por sua vez, ocorre quando a próxima dose a ser administrada é omitida e doses seguintes não são mais utilizadas.

A persistência, então, corresponde ao tempo de permanência de utilização do tratamento antes da interrupção do uso, ou seja, período entre a iniciação e a última dose, que precede imediatamente a descontinuação do tratamento (STIRRATT et al., 2018; VRIJENS et al., 2012).

Figura 3: Componentes da adesão

Fonte: Adaptado de VRIJENS et al., 2012.

Assim, a não adesão aos medicamentos pode ocorrer nas seguintes situações ou combinações delas: atraso ou não início do tratamento prescrito, implementação subótima da terapia inicial e descontinuação da farmacoterapia (VRIJENS et al., 2012).

Com relação aos tipos de não adesão, pode-se dividir em: intencional, não intencional, primária e secundária. A não adesão intencional é uma decisão ativa do paciente de não seguir o tratamento prescrito pelo profissional de saúde. Esse tipo de não adesão está relacionado a barreiras perceptíveis do paciente, como crenças, preferências e circunstâncias. Por outro lado, a não adesão não intencional é um processo passivo sobre o qual o paciente não tem controle e inclui comportamentos de esquecimento e confusão. A não adesão primária e secundária estão relacionadas aos componentes da adesão, sendo a primária ocorrida na iniciação e definida quando um paciente recebe uma prescrição de um medicamento, mas nunca o administra, e a secundária, ocorrida na fase de implementação, quando os medicamentos não são administrados da forma como prescritos (OLIBONI; CASTRO, 2018; VRIJENS et al., 2012).

Segundo a Organização Mundial de Saúde – OMS, 2003, a adesão é um fenômeno complexo, abrangente e multidimensional, que apresenta fatores inter-relacionados e que são divididos em cinco dimensões: i. relacionadas aos aspectos

socioeconômicos, ii. referentes aos serviços e aos profissionais de saúde, iii. relativas ao tratamento, iv. que abrangem a própria doença e v. relacionadas ao paciente (SANTOS CRUZ, 2017).

Dentre os aspectos socioeconômicos, pode-se citar a idade, sexo, estado civil, nível de escolaridade, apoios sociais e custo do tratamento; dentre os fatores referentes aos serviços e profissionais de saúde, sobressaem a relação médico-paciente e a acessibilidade aos serviços de saúde e medicamentos; as condições relacionadas ao tratamento abrangem a compreensão do paciente acerca da complexidade do esquema terapêutico e de seus benefícios, as reações adversas decorrentes da terapia medicamentosa e a duração do tratamento; dentre os aspectos associados à doença, há a gravidade dos sintomas, progressão da doença e as comorbidades associadas. Por fim, as crenças, expectativas quanto à doença e ao tratamento, ansiedade e esquecimento estão entre os fatores relacionados ao paciente (SANTOS CRUZ, 2017).

Diante do exposto, observa-se que a adesão ao tratamento medicamentoso apresenta uma natureza dinâmica com múltiplas dimensões, uma vez que ela pode variar em resposta à atividade da doença, aos métodos de tratamento e ao curso das comorbidades psicossociais (STIRRATT et al., 2015). Devido a essa natureza dinâmica, a adesão deve ser monitorada continuamente na prática clínica, uma vez que os profissionais necessitam de informações sobre o processo de utilização de medicamentos dos pacientes para tomar uma decisão clínica. Assim, a mensuração da adesão ao tratamento medicamentoso por meio de escalas de autorrelato e abordagens baseadas na análise dos registros da dispensação dos medicamentos prescritos desempenha um papel importante na pesquisa em saúde e na prática clínica (STIRRATT et al., 2018; VRIJENS et al., 2012).

1.5 Taxonomia e medidas de adesão ao tratamento medicamentoso

Atualmente, não há um método padrão ouro para mensurar a adesão e as medidas utilizadas são classificadas como diretas e indiretas (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005). A mensuração da adesão é importante para auxiliar na obtenção de melhores informações para a avaliação de uma intervenção, na determinação da influência da

adesão ao tratamento em pacientes com doenças específicas e na identificação dos que necessitam de orientação e suporte para melhorar o uso de medicamentos (OLIBONI, 2017).

As medidas diretas incluem a observação direta da administração do medicamento e a determinação plasmática de fármacos ou metabólitos em amostras biológicas. Apesar de serem consideradas mais precisas e usadas para checar a acurácia de relatos de pacientes, apresentam como desvantagens o alto custo e as variações farmacocinéticas. Os métodos indiretos, por sua vez, são simples, baratos, de fácil aplicação e não invasivos. Dentre eles, pode-se citar a contagem de unidades de medicamentos, a análise dos registros da dispensação da farmácia e as escalas de autorrelato (FARIA, 2008; OLIBONI, 2017; OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

O método baseado na análise dos registros da dispensação de medicamentos pela farmácia é uma medida simples, de baixo custo, não invasivo e que utiliza as informações de dispensação de medicamentos de bases de dados, facilitando o acesso e a organização das informações. Dessa forma, ela traduz informações críticas sobre as quantidades fornecidas dos medicamentos e permite verificar a temporalidade do fornecimento. Por meio desse indicador, são calculados, em dias, os períodos em que se pressupõe a posse do medicamento conseqüente à sua dispensação ou as possíveis lacunas decorrentes do recebimento irregular (LIMA-DELLAMORA et al., 2017).

Os principais indicadores utilizados para medir a adesão por meio da análise da dispensação são *Medication Possession Ratio* – MPR – e o *Proportion of Days Covered* – PDC (CDC, 2015; LIMA-DELLAMORA et al., 2017). Apesar de ambos serem baseados na porcentagem de dias em que o paciente dispõe do medicamento em estudo, o PDC é mais preciso e consistente, uma vez que no seu cálculo há um ajuste prospectivo para os dias de sobreposição de fornecimento de medicamentos, além de levar em consideração a interrupção do tratamento. Dessa forma, por ser menos provável que ele superestime a adesão, é o método preferível segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* – CDC – e classificado como o principal método de análise de dados da dispensação para avaliar a adesão pela

Pharmacy Quality Alliance – PQA (CDC, 2015; HOFMEYER; LOOK; HAGER, 2018; RAEBEL et al., 2013; TORRES-ROBLES et al., 2019).

O PDC é calculado dividindo o número total de dias em que o paciente dispõe do medicamento segundo a prescrição e a dispensação pelo número de dias entre a primeira e a última dispensação. Importante ressaltar que não se considera no numerador a quantidade de comprimidos dispensados na última dispensação (LIMA-DELLAMORA et al., 2017; RAEBEL et al., 2013).

O resultado do cálculo do PDC é dado em percentual, e uma pontuação inferior a 90% tem sido adotada para indicar baixa adesão em estudos que utilizaram dados da dispensação para avaliar a adesão em pacientes com MM e outras doenças crônicas, como leucemia mieloide crônica e artrite reumatoide (DABÉS; ALMEIDA; ACURCIO, 2015; DAOUPHARS et al., 2013; MIAN; FIALA; WILDES, 2020).

Embora o PDC seja uma das principais medidas indiretas de adesão, o registro de fornecimento do medicamento não confirma que o paciente o tenha utilizado, mas sim que ele ficou disponível para o uso durante um determinado período (DABÉS; ALMEIDA; ACURCIO, 2015). Entretanto, apesar dessa limitação, não é possível estudar adesão sem partir da confirmação de que o paciente recebeu o medicamento na quantidade adequada para um determinado período (LIMA-DELLAMORA et al., 2017).

Outro método indireto amplamente utilizado são as escalas de autorrelato, que se configuram como a abordagem primária e mais comum para obter informações sobre a adesão ao tratamento, uma vez que são rápidas, de fácil aplicação, baixo custo e não invasivas (STIRRATT et al., 2015). Além disso, elas são passíveis de validação transcultural e análise psicométrica, o que contribui para seu aperfeiçoamento (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005; STIRRATT et al., 2018). Somado a isso, esses instrumentos são capazes de fornecer informações relacionadas às crenças e às atitudes sobre os medicamentos, além das razões da não adesão por meio da detecção de barreiras específicas de cada paciente (GELLAD et al., 2017).

Dentre os instrumentos de medida de adesão baseadas no autorrelato que foram desenvolvidos e validados para a língua portuguesa, pode-se citar a Medida de Adesão ao Tratamento – MAT – e a 8-item *Morisky Medication Adherence Scale* – MMAS-8 (MARCUM; GELLAD, 2012). Essa última é amplamente utilizada no exterior, entretanto, o fato de ter passado a solicitar pagamento de *copyright* dificultou sua aplicabilidade (MORISKY., 2019).

O MAT é uma escala de sete itens elaborada com base na escala de medida de adesão apresentada por Morisky, Green e Levina (1996) e é disponibilizada pela autora, mediante autorização prévia e sem pagamento de *copyright*, para fins de pesquisa (DELGADO; LIMA, 2001). Ela foi desenvolvida em uma população de pacientes com doenças crônicas (hipertensos, diabéticos e outras) e a adesão identificada foi comparada com o método de contagem de comprimidos. A escala apresentou adequada consistência interna e validade concorrente superior às identificadas na escala original de Morisky, sendo sua sensibilidade de 0,73 e concordância de 76%. A consistência interna mensurada pelo alfa de Cronbach foi de 0,75 (DELGADO; LIMA, 2001).

O MAT foi adaptado e validado no Brasil para pacientes com doença cardiovascular em uso de varfarina e apresentou um alfa de Cronbach de 0,6, sendo classificado com confiabilidade adequada (DA SILVA CARVALHO et al., 2010). Valores semelhantes foram encontrados na validação do MAT para pacientes brasileiros em uso de antidiabético oral e insulina, com coeficiente alfa de Cronbach de 0,84 e 0,68, respectivamente (BOAS; LIMA; PACE, 2014). Essa escala também foi utilizada em um estudo brasileiro com pacientes com doença mental (BORBA, 2018).

O MAT mensura aspectos de adesão intencional e não intencional e seus sete itens avaliam o comportamento do indivíduo em relação ao uso diário dos medicamentos. Os itens um a quatro do MAT foram adaptados do Teste de Morisky, Green e Levine (1986), que objetivam avaliar o comportamento do paciente em relação ao uso habitual do medicamento. A pergunta número um aborda o comportamento da não adesão devido ao esquecimento, a dois devido ao atraso de horário de administração, a três devido a ter se sentido melhor após tomar o medicamento e a quatro por ter se sentido pior com uso do medicamento (DELGADO; LIMA, 2001).

Os itens cinco a sete foram acrescentados com o objetivo de identificar possibilidades novas de não adesão que não foram verificadas pelo Teste de Morisky, Green e Levine (1986). A pergunta cinco foi criada com o intuito de detectar o comportamento de não adesão devido ao uso excessivo de medicamentos quando se comparada à dose prescrita. A seis foi adaptada de Ramalhinho (1994) e é um importante indicador de problemas econômicos e de acesso a medicamentos que podem impactar na adesão ao tratamento medicamentoso. Já a sete foi adaptada de Shea e colaboradores (1992) e funciona como uma espécie de pergunta aberta, que permite identificar uma situação de não adesão que não tenha sido contemplada nas perguntas anteriores. Essa pergunta permite que o entrevistado faça uma reflexão do seu comportamento de adesão e, em algumas situações, possa corrigir alguma resposta fornecida para as questões anteriores (DELGADO; LIMA, 2001).

As características gerais desses dois métodos estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1: Comparação das escalas de medidas de adesão por autorrelato

	Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morisky – MMAS-8	Medida de Adesão ao Tratamento - MAT
Grupo	Comportamento do uso de medicamentos e barreiras de adesão	Comportamento do uso de medicamentos e barreiras de adesão
Período recordatório	Indefinido Últimas duas semanas (item 2) Ontem (item 5)	Indefinido
Fase de uso de medicamentos de identificação	Implementação (Durante o tratamento) Descontinuação	Implementação (Durante o tratamento) Descontinuação
Número de itens	8	7
Consistência interna	$\alpha = 0,93$	$\alpha = 0,75$
Sensibilidade	0,93	0,73

	Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morisky – MMAS-8	Medida de Adesão ao Tratamento - MAT
Especificidade	0,53	0,53
Método de comparação de adesão	Desfecho Clínico (controle da PA) Registros da farmácia	Contagem de comprimidos
População usada para validação	Hipertensos Usuários de varfarina Depressão Asma	Portador de doença crônica, que utilizasse medicamentos na forma de comprimido e que possuía autonomia cognitiva e motora na utilização dos medicamentos
Validação e adaptação para o Brasil	Sim	Sim
Aplicação da escala em pesquisas	Paga	Gratuita
Classificação dos resultados segundo o escore obtido pela pessoa	Alta adesão (pontuação = 8) Média adesão (pontuação de 6 a < 8) Baixa adesão (pontuação < 6)	Aderentes (pontuação = 5 ou 6) Não aderente (pontuação < 5)

Fonte: Adaptado de Castro et al. (2017)

Há algumas percepções errôneas de que as escalas de autorrelato para mensurar a adesão ao tratamento não são válidas devido aos vieses de desejabilidade social e de memória. De fato, alguns estudos mostram que as taxas de adesão por esse método são, geralmente, 10% a 20% superiores às taxas obtidas pelos métodos de análises de registros da dispensação ou monitorização eletrônica. Além disso, ainda quando comparada a esses últimos métodos, as escalas de autorrelato apresentam associações menos consistentes com resultados clínicos (GELLAD et al., 2017).

No entanto, apesar das limitações expostas, o autorrelato é amplamente utilizado em pesquisas de saúde e na prática clínica pelo fato de ser o único método que os profissionais da saúde terem disponível facilmente. Além disso, com a utilização das escalas de autorrelato, é possível avaliar os motivos da não adesão, o que facilita a

tomada de decisões para intervenções específicas para cada paciente (GELLAD et al., 2017).

1.6 Adesão ao tratamento com antineoplásicos orais

Desde a década de 1990, os agentes antineoplásicos vêm sendo cada vez mais utilizados no tratamento de vários tipos de câncer, inclusive os hematológicos. Apesar dos avanços nas terapias orais, com melhorias na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes, essa tendência terapêutica trouxe algumas consequências para os usuários, que passaram a desempenhar um papel mais central em seus cuidados (BASSAN et al., 2014; GREER et al., 2016; MISLANG et al., 2017). Muitos desses tratamentos são longos e complexos, o que pode constituir um problema no que diz respeito à efetividade da terapia medicamentosa, uma vez que pesquisas mostraram que a adesão diminui com o uso prolongado de medicamentos (ARBER et al., 2017). Diante disso, a adesão ao tratamento medicamentoso passou a ser um desafio para o sucesso da terapia com agentes antineoplásicos orais (BASSAN et al., 2014; GREER et al., 2016; MISLANG et al., 2017).

De acordo com uma revisão sistemática da literatura de 2003 a 2015, as taxas de adesão a antineoplásicos orais variam de 46% a 100% (GREER et al., 2016). No caso de neoplasias hematológicas, estudos de adesão ao imatinibe em pacientes portadores de leucemia mieloide crônica variaram de 74% a 93% (MCCUE; LOHR; PICK, 2014).

A não adesão aos medicamentos é, frequentemente, o principal obstáculo para o sucesso da farmacoterapia em pacientes ambulatoriais, especialmente quando ela não é reconhecida clinicamente. Diante da prevalência elevada de não adesão nos tratamentos ambulatoriais, associada ao alto custo dos medicamentos e o impacto no aumento da morbimortalidade, cresceu o número de pesquisas abordando aspectos da adesão a farmacoterapia (STIRRATT et al., 2018). Estudos mostram que a não adesão a antineoplásicos orais está associada à progressão do câncer, prolongamento da internação, maior gasto com saúde e redução da sobrevida (BASSAN et al., 2014; GREER et al., 2016).

No contexto das neoplasias hematológicas, a não adesão está associada a fatores sociais, como pacientes vivendo sozinhos, sem apoio social e com baixos níveis socioeconômicos; a aspectos relacionados aos serviços de saúde, tais como dificuldade de acesso, falta de aconselhamento, acompanhamento e monitoramento; e a condições referentes ao tratamento, doença e paciente, como alto custo, complexidade relacionada à terapia medicamentosa e complicações provenientes da própria doença. Esses fatores foram identificados em diversos estudos (HALL et al., 2016).

Outro ponto importante que interfere negativamente na adesão ao tratamento medicamentoso das neoplasias hematológicas são as altas taxas de reações adversas decorrentes do próprio tratamento. Estudos mostraram que os pacientes reduzem, interrompem ou alteram, com frequência, a terapia medicamentosa sem orientação médica como uma tentativa de reduzir as reações adversas e melhorar sua qualidade de vida (JABBOUR et al., 2012).

Cerca de 30% dos pacientes com MM relataram que as reações adversas constituem uma barreira para utilização do medicamento conforme prescrito. E, para amenizar esses efeitos, algumas doses eram omitidas intencionalmente (ASFAW et al., 2018). Assim, é muito importante fazer o manejo dessas reações adversas advindas da terapia medicamentosa a fim de garantir que o paciente receba a dose adequada e que o tratamento continue a longo prazo com o máximo de benefício e qualidade de vida (HALL et al., 2016).

Uma revisão da literatura realizada em 2016, que avaliou a adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com câncer hematológico, também demonstrou que taxas mais altas de reações adversas relacionados ao próprio tratamento, complicações e complexidade relativos ao câncer foram associadas a maiores índices de não adesão. Portanto, fornecer ao paciente orientações sobre como lidar com as consequências físicas da doença e as do tratamento, além de orientá-los sobre como reconhecer as reações adversas o mais cedo possível podem contribuir para melhorar a adesão (HALL et al., 2016).

A adesão ao tratamento também é prejudicada pela complexidade do esquema de tratamento, por altas doses dos medicamentos, pelo fato de o tratamento ser

prolongado e pelo número de medicamentos prescritos. Em seis estudos analisados por meio de uma revisão da literatura, doses elevadas ou aumento da dose estão associados a menor adesão (HALL et al., 2016; JABBOUR et al., 2012; MCCUE; LOHR; PICK, 2014).

Com relação ao número de medicamentos prescritos, os pacientes com MM, além de serem tratados com uma combinação de fármacos antineoplásicos, corticosteroides, IMiDs, IPs, também devem fazer uso da terapia de suporte, como bifosfonatos, anticoagulantes, dentre outros. Somado a isso, por serem, na maioria das vezes, pacientes idosos, apresentam outras comorbidades que também contribuem para aumentar o número total de medicamentos administrados (ASFAW et al., 2018).

Outro estudo avaliou pacientes com neoplasia hematológica em tratamento com talidomida através da *Morisky Medication Adherence Scale* e os resultados mostraram alta (67%) a moderada (33%) adesão. Os fatores que contribuíram para essa porcentagem foram a idade (pacientes adultos), alto nível de satisfação com os serviços de saúde e de suporte ao paciente. Nesse estudo, os aspectos que tiveram maior impacto negativo na adesão ao tratamento dizem respeito às características dos pacientes, como: i. esquecimento, ii. escolaridade, conhecimento e compreensão do paciente, iii. sentimentos físicos e emocionais do paciente (HALL et al., 2016).

Pacientes que percebem a importância da terapia medicamentosa no controle da doença e o impacto da não adesão em sua condição clínica e no tratamento apresentam comportamentos mais aderentes quando comparados àqueles que não entenderam essa conexão (LANDIER et al., 2011). Assim, é imprescindível que os profissionais de saúde forneçam informações aos pacientes sobre a importância dos medicamentos e sobre a relação entre adesão ao tratamento e o controle da doença para obter uma melhor adesão à terapia medicamentosa (HALL et al., 2016; MCCUE; LOHR; PICK, 2014).

Os sentimentos emocionais dos pacientes influenciam na adesão ao tratamento. Uma análise sobre a adesão em pacientes MM identificou que 40% desses

pacientes relataram sofrer de depressão e ansiedade, o que contribuiu para a não adesão (ARBER et al., 2017; GREER et al., 2016).

Para avaliação da adesão em pacientes com MM em tratamento com terapia oral, outros fatores que também influenciam são qualidade de vida e multimorbidade. Pacientes com maior funcionalidade e, conseqüentemente, uma melhor qualidade de vida apresentaram alta adesão. Em contrapartida, condições como a redução da acuidade visual e NP grave foram associadas à baixa adesão ao tratamento (KUMAR et al., 2017). Essas associações também foram encontradas Gupta e colaboradores, os quais demonstraram que pacientes com MM que apresentaram alta adesão ao tratamento medicamentoso foram associados a melhor qualidade de vida e menor nível de comprometimento das atividades (GUPTA et al., 2018).

Conhecer esses fatores é uma importante ferramenta para os profissionais de saúde que acompanham a evolução do doente crônico, em especial os pacientes com câncer. As doenças crônicas têm papel de destaque no perfil de morbimortalidade e a necessidade de tratamentos prolongados ou para toda a vida torna-se um desafio (MARQUES; PIERIN, 2008).

Nesse contexto, é fundamental que o farmacêutico oriente pacientes e seus familiares sobre os antineoplásicos orais com intuito de aprimorar a adesão. Estudos mostraram que um programa de cuidado farmacêutico intensivo e contínuo apresentaram influência positiva nas taxas de adesão em pacientes recebendo quimioterapia oral. Assim, observa-se que o farmacêutico desempenha um papel crítico no gerenciamento da adesão ao tratamento de doenças crônicas, como no caso das neoplasias hematológicas, identificando os fatores associados à não adesão e implementando estratégias para melhorar a adesão dos pacientes aos antineoplásicos orais (SWEISS *et al.*, 2018).

1.7 Estudos de adesão com pacientes de mieloma múltiplo

No Brasil, até o presente momento, ao melhor do nosso conhecimento, não há estudos que avaliaram a adesão ao tratamento em pacientes com MM. Entretanto, estudos empregando métodos indiretos de mensuração, como escalas de autorrelato e análises dos registros de dispensação, têm sido realizados em outros

países (CRANSAC et al., 2019; DASHPUTRE; GATWOOD; GATWOOD, 2020; LEE et al., 2016; MIAN; FIALA; WILDES, 2020).

Lee et al., (2015) avaliaram a adesão ao tratamento a IMiDs em pacientes com MM nos Estados Unidos – EUA – empregando o método MPR e encontrou um MPR médio de 85%, sendo de 83% para a talidomida (LEE et al., 2016). Um estudo realizado em 2018 avaliou o impacto da adesão ao tratamento com antineoplásicos em pacientes com MM no comprometimento da produtividade no trabalho, qualidade de vida e custos relacionados à saúde. Utilizando a escala MMAS-4, essa pesquisa concluiu que alta adesão à terapia foi associada a menor comprometimento da produtividade no trabalho, melhor qualidade de vida e menor gastos relacionados à saúde (GUPTA et al., 2018).

Em 2019, também nos EUA, Mian et al. utilizaram o MPR para avaliar a adesão à lenalidomida em pacientes com MM e identificou um MPR médio de 89,5% e idade, raça negra e polifarmácia como fatores associados à baixa adesão (MIAN; FIALA; WILDES, 2020). No mesmo ano, na França, Cransac et al. utilizaram dois métodos indiretos para avaliar a adesão à IMiDs em pacientes com MM, o MPR e as escalas de autorrelato. O escore médio de adesão obtido pelo questionário foi de 82% e, pelo MPR, de 97% (CRANSAC et al., 2019). Na Alemanha, em 2019, foi realizado um estudo para avaliar a adesão ao tratamento com IMiDs em pacientes com MM empregando-se o método de escalas de autorrelato. Nessa pesquisa alemã, 95% dos pacientes foram considerados aderentes ao tratamento (FEITEN et al., 2019). Por fim, Dashputre et al. (2020) avaliaram a adesão ao tratamento com antineoplásicos orais e os fatores associados empregando o PDC em pacientes com neoplasias hematológicas, como leucemia linfocítica crônica e MM. Eles identificaram um PDC médio para o MM de 75,3%, idade com uma associação direta à adesão e comorbidades e tratamento prévio com antineoplásicos com associação inversa (DASHPUTRE; GATWOOD; GATWOOD, 2020).

As terapias com antineoplásicos orais têm melhorado a sobrevida em neoplasias hematológicas, como leucemia linfocítica crônica e MM, que estão sendo tratados como condições crônicas. No entanto, em comparação com outros tipos de câncer, faltam estudos que avaliam adesão, utilização de recursos de saúde e custos em

pacientes com esses tipos de câncer (DASHPUTRE; GATWOOD; GATWOOD, 2020).

Diante disso, considerando a escassez de estudos brasileiros com essa temática, a importância dos IMIDs para o tratamento do MM com consequente melhoria da sobrevida dos pacientes e a indisponibilidade de instrumentos validados para mensurar adesão em pacientes com MM em uso de IMIDs, pesquisar a adesão a esses medicamentos é de extrema importância. O conhecimento da adesão e dos seus fatores associados auxilia a orientação de intervenções mais efetivas direcionadas ao paciente, visando alcançar os benefícios da farmacoterapia e contribuir para o aumento da sobrevida.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Determinar a frequência da adesão ao tratamento com imunomoduladores em pacientes com mieloma múltiplo de serviços de saúde de Belo Horizonte e avaliar duas medidas indiretas de mensuração da adesão.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever as características sociodemográficas/socioeconômicas, assistenciais, clínicas e farmacoterápicas da população estudada;
- Determinar a frequência da adesão ao tratamento com imunomodulador por meio da escala MAT e da análise dos registros da dispensação;
- Investigar os fatores associados à adesão ao tratamento com talidomida.
- Validar a escala MAT em relação à validade de construto, confiabilidade e efeito teto e chão;

3. MÉTODOS

3.1. Delineamento e local do estudo

Trata-se de um estudo observacional, do tipo transversal realizado em ambulatórios da rede pública e privada de uma região metropolitana do sudeste do Brasil, que corresponde à terceira maior do país. Esses serviços participantes compreendem duas Unidades de Alta Complexidade – UNACON e uma clínica particular de onco-hematologia.

3.2 População do estudo e amostra

O estudo compreendeu pacientes com diagnóstico de MM em tratamento prévio com IMiD, com 18 anos ou mais, acompanhados nos serviços de saúde investigados, no período de janeiro de 2019 a março de 2020.

3.3 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, diagnosticados com MM, que apresentavam prescrição de IMiD e utilizavam esse medicamento há, pelo menos, 30 dias e eram atendidos nos serviços de saúde selecionados.

Os pacientes que responderam ao MAT correspondem àqueles que utilizavam um dos IMiDs no momento da realização da entrevista. Já os pacientes incluídos na análise de registros de dispensação pelo método PDC foram os que apresentaram, no mínimo, duas dispensações de talidomida no período de janeiro a dezembro de 2019.

Consideraram-se como critério de exclusão pacientes com MM sem uso de IMiD ou em uso há menos de 30 dias.

3.4 Procedimentos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, via Plataforma Brasil, CAAE 05400818.3.0000.5149 e 05400818.3.3004.5119 (**Anexos E e F**) e autorizado pelo Serviço de Hematologia da clínica particular. Ele foi conduzido

seguindo-se a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde (BRASIL, 2012), que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos.

A confidencialidade das informações obtidas foi garantida, uma vez que os pacientes estudados foram identificados por códigos e nenhuma informação pessoal foi ligada aos dados coletados. Os pacientes entrevistados foram informados dos objetivos da pesquisa e alertados que poderiam deixar de participar quando desejassem. Aqueles que concordaram em participar voluntariamente do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Apêndice A**) após sua leitura.

3.5 Procedimento de coleta de dados

A coleta de dados compreendeu três etapas, sendo a primeira a realização de entrevistas aos pacientes; a segunda, pesquisa de dados no prontuário; e a terceira a busca de informações na base de dados de gestão de medicamentos do SUS.

3.5.1 Instrumentos de coleta de dados

Para registro das informações relativas às variáveis de exposição, foram utilizados formulários de coleta de dados, elaborados pelos pesquisadores (**Apêndices B e C**), que compreendem as seguintes seções:

- i. Adesão ao tratamento: a adesão ao tratamento com IMiD por autorrelato foi mensurada por meio do instrumento MAT (**Anexo A**). Além disso, foram utilizados registros de dispensação da talidomida extraídos do Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica (SIGAF).
- ii. Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS): a QVRS foi mensurada empregando os instrumentos multidimensionais *Quality of life questionnaire core* (QLQ-C30) (**Anexo C**) e *Quality of life questionnaire multiple myeloma module* (QLQ-MY20) (**Anexo D**). O QLQ-C30 foi desenvolvido para avaliar QVRS em pacientes com câncer e abrange os domínios status global de saúde e qualidade de vida, escala funcional e escala de sintomas (EORTC, 2001). O QLQ-MY20 é um instrumento específico para avaliação de QVRS em pacientes com MM e abrange as escalas efeitos colaterais, sintomas da doença, imagem corporal e perspectiva futura

(EORTC, 2007). O uso dos instrumentos foi autorizado pelo grupo EORTC e são isentos de *copyright* para pesquisa em âmbito acadêmico.

iii. Características sociodemográficas: sexo, idade, cor da pele, escolaridade, renda familiar e ocupação;

iv. Características assistenciais: local de tratamento, internação e tempo de diagnóstico do MM até a data da entrevista;

v. Características clínicas: estadiamento clínico, realização de TACTH e presença de comorbidades;

vi. Características relacionadas ao uso de medicamentos: número de medicamentos, terapia antineoplásica (esquemas de tratamento em uso na data da entrevista), número de antineoplásicos administrados por via oral, reações adversas aos IMIDs (constipação, sonolência, trombose e NP).

3.5.2 Operacionalização para a coleta de dados

Os pacientes foram recrutados por meio da agenda de atendimento dos serviços de saúde selecionados. Em um primeiro momento, foi realizado um estudo piloto de 15 dias com objetivo de padronizar o formulário de coleta de dados para entrevistas e prontuários médicos, seguido da coleta efetiva que foi realizada de abril de 2019 a março de 2020.

As informações constantes no formulário para entrevista (**Apêndice B**) foram coletadas no dia da consulta do paciente no serviço de saúde por meio de entrevista face a face com o paciente. Foi realizada uma entrevista com cada paciente.

Os dados sobre estadiamento clínico, tempo de diagnóstico, TACTH, esquema de tratamento em uso, reações adversas e outras condições clínicas foram complementadas ou confirmadas no prontuário do paciente.

3.6 Variáveis do Estudo

3.6.1 Variável Dependente

A adesão ao tratamento com IMID foi mensurada por meio do autorrelato utilizando a escala MAT (**ANEXO A**) e pela análise de registros de dispensação por meio do PDC. O componente da adesão mensurado na pesquisa foi a implementação do tratamento, que se refere à extensão em que a dose realmente utilizada pelo paciente corresponde ao esquema terapêutico prescrito (STIRRATT et al., 2018; VRIJENS et al., 2012).

O MAT foi validado e testado por Delgado et al. (2001) e apresenta boa consistência interna, sensibilidade e especificidade. Ele é composto por sete itens de questionamento para medida de adesão, que englobam questões de cunho comportamentais e econômicos do paciente, além de características da própria prescrição (DELGADO; LIMA, 2001). O MAT é um instrumento isento de *copyright* e a autorização por escrito para sua utilização na pesquisa foi obtida pela autora dessa dissertação (**Anexo B**).

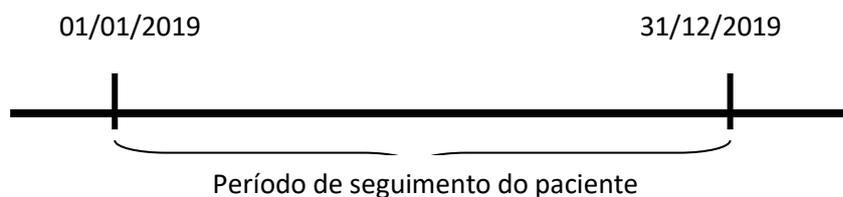
As respostas aos sete itens são obtidas por meio de escala ordinal de seis pontos, variando de 1 a 6, sendo 1- sempre, 2-quase sempre, 3-com frequência, 4-por vezes, 5-raramente e 6-nunca. Após obtenção dessas respostas, a pontuação dos sete itens é somada e dividida pelo número total de itens. Valores iguais a cinco e seis são computados como aderentes e os demais (um a quatro) são computados como não aderentes, finalizando em uma escala dicotômica sim/não (aderente/ não aderente) (DELGADO; LIMA, 2001). Para esse estudo, o MAT foi adaptado para os objetivos da pesquisa, substituindo a expressão “medicamentos para a sua doença” por “talidomida, lenalidomida ou pomalidomida”.

O PDC foi validado e testado pela PQA e é amplamente utilizado em estudos de adesão em doenças crônicas. Dentre os métodos que analisam os dados de dispensação para mensurar a adesão, o PDC é o mais preciso e consistente (CDC, 2015; LIMA-DELLAMORA et al., 2017; TORRES-ROBLES et al., 2019).

O PDC foi baseado nos dados fornecidos pela Unidade Dispensadora de talidomida selecionada e calculado pela soma da quantidade de dias em que o paciente ficou

em posse da talidomida durante o período selecionado para análise dos dados da dispensação (**Figura 4**), sendo seguido as seguintes etapas:

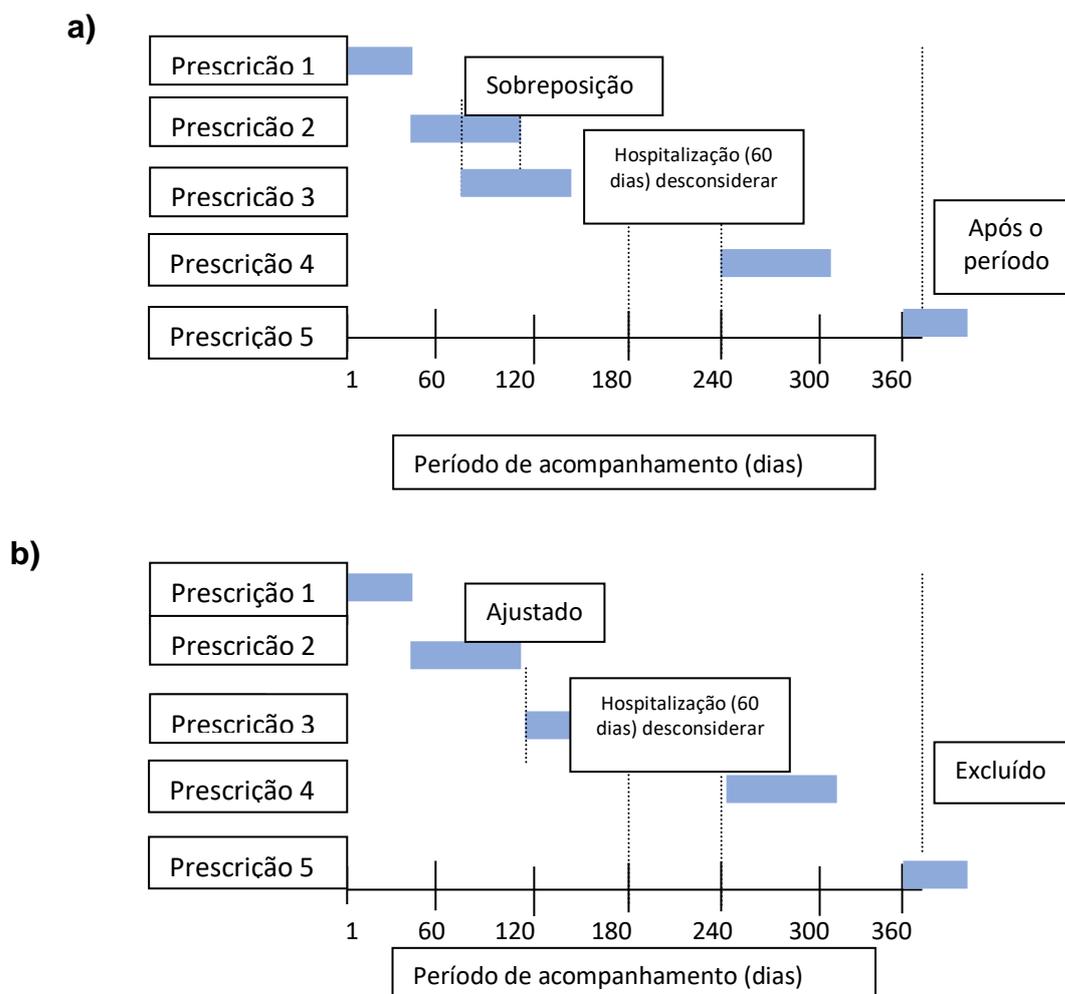
Figura 4: Período selecionado para análise dos dados de dispensação



1- Identificação do período de seguimento: para cada paciente identificou-se o período desde a primeira dispensação até a última durante o ano de 2019. Os períodos em que o paciente ficou internado ou que a talidomida havia sido suspensa pelo médico ou ainda que não havia estoque para dispensação foram excluídos do cálculo (**Figura 5**).

2- Cálculo dos dias cobertos: dentro do período de seguimento de cada paciente, calcularam-se os dias em que o paciente estava coberto pela talidomida baseado na data da dispensação, posologia prescrita, quantidade de medicamento dispensada e período de seguimento de cada paciente. Nos casos em que não havia a posologia na prescrição e/ou no prontuário, foi utilizada como referência a posologia preconizada no protocolo de tratamento do MM de 100mg de talidomida ao dia (BRASIL, 2015; XAVIER; FERREIRA, 2018). Realizou-se ajuste prospectivo quando uma dispensação se sobrepunha a anterior. A data de início da dispensação era ajustada como um dia após o término da anterior (**Figura 5**).

Figura 5: Exemplos de períodos de dias cobertos com talidomida sem ajuste (a) e após ajuste (b)



3- **Cálculo do PDC:** Dividiu-se o número de dias em que o paciente foi coberto por talidomida (etapa 2) pelo período do seguimento (etapa 1).

A partir do cálculo do PDC, os pacientes foram considerados aderentes quando apresentaram $PDC \geq 90$. Esse ponto de corte foi adotado em estudos que utilizaram dados da dispensação para avaliar a adesão em pacientes com MM e outras doenças crônicas, como leucemia mieloide crônica e artrite reumatóide (DABÉS; ALMEIDA; ACURCIO, 2015; DAOUPHARS et al., 2013; MIAN; FIALA; WILDES, 2020).

3.6.2 Variáveis independentes

Sociodemográficas: sexo, idade, cor da pele, escolaridade, renda familiar e ocupação. A idade também foi reclassificada em idoso, que é definido como pessoas com idade igual ou acima de 60 anos conforme estabelecido pela Organização das Nações Unidas para países em desenvolvimento.

Assistenciais: tratamento em serviços de saúde público ou privado, registro de internação nos últimos 12 meses e o tempo de diagnóstico (em meses) do MM até a data da entrevista;

Clínicas: estadiamento clínico baseado no Sistema Internacional de Estadiamento (*International Staging System – ISS*), realização de TACTH e comorbidades;

Relacionadas ao uso de medicamentos: o número de medicamentos totais utilizados pelos pacientes foi reclassificado em polifarmácia (uso de cinco ou mais medicamentos) (RAMOS et al., 2016). Foi descrito qual o esquema de tratamento antineoplásico que o paciente estava em uso no momento da entrevista e o número de antineoplásicos administrados por via oral. Verificou-se ainda se os pacientes apresentaram algum evento adverso relacionado ao uso dos IMID que estavam relatados no prontuário, como constipação, sonolência, trombose e NP.

Qualidade de vida: avaliada empregando os instrumentos QLQ-C30 e QLQ-MY20. Os escores obtidos foram calculados observando as diretrizes do EORTC a fim de garantir a fidedignidade e reprodutibilidade dos resultados obtidos. Para interpretação dos escores, considera-se os valores obtidos e os tipos de escala. Assim, para as escalas de sintomas, como *Disease Symptoms and Side effects of Treatment*, quando valores do escore são altos, interpreta-se como altos níveis de sintomatologia ou problemas. Enquanto para *Functional scales*, como *Body Image and Future Perspective*, altos valores de escore representam altos níveis de funcionalidade (EORTC, 2001; EORTC, 2007).

3.7 Banco de dados

Os dados foram coletados eletronicamente por pesquisadores treinados utilizando o programa *Questionnaire Development System* – QDS, versão 2.6.1.1, e o Excel, versão Office 365.

3.8 Análise dos dados

A análise descritiva da população do estudo foi realizada determinando as frequências para as variáveis categóricas e medidas de tendência central e medidas de dispersão para as variáveis contínuas. As variáveis foram avaliadas em relação à distribuição normal por meio do teste de Kolmogorov-Sminorv.

Para avaliar a associação entre a adesão e as variáveis independentes, foi empregada a regressão logística simples. A força da associação foi expressa pelo *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança de 95%. As variáveis com $p \leq 0,20$ foram incluídas no modelo final de regressão logística múltipla, permanecendo no modelo final aquelas com $p \leq 0,05$. A adequação do modelo final foi avaliada empregando-se o teste de Hosmer-Lemeshow (adequado se $p > 0,05$).

A confiabilidade do instrumento MAT avaliada pela consistência interna dos seus itens foi verificada por meio do alfa de Cronbach. Considerou-se como valor padrão para alta consistência interna quando $\alpha > 0,70$ e, como aceitável para escalas com poucos itens, α em torno de 0,50. O alfa de Cronbach depende do número de itens, resultados altos para alfa de Cronbach são identificados habitualmente em escalas com muitos itens (ALMEIDA; SANTOS; COSTA, 2010). A mesma dependência pode ocorrer em escalas com poucos itens, como o MAT. Sendo assim, um alfa de Cronbach em torno de 0,50 pode ser aceitável (DA SILVA CARVALHO et al., 2010). A correlação item-total, ou seja, a correlação entre o item e a pontuação total do instrumento também foi calculada para verificar se os itens discriminam os pacientes com relação à adesão. Valores inferiores a 0,3 indicam que o item não contribui para essa discriminação (DE VET et al., 2011). Determinou-se, ainda, a média e o desvio-padrão das respostas para o instrumento e para cada item.

Para a análise de validade de construto convergente, a hipótese investigada foi a associação positiva entre a adesão mensurada pelo MAT e a Qualidade de vida relacionada à saúde – QVRS – mensurada pelos domínios status global de saúde e qualidade de vida do QLQ-C30, assim como para escala funcional e imagem corporal e perspectiva futura do QLQ-MY20. Para a análise de validade de construto divergente, a hipótese foi de associação negativa entre adesão mensurada pelo MAT e QVRS mensurada pelos domínios escala de sintomas do QLQ-C30 e efeitos colaterais e sintomas da doença mensurados pelo QLQ-MY20. A correlação foi avaliada por meio do teste de correlação de Spearman. Os valores são classificados em pouca aplicabilidade clínica (menor que 0,3), moderada magnitude (entre 0,3 e 0,5) e de forte magnitude (acima de 0,5) (DA SILVA CARVALHO et al., 2010). Essa análise de validade de construto foi baseada no estudo desenvolvido por Gupta et al., o qual demonstrou associação entre maior adesão e melhor qualidade de vida (GUPTA et al., 2018).

Para análise do efeito teto (*ceiling*) e chão (*floor*), considerou-se efeito chão quando mais de 15% dos respondentes optaram pela resposta de valor 1 e teto quando mais de 15% dos respondentes optaram pela resposta de valor 6 (TERWEE et al., 2007).. A análise estatística foi realizada no software *Statistical Package for Social Sciences*® (SPSS®), versão 25.0.

4. ARTIGO DE RESULTADOS 1

Situação: Artigo submetido na revista *Supportive Care in Cancer*

VALIDAÇÃO DE UM INSTRUMENTO PARA MEDIDA DE ADESÃO AO TRATAMENTO COM IMUNOMODULADORES EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

Autores: Lívia Pena Silveira^{1, 2}, Cristiane Aparecida Menezes de Pádua², Paula Lana de Miranda Drummond^{2,3}, Jéssica Soares Malta², Roberta Márcia Marques dos Santos³, Naiane Lima Costa², Taísa Roberta Lopes Machado², Adriano Max Moreira Reis².

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais¹, Belo Horizonte, MG - Brasil

Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais², Belo Horizonte, MG - Brasil

Fundação Ezequiel Dias³, Belo Horizonte, MG - Brasil

RESUMO

Objetivos: Validar o Instrumento de Medida de Adesão ao Tratamento (MAT) em pacientes ambulatoriais com MM em relação à validade de constructo, confiabilidade e ao efeito teto (*ceiling*) e chão (*floor*).

Métodos: Estudo transversal, que contemplou pacientes com diagnóstico de MM em tratamento prévio com imunomodulador há pelo menos um mês, com 18 anos ou mais e acompanhados nos ambulatórios investigados. A adesão foi mensurada pelo MAT. A confiabilidade do MAT foi avaliada pelo alfa de Cronbach e, para análise do constructo divergente e convergente, foi investigada a associação entre a adesão (MAT) e a qualidade de vida relacionada à saúde, mensurada pelos instrumentos *Quality of life questionnaire core* (QLQ-C30) e *Quality of life questionnaire multiple myeloma module* (QLQ-MY20). Foi analisada, ainda, a presença de efeito teto ou chão no MAT.

Resultados: Foram incluídos 84 pacientes no estudo, com um resultado de 97,6% de adesão. O alfa de Cronbach foi 0,41 e a hipótese de validade de constructo convergente foi confirmada, com significância estatística, ao contrário da hipótese de validade de constructo divergente. A presença do efeito teto no MAT sugeriu que esse instrumento não permite detectar mudanças nos indivíduos em relação à adesão aos IMIDS.

Conclusão: O estudo concluiu que o instrumento MAT não apresentou validade e confiabilidade satisfatória para mensurar a adesão em MM. Os pacientes com MM atendidos em ambulatórios onco-hematológicos de uma região metropolitana do sudeste do Brasil apresentaram adesão aos IMIDS elevada.

Palavras-chave: Adesão. Imunomoduladores. Mieloma Múltiplo. Medidas de adesão. Validação.

INTRODUÇÃO

Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia incurável, caracterizada pela proliferação desregulada dos plasmócitos na medula óssea, que representa cerca de 1% de todos os cânceres do mundo e o segundo câncer hematológico mais frequente [1-7]. Por se tratar de uma doença incurável, o tratamento do MM tem como objetivo aumentar o tempo de sobrevida do paciente e promover melhor qualidade de vida [5]. Nas duas últimas décadas, houve um notável avanço na sua terapêutica com a introdução dos imunomoduladores (IMiDs): talidomida, lenalidomida e pomalidomida, que são amplamente utilizados na prática clínica [6-10].

A adesão ao tratamento é crucial para o sucesso da terapia com agentes antineoplásicos orais, como os IMiDs [11]. Entretanto, atualmente, não há um método padrão ouro para mensuração da adesão ao tratamento. Os métodos diretos, como a dosagem do princípio ativo ou seu metabólito no sangue ou urina, são mais onerosos e, portanto, poucos utilizados na prática clínica ou estudos científicos. Os indiretos, por sua vez, são de aplicação mais simples, de baixo custo e não invasivos, dentre os quais se destacam as escalas de autorrelato [12,13].

A medida de adesão por autorrelato empregando escalas é passível de validação transcultural e análise psicométrica, o que contribui para seu aperfeiçoamento [14].

Instrumentos de medida de adesão a antineoplásicos orais específicos para MM não estão disponíveis no Brasil. A *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS) foi adaptada e validada para português do Brasil e estudo de adesão ao tratamento em pacientes com MM foi realizado, no entanto não se identificou estudo de validação para esses pacientes [17,35]. Além disso, o MMAS passou a exigir *copyright*, dificultando seu emprego em pesquisas realizadas em países em desenvolvimento. O instrumento de Medida de Adesão ao Tratamento (MAT) foi elaborado em Portugal, validado no Brasil em pacientes com doenças crônicas não transmissíveis e é isento de *copyright*. [8, 25,28]. Até o momento não há publicação de estudos de adesão a antineoplásicos orais empregando o MAT.

Diante da relevância da adesão aos antineoplásicos orais para o tratamento das neoplasias hematológicas, medidas de autorrelato que sejam válidas, confiáveis, de fácil aplicação e eficientes são essenciais. [10,14,15,16]. Assim, pelo exposto, o objetivo desse trabalho foi validar o MAT em pacientes ambulatoriais com MM em relação à validade de construto, confiabilidade e ao efeito teto (*ceiling*) e chão (*floor*).

Delineamento, população e local de estudo

Trata-se de um estudo metodológico, com delineamento transversal, realizado no período de abril de 2019 a março de 2020, em ambulatórios de atendimento onco-hematológico da rede pública e privada da terceira maior região metropolitana do sudeste do Brasil. Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de MM em tratamento prévio com imunomodulador há pelo menos um mês, com 18 anos ou mais e acompanhados nos ambulatórios investigados. Os pacientes que atendiam a esses critérios de inclusão e que aceitaram voluntariamente participar da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, CAAE 05400818.3.0000.5149 e 05400818.3.3004.5119.

Instrumento de Medida de Adesão ao Tratamento (MAT)

O MAT foi elaborado e validado por Delgado *et al.*, (2001), em Portugal e apresenta boa consistência interna, sensibilidade e especificidade. Ele é composto por sete itens de questionamento para medidas de adesão que englobam questões de cunho

comportamentais e econômicos do paciente, além de características da própria prescrição. A autorização por escrito para a utilização do MAT nessa pesquisa foi obtida [18].

As respostas aos sete itens são obtidas por meio de escala ordinal de seis pontos, variando de um a seis, sendo 1=sempre, 2=quase sempre, 3=com frequência, 4=por vezes, 5=raramente e 6=nunca. Após obtenção dessas respostas, a pontuação dos sete itens é somada e dividida pelo número total de itens. Valores iguais a cinco e seis são computados como aderentes e os demais (um a quatro), como não aderentes, finalizando em uma escala dicotômica sim/não (aderente/ não aderente) [18]. Para esse estudo, o MAT foi adaptado para os objetivos da pesquisa, substituindo a expressão “medicamentos para a sua doença” por “imunomodulador que o paciente utilizava”.

Variáveis e Coleta de dados

Adesão

A adesão aos imunomoduladores foi mensurada por meio do MAT [18]. Adesão ao tratamento medicamentoso é o processo no qual o paciente utiliza o medicamento como prescrito. A fase da adesão mensurada neste estudo foi a implementação, que se refere à extensão em que a dose realmente utilizada pelo paciente corresponde ao esquema terapêutico prescrito, abrangendo desde a primeira dose até a última dose do medicamento [16,19].

Qualidade de Vida Relacionada a Saúde (QVRS)

A QVRS foi mensurada empregando os instrumentos multidimensionais *Quality of life questionnaire core* (QLQ-C30) e *Quality of life questionnaire multiple myeloma module* (QLQ-MY20) [20,21]. O QLQ-C30 foi desenvolvido para avaliar QVRS em pacientes com câncer e abrange os domínios status global de saúde e qualidade de vida, escala funcional e escala de sintomas. O QLQ-MY20 é um instrumento específico para avaliação de QVRS em pacientes com MM e abrange as escalas efeitos colaterais, sintomas da doença, imagem corporal e perspectiva futura. Esses instrumentos foram desenvolvidos pela *European Organization Research Treatment of Câncer* (EORTC) [20,21].

Os escores obtidos por meio dos instrumentos QLQ-C30 e QLQ-MY20 foram calculados observando as diretrizes do EORTC a fim de garantir a fidedignidade e reprodutibilidade dos resultados obtidos. Para interpretação dos escores, considera-se os valores obtidos e os tipos de escala. Assim, para as escalas de sintomas, como *Disease Symptoms and Side effects of Treatment*, quando valores do escore são altos, interpreta-se como altos níveis de sintomatologia ou problemas. Enquanto para *Functional scales*, como *Body Image and Future Perspective*, altos valores de escore representam altos níveis de funcionalidade [20,21]. O uso dos instrumentos foi autorizado pelo grupo EORTC e são isentos de *copyright* para pesquisa em âmbito acadêmico [20,21].

Variáveis sociodemográficas, clínicas, assistenciais e farmacoterápicas

As informações sobre as variáveis sociodemográficas (idade, sexo, cor da pele, renda, escolaridade, ocupação) foram obtidas por meio de entrevistas face a face com os pacientes no dia da consulta agendada no ambulatório. Demais variáveis clínicas, assistenciais e farmacoterápicas foram coletadas por entrevista e complementadas por meio de coleta de dados em prontuário médico. Polifarmácia foi definida como o uso de cinco ou mais medicamentos pelo paciente e multimorbidade, como a presença simultânea de duas ou mais doenças crônicas [22,23].

Análise dos dados

A análise descritiva foi realizada determinando as frequências para as variáveis categóricas e medidas de tendência central e medidas de dispersão para as variáveis contínuas. As variáveis foram avaliadas em relação à distribuição normal por meio do teste de Kolmogorov-Sminorv.

A confiabilidade do instrumento avaliada pela consistência interna dos itens do MAT foi verificada por meio do alfa de Cronbach. Considerou-se como valor padrão para alta consistência interna quando $\alpha > 0,70$ e, como aceitável para escalas com poucos itens, α em torno de 0,50. A correlação item-total, ou seja, a correlação entre o item e a pontuação total do instrumento também foi calculada para verificar se os itens discriminam os pacientes com relação à adesão. Valores inferiores a 0,3 indicam

que o item não contribui para essa discriminação [24]. Determinou-se, ainda, a média e o desvio-padrão das respostas para o instrumento e para cada item.

Para a análise de validade de construto convergente, a hipótese investigada foi a associação positiva entre a adesão mensurada pelo MAT e a QVRS mensurada pelos domínios status global de saúde e qualidade de vida do QLQ-C30, assim como para escala funcional e imagem corporal e perspectiva futura do QLQ-MY20. Para a análise de validade de construto divergente, a hipótese foi de associação negativa entre adesão mensurada pelo MAT e QVRS mensurada pelos domínios escala de sintomas do QLQ-C30 e efeitos colaterais e sintomas da doença mensurados pelo QLQ-MY20. A correlação foi avaliada por meio do teste de correlação de Spearman. Os valores são classificados em pouca aplicabilidade clínica (menor que 0,3), moderada magnitude (entre 0,3 e 0,5) e de forte magnitude (acima de 0,5) [25]. Essa análise de validade de construto foi baseada no estudo desenvolvido por Gupta *et al.*, 2018, o qual demonstrou associação entre maior adesão e melhor qualidade de vida [17].

Para análise do efeito teto (*ceiling*) e chão (*floor*), considerou-se efeito chão quando mais de 15% dos respondentes optaram pela resposta de valor um e teto quando mais de 15% dos respondentes optaram pela resposta de valor seis [26].

A análise estatística foi realizada no software *Statistical Package for Social Sciences*® (SPSS®), versão 25.0.

RESULTADOS

Um total de 84 pacientes foi incluído no estudo. Desses, 50% eram do sexo masculino, 59,5% se autodeclararam negros e a mediana de idade foi de 62,7 anos (intervalo interquartil-IQR = 14,4). Mais da metade dos pacientes (58,3%) realizava o tratamento no sistema público de saúde e metade deles apresentava duas ou mais comorbidades. As demais características desses pacientes estão listadas na Tabela 1.

<Entra Tabela1>

Aproximadamente 85% dos pacientes utilizavam a talidomida, seguidos de 13,1% que utilizavam a lenalidomida e 1,2%, a pomalidomida. Além disso, 97,6%

apresentaram algum evento adverso registrado no prontuário (Tabela 1). Os esquemas de tratamento mais frequentes entre os pacientes continham a talidomida, um agente alquilante e/ou um corticosteróide, tais como CTD (ciclofosfamida, talidomida, dexametasona), DT (dexametasona, talidomida) e MPT (melfalano, prednisona, talidomida) (Tabela 1).

A maioria dos pacientes respondeu “nunca” ou “raramente” às perguntas do MAT, o que resultou em uma adesão de 97,6%. A análise descritiva dos itens do MAT está descrita na Tabela 2, que demonstra um valor médio de 5,7 para o escore da escala e valores médios de 5,3 a 5,9 para os itens.

Na Tabela 3, está listada a distribuição do percentual das respostas à cada item do MAT. Nota-se um efeito máximo na amostra estudada uma vez que os valores para a resposta “Nunca” estão acima de 15% [25].

<Entra Tabela 2 e 3>

Com relação à confiabilidade do instrumento, o valor obtido do alfa de Cronbach foi de 0,41. Esse valor sofre variações para baixo quando se retira cada um dos itens, variando de 0,2 a 0,4. As correlações de cada item com o total da escala foram consideradas adequadas apenas para os itens um e dois (Tabela 2) [24].

Uma correlação negativa foi identificada entre a adesão mensurada pelo MAT e o domínio efeitos colaterais pelo QLQ-MY20 ($\rho = -0,048$; $p = 0,666$), porém sem significância estatística. Correlação positiva, estatisticamente significativa e de magnitude moderada foi detectada entre adesão mensurada pelo MAT e domínio status global de saúde do QLQ-C30 ($\rho = 0,254$; $p = 0,020$). Correlação positiva sem significância estatística foi verificada para os demais domínios investigados (Tabela 4).

<Entra Tabela 4>

DISCUSSÃO

O presente estudo é inovador ao investigar a validade um instrumento de autorrelato para mensuração da adesão em pacientes ambulatoriais com MM no Brasil. A investigação da validade de um instrumento de autorrelato na medida da adesão

medicamentosa para uso em pacientes com MM tem relevância internacional. Instrumentos válidos e confiáveis contribuirão para medidas mais acuradas e ampliação do conhecimento sobre a magnitude do problema de não adesão ao tratamento com IMIDS na prática clínica. Além disso, proporcionam ainda evidências sólidas para promover intervenções direcionadas à otimização da adesão e à efetividade do tratamento do MM [10,34].

No Brasil, o imunomodulador talidomida está disponível gratuitamente para pacientes do sistema público e privado e é produzido, atualmente, por um único laboratório público. A dispensação aos pacientes somente é realizada em farmácias do sistema público de saúde credenciadas para atendimento de pacientes em uso de MM [33]. Essa facilidade de acesso ao medicamento explica a maior utilização desse IMID pelos pacientes do estudo. Por outro lado, os IMIDs mais novos somente estão disponíveis para pacientes que realizam o tratamento em serviços privados e apresentam condições financeiras para adquiri-los.

Como consequência do exposto anteriormente, a maioria dos esquemas de tratamento em uso pelos pacientes abrange a talidomida, sendo que mais da metade utiliza a talidomida associada a um corticosteroide e/ou alquilante. Isso porque todos esses medicamentos são fornecidos pelo sistema público de saúde brasileiro, ao contrário do bortezomibe, que também faz parte das linhas de tratamento utilizadas no MM, mas não é disponibilizado no sistema público de saúde do país. No estudo realizado por Hungria *et al.*, 2019, o tratamento com esquemas combinados com talidomida também foi o mais frequente no Brasil e em outros países da América Latina.

A adesão aos IMIDS foi elevada nos pacientes dos ambulatórios investigados, entretanto as propriedades avaliadas do MAT em pacientes com MM não confirmaram a validade e a confiabilidade do instrumento identificadas em pacientes com diabetes, hipertensão, saúde mental e em tratamento com anticoagulantes orais [27,28].

A confiabilidade do instrumento, considerando o alfa de Cronbach de 0,41, não foi satisfatória, uma vez que está fora da faixa adequada de 0,70 e 0,90. Os valores do alfa de Cronbach do estudo original foi 0,74 e dos estudos com doenças crônicas no

Brasil variaram de 0,6 a 0,84 [18,25,28]. Vale ressaltar que levando em consideração que o alfa de Cronbach depende do número de itens e que escalas com poucos itens, como o MAT, podem ter valores de alfa de Cronbach em torno de 0,5 considerados como aceitáveis [29,30]. Outros estudos que também utilizaram questionários com número reduzido de itens e na forma dicotômica relataram valores entre 0,5 e 0,6 [25,28].

O alfa de Cronbach avalia a consistência interna do instrumento, a qual também pode ser verificada pelo valor assumido pelo alfa de Cronbach após a exclusão do item. A elevação do valor significativo de um item é indicativa de que o item não é suficientemente consistente com os demais, o que não ocorreu nesse estudo com pacientes com MM [31]. Com relação à distinção entre os pacientes com baixa e alta adesão, somente os itens um e dois do instrumento são possíveis de fazê-la, pois apresentaram correlação item-total maior ou igual a 0,3. Os demais não contribuíram muito para essa distinção e são possíveis itens a serem excluídos [24].

A validade de constructo convergente foi demonstrada pela correlação positiva entre adesão pelo MAT e domínio o status global de saúde e qualidade de vida do QLQ-C30, que apresentou magnitude moderada e estatisticamente significativa. Outros autores avaliaram a validade convergente para adesão com medida de QVRS para os domínios saúde mental e vitalidade do SF 36 em estudo com pacientes em uso de anticoagulante [25]. De forma semelhante, associação positiva entre adesão mensurada por *Morisky-Green 4* e a Medida do Estado de Saúde do paciente e qualidade de vida usando o *Functional Assessment of Cancer Therapy - Multiple Myeloma* foi observada em estudo nos Estados Unidos, no qual os autores ressaltaram que alta adesão contribui para melhores resultados em saúde, especialmente qualidade de vida [17]. Esses achados reforçam o resultado encontrado para a hipótese de validade convergente.

A hipótese de validade divergente foi confirmada, porém não apresentou significância estatística. O resultado mostrou a direção inversa esperada, ou seja, os indivíduos com maior adesão apresentaram menores escores para os domínios de efeitos colaterais, sintomas da doença, escalas de sintomas pelo QLQ-MY20 e QLQ-C30. Vale destacar que Gupta *et al.*, 2018, resalta que a adesão contribui para

reduzir a carga da doença em pacientes com MM, portanto é factível a hipótese de que quanto maior a adesão ao tratamento com antineoplásico oral, menor será o relato de sintomas.

A interpretabilidade de uma pontuação de um instrumento não é uma propriedade de medição, mas um requisito importante para o uso adequado de um instrumento de medição e corresponde ao grau em que se pode atribuir significado qualitativo às pontuações ou às alterações dessas. A distribuição das pontuações na população estudada pode revelar agrupamento de escores, o que geralmente ocorre nos extremos da escala e indica a falta de capacidade discriminativa dos pacientes nessa faixa da escala, ocasionando os efeitos teto ou chão. Esses efeitos, na maioria das vezes, ocorrem quando o instrumento de medição é aplicado a outra população-alvo diferente daquela para a qual foi originalmente desenvolvido, o que ocorreu nesse estudo e no estudo de Carvalho *et al* [24,25]. A presença dos efeitos teto ou chão minimiza a sensibilidade do instrumento para detectar mudanças, portanto, no caso dos pacientes com MM, o efeito teto detectado sugere que o MAT não permite detectar mudanças nos indivíduos em relação à adesão aos IMIDs [24,32].

A frequência de adesão ao tratamento com IMIDs utilizando o MAT foi elevada. O pequeno número de não aderentes comprometeu a análise da comparação entre os grupos. Entretanto, apesar do tamanho amostral, os indivíduos incluídos no estudo refletem o perfil epidemiológico do MM descrito em estudos realizados no Brasil e América Latina em relação às características sociodemográficas, clínicas e assistenciais [8].

A alta adesão ao tratamento com IMIDs está em consonância com estudos realizados na França e Alemanha[10,9]. O estudo francês avaliou um instrumento validado para pacientes com leucemia mieloide crônica na mensuração da adesão de pacientes com MM e não encontrou resultados reprodutíveis na comparação com a medida por *medication possession ratio* (MPR). Tal fato evidencia a demanda de investigações para desenvolvimento e validação de novos instrumentos para mensuração de adesão em MM.

É importante destacar como força do nosso estudo a amostra heterogênea, composta por pacientes do sistema de saúde público e privado do sudeste do Brasil e em vários estágios do MM (indução, consolidação, manutenção). Além disso o estudo foi conduzido observando as diretrizes da *ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline* (EMERGE) [19].

Entretanto, como limitações desta pesquisa, está a realização em uma única região metropolitana do país, que impossibilita a generalização dos resultados. É necessário também considerar como limitação a possibilidade de superestimação da adesão por viés de desejabilidade social, que reflete uma propensão por parte das pessoas a dar respostas consideradas como socialmente mais aceitáveis, apresentando uma imagem distorcida da adesão ao medicamento de forma favoravelmente positiva. Por fim, a análise de confiabilidade foi restrita à consistência interna por questões operacionais relativas à dificuldade de conciliar a aplicação do reteste com o retorno programado do paciente ao ambulatório.

CONCLUSÃO

O instrumento MAT não apresentou validade e confiabilidade satisfatória para mensuração de adesão em MM para ser utilizado na prática clínica. Os pacientes com MM atendidos em ambulatórios onco-hematológicos de uma região metropolitana do sudeste do Brasil apresentaram adesão aos IMIDS elevada.

REFERÊNCIA

1. Kumar SK, Vij R, Noga SJ, Berg D, Brent L, Dollar L, Chari A (2017) Treating Multiple Myeloma Patients With Oral Therapies. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 17 (5):243-251. doi:10.1016/j.clml.2017.02.024
2. CHO, H. et al. Comprehensive evaluation of the revised international staging system in multiple myeloma patients treated with novel agents as a primary therapy. *American Journal of Hematology*, v. 92, n. 12, p. 1280–1286, 2017.
3. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB (2018) Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Med* 7 (5):2101-2108. doi:10.1002/cam4.1347
4. Kazandjian D (2016) Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Seminars in oncology* 43 (6):676-681. doi:10.1053/j.seminoncol.2016.11.004
5. Picot J, Cooper K, Bryant J, Aj C (2011) The clinical effectiveness and cost- effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first- line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 15 (41). doi:10.3310/hta15410
6. HOLSTEIN, S. A.; MCCARTHY, P. L. Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Clinical Experience. *Drugs*, v. 77, n. 5, p. 505–520, 2017.

7. Anderson KC (2016) Progress and Paradigms in Multiple Myeloma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 22 (22):5419. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0625
8. Tietsche de Moraes Hungria V, Chiattono C, Pavlovsky M, Abenzoza LM, Agreda GP, Armenta J, Arrais C, Avendano Flores O, Barroso F, Basquiera AL, Cao C, Cugliari MS, Enrico A, Foggliatto LM, Galvez KM, Gomez D, Gomez A, de Iracema D, Farias D, Lopez L, Mantilla WA, Martinez D, Mela MJ, Miguel CE, Ovilla R, Palmer L, Pavlovsky C, Ramos C, Remaggi G, Santucci R, Schusterschitz S, Sossa CL, Tuna-Aguilar E, Vela J, Santos T, de la Mora O, Machnicki G, Fernandez M, Barreyro P (2019) Epidemiology of Hematologic Malignancies in Real-World Settings: Findings From the Hemato-Oncology Latin America Observational Registry Study. *J Glob Oncol* 5:1-19. doi:10.1200/jgo.19.00025
9. Feiten S, Chakurakal G, Feustel HP, Maasberg M, Otremba B, Ehscheidt P, Hensel M, Hansen R, Weide R (2019) High adherence of patients with multiple myeloma who receive treatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) in hematology/oncology group practices in Germany. *Support Care Cancer* 27 (11):4265-4271. doi:10.1007/s00520-019-04721-4
10. Cransac A, Aho S, Chretien ML, Giroud M, Caillot D, Boulin M (2019) Adherence to immunomodulatory drugs in patients with multiple myeloma. *PLoS One* 14 (3):e0214446. doi:10.1371/journal.pone.0214446
11. Mislang AR, Wildes TM, Kanesvaran R, Baldini C, Holmes HM, Nightingale G, Coolbrandt A, Biganzoli L (2017) Adherence to oral cancer therapy in older adults: The International Society of Geriatric Oncology (SIOG) taskforce recommendations. *Cancer Treat Rev* 57:58-66. doi:10.1016/j.ctrv.2017.05.002
12. Osterberg L, Blaschke T (2005) Adherence to Medication. *The New England Journal of Medicine* 353 (5):487-497. doi:10.1056/NEJMr050100
13. GIMENES, H. T.; ZANETTI, M. L.; HAAS, V. J. Factors related to patient adherence to antidiabetic drug therapy. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 17, n. 1, p. 46-51, 2009.
14. Stirratt M, Dunbar-Jacob J, Crane H, Simoni J, Czajkowski S, Hilliard M, Aikens J, Hunter C, Velligan D, Huntley K, Ogedegbe G, Rand C, Schron E, Nilsen W (2015) Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. *Translational Behavioral Medicine* 5 (4):470-482. doi:10.1007/s13142-015-0315-2
15. Daouphars M, Ouvry M, Lenain P, Rouvet J, Jardin F, Bubenheim M, Varin R (2013) Preliminary validation of self-assessment tool to measure imatinib adherence in patients with chronic myeloid leukemia. *Pharmacotherapy* 33 (2):152-156. doi:10.1002/phar.1174
16. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, Dobbels F, Fargher E, Morrison V, Lewek P, Matyjaszczyk M, Mshelia C, Clyne W, Aronson JK, Urquhart J (2012) A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. vol 73. Oxford, UK. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
17. Gupta S, Abouzaid S, Liebert R, Parikh K, Ung B, Rosenberg AS (2018) Assessing the Effect of Adherence on Patient-reported Outcomes and Out of Pocket Costs Among Patients With Multiple Myeloma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 18 (3):210-218. doi:10.1016/j.clml.2018.01.006
18. Delgado AB, Lima ML (2001) Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. *Psicologia, Saúde & Doenças* 2 (2):81-100
19. De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, Helmy R, Hughes DA, Wilson IB, Vrijens B (2018) ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). *Ann Intern Med* 169 (1):30-35. doi:10.7326/m18-0543
20. EORTC (2001) EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. EORTC Quality of Life Group. <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>. Accessed Dec 17 2019
21. EORTC (2007) EORTC QLQ-MY20 Scoring Manual. <https://qol.eortc.org/manuals/>. Accessed Feb 22 2020
22. Nunes BP, Batista SRR, Andrade FB, Souza Junior PRB, Lima-Costa MF, Facchini LA (2018) Multimorbidity: The Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil). *Rev Saude Publica* 52Suppl 2 (Suppl 2):10s. doi:10.11606/s1518-8787.2018052000637

23. Ramos LR, Tavares NU, Bertoldi AD, Farias MR, Oliveira MA, Luiza VL, Pizzol TD, Arrais PS, Mengue SS (2016) Polypharmacy and Polymorbidity in Older Adults in Brazil: a public health challenge. *Rev Saude Publica* 50 (suppl 2):9s. doi:10.1590/s1518-8787.2016050006145
24. C. W. de Vet H, B. Terwee C, B. Mokkink L, L. Knol D (2011) *Measurement in Medicine - A practical Guide*. United States of America by Cambridge University Press, New York
25. Da Silva Carvalho AR, Dantas RA, Pelegrino FM, Corbi IS (2010) Adaptation and validation of an oral anticoagulation measurement of treatment adherence instrument. *Rev Lat Am Enfermagem* 18 (3):301-308. doi:10.1590/s0104-11692010000300002
26. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, Bouter LM, de Vet HC (2007) Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol* 60 (1):34-42. doi:10.1016/j.jclinepi.2006.03.012
27. Borba LO, Capistrano FC, Ferreira ACZ, Kalinke LP, Mantovani MF, Maftum MA (2018) Adaptation and validation of the Measuring of Treatment Adherence for mental health. *Rev Bras Enferm* 71 (suppl 5):2243-2250. doi:10.1590/0034-7167-2017-0796
28. Boas LC, Lima ML, Pace AE (2014) Adherence to treatment for diabetes mellitus: validation of instruments for oral antidiabetics and insulin. *Rev Lat Am Enfermagem* 22 (1):11-18. doi:10.1590/0104-1169.3155.2386
29. JC N, IH B (1994) *Psychometric theory*. 3rd ed. edn., New York: McGraw-Hill
30. A. B (2005) *Measuring health. A review of quality of life measurement scales*. 3 rd ed. edn., Philadelphia: Open University Press;
31. Gasparin M, Menegotto IH, Cunha CS (2010) Psychometric properties of the international outcome inventory for hearing AIDS. *Braz J Otorhinolaryngol* 76 (1):85-90
32. Rodrigues Sde L, Rodrigues RC, Sao-Joao TM, Pavan RB, Padilha KM, Gallani MC (2013) Impact of the disease: acceptability, ceiling and floor effects and reliability of an instrument on heart failure. *Rev Esc Enferm USP* 47 (5):1091-1098. doi:10.1590/s0080-623420130000500012
33. BRASIL. BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO Nº 11, DE 22 DE MARÇO DE 2011 Dispõe sobre o controle da substância Talidomida e do medicamento que a contenha, 2011.
34. SKRABAL ROSS, X. et al. A review of factors influencing non-adherence to oral antineoplastic drugs. *Supportive Care in Cancer*, 2020.
35. Oliveira-Filho AD, Barreto-Filho JA, Neves SJF, Lyra Junior DP. Relação entre a Escala de Adesão Terapêutica de Oito Itens de Morisky (MMAS-8) e o Controle da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):649-58.

Table 1: Sociodemographic, care, clinical and pharmacotherapeutic characteristics of patients with Multiple Myeloma using immunomodulators (n=84)

Characteristics	Values	
Sociodemographic		
Age in years [median (Interquartile Range – IQR)]	62.7	14.4
Older adult [n, (%)]	55	65.5
Gender		
Male [n, (%)]	42	50.0
Skin color		
Black [n, (%)]	50	59.5
Income		
Three minimum wages and over [n, (%)]	49	58.3
Schooling		
Up to 11 years of study [n, (%)]	52	61.9
Occupation		
Retired/not working [n, (%)]	65	77.4
Care		
Place of Treatment		
Public [n, (%)]	49	58.3
Hospitalization [n, (%)]	36	42.9
Diagnosis time in months [median (Interquartile Range – IQR - months)]	15	31.8
Clinical		
International Staging System - ISS		
I	24	28.6
II	20	23.8
III	27	32.1
Absent	13	15.5
Hematopoietic stem cell transplantation [n, (%)]		
Yes	28	33.3
No	35	41.7
Absent	21	25.0
Comorbidities		
Arterial Hypertension	52	61.9
Diabetes	11	13.1
Cancer	13	15.5
Chronic kidney disease	11	13.1
Cardiovascular	11	13.1
Multimorbidity [n, (%)]	42	50.0
Pharmacotherapeutic		
Polypharmacy [n, (%)]	67	79.8
Current treatment regimens		
Thalidomide	9	10.7
Thalidomide + corticosteroids /alkylators ¹	44	52.5
Thalidomide + Proteasome inhibitor + corticoid /alkylator ²	19	22.6
Lenalidomide	6	7.1
Lenalidomide + corticoid ³	3	3.6
Lenalidomide + Proteasome inhibitor + corticoid ⁴	2	2.4
Pomalidomide + corticoids/alkylators ⁵	1	1.2
Adverse reactions reported in the medical record [n, (%)]	82	97.6
Constipation	39	46.4
Drowsiness	6	7.1
Thrombosis	4	4.8
Peripheral neuropathy	54	64.3

1. CTD (cyclophosphamide+thalidomide+dexamethasone), DT (dexamethasone + thalidomide), MPT (melphalan + prednisone + thalidomide); 2. VTD (bortezomib + thalidomide + dexamethasone), VMPT (bortezomib + melphalan + prednisone + thalidomide), KTD (carfilzomib + thalidomide + dexamethasone); 3. RD (lenalidomide + dexamethasone); 4. KRd (carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone); 5. CPD (cyclophosphamide + pomalidomide + dexamethasone)

Tabela 2. Análise descritiva do instrumento de medida de adesão ao tratamento (MAT) em pacientes em uso de imunomodulador (n=84)

Medida de Adesão ao Tratamento - MAT	Média (dp)	Mediana (IQR)	Mínimo - Máximo	Correlação item-total corrigida	Alfa de Cronbach se item for excluído
Itens					
1. Alguma vez você se esqueceu de tomar os medicamentos para a sua doença?	5,6 (0,8)	6,0 (0,0)	1,0 – 6,0	0,4	0,2
2. Alguma vez foi descuidado com as horas da toma dos medicamentos para a sua doença?	5,3 (1,3)	6,0 (1,0)	1,0 – 6,0	0,3	0,3
3. Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença por se ter sentido melhor?	5,9 (0,4)	6,0 (0,0)	2,0 – 6,0	0,1	0,4
4. Alguma vez você deixou de tomar os medicamentos para a sua doença, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?	5,9 (0,3)	6,0 (1,0)	4,0 – 6,0	0,2	0,4
5. Alguma vez tomou mais um ou vários comprimidos para a sua doença, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?	5,9 (0,1)	6,0 (0,0)	5,0 – 6,0	-0,0	0,4
6. Alguma vez você interrompeu a terapêutica para a sua doença por ter deixado acabar os medicamentos?	5,7 (0,7)	6,0 (0,0)	2,0 – 6,0	0,2	0,4
7. Alguma vez você deixou de tomar os medicamentos para a sua doença por alguma outra razão que não seja a indicação do médico?	5,9 (0,3)	6,0 (0,0)	4,0 – 6,0	0,2	0,4
Total da escala	5,7 (0,3)	5,8 (0,3)	4,6 – 6,0	-	-

Tabela 3. Distribuição do percentual das repostas às questões do instrumento Medida de Adesão ao Tratamento (MAT) elaboradas pelos pacientes em uso de imunomodulador (n=84)

ITENS DO MAT – Medida de Adesão ao Tratamento	Sempre	Quase sempre	Com frequência	Por vezes	Raramente	Nunca
1. Alguma vez você se esqueceu de tomar os medicamentos para a sua doença?	1,2%	-	1,2%	4,8%	16,7%	76,2%
2. Alguma vez foi descuidado com as horas da toma dos medicamentos para a sua doença?	3,6%	3,6%	-	10,7%	19,0%	63,1%
3. Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença por se ter sentido melhor?	-	1,2%	-	-	1,2%	97,6%
4. Alguma vez você deixou de tomar os medicamentos para a sua doença, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?	-	-	-	1,2%	2,4%	96,4%
5. Alguma vez tomou mais um ou vários comprimidos para a sua doença, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?	-	-	-	-	1,2%	98,8%
6. Alguma vez você interrompeu a terapêutica para a sua doença por ter deixado acabar os medicamentos?	-	1,2%	-	7,1%	13,1%	78,6%
7. Alguma vez você deixou de tomar os medicamentos para a sua doença por alguma outra razão que não seja a indicação do médico?	-	-	-	1,2%	6,0%	92,9%

Tabela 4. Coeficientes de correlação de Spearman entre os instrumentos Medida de Adesão ao Tratamento (MAT) e Qualidade de vida relacionada à saúde (domínios do QLQ-MY20 e do QLQ-C30), conforme respostas dos pacientes em uso de imunomodulador (n=84)

Domínios do MY-20	Rho	p
Sintomas da Doença	-0,113	0,308
Efeitos Colaterais	-0,048	0,666
Imagem Corporal	-0,035	0,752
Perspectiva Futura	-0,034	0,762
Domínios do QLQ-C30		
Status global de saúde	0,254	0,020
Escala funcional	0,193	0,078
Escala de sintomas	-0,188	0,087

5. ARTIGO DE RESULTADOS 2

Situação: Artigo a ser submetido na revista *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*

ADESÃO À TALIDOMIDA EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO: ESTUDO TRANSVERSAL EM UMA METRÓPOLE DO BRASIL

Autores: Lívia Pena Silveira^{1, 2}, Cristiane Aparecida Menezes de Pádua², Paula Lana de Miranda Drummond^{2,3}, Jéssica Soares Malta², Roberta Márcia Marques dos Santos³, Naiane Lima Costa², Taísa Lopes Machado², Lucas Motta Hauck¹, Adriano Max Moreira Reis².

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais¹, Belo Horizonte, MG - Brasil

Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais², Belo Horizonte, MG - Brasil

Fundação Ezequiel Dias³, Belo Horizonte, MG – Brasil

Talidomida é um imunomodulador utilizado comumente no tratamento do mieloma múltiplo (MM) e está disponível gratuitamente no Brasil. Estudo transversal com 65 pacientes com MM demonstrou uma frequência de 60% de boa adesão à talidomida. Adesão foi associada de forma positiva com renda e, de forma negativa, com internação e escolaridade. Esse estudo contribui efetivamente para elaboração de estratégias para aumentar adesão e acesso ao tratamento no país.

Introdução: O tratamento do mieloma múltiplo (MM) avançou com a introdução dos imunomoduladores (IMiDs). A talidomida é o IMiD disponível no Brasil com acesso gratuito aos pacientes com MM. A adesão ao tratamento com IMiDs é essencial para o sucesso da terapia. O estudo propôs descrever a adesão ao tratamento com talidomida em pacientes com diagnósticos de MM em ambulatórios onco-hematológicos.

Pacientes e Métodos: Estudo transversal, com pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de MM em tratamento com talidomida. A adesão foi mensurada pelo *Proportion of Days Covered* (PDC), que é um método indireto de mensuração da

adesão que utiliza as informações de dispensação de medicamentos de base de dados. Pacientes com PDC ≥ 90 foram classificados como aderentes. A associação entre a adesão e as variáveis independentes foi avaliada em análises univariada e multivariada por meio de regressão logística.

Resultados: Identificou-se um total de 65 pacientes com mediana de idade de 62,6 anos. A mediana de PDC foi 93,7%. A frequência de adesão à talidomida foi 56,9%. Adesão à talidomida apresentou associação negativa com internação nos 12 últimos meses (OR=0,202; IC95% 0,060-0,687) e com maior escolaridade (OR=0,161; IC95% 0,039-,667) e associação positiva com maior renda (OR=5,115; IC95% 1,363-19,190).

Conclusão: A maioria dos pacientes de ambulatórios onco-hematológicos de uma região metropolitana do sudeste do Brasil apresentou alta adesão à talidomida, que se mostrou associada de forma independente com renda, internação e escolaridade. Mais estudos precisam ser realizados para melhor entender os fatores determinantes da adesão à talidomida no país.

Palavras-chave: Immunomodulatory drugs. Medication Adherence. Multiple Myeloma. Oral antineoplastics. Outpatient.

INTRODUÇÃO

Mieloma Múltiplo (MM) é a segunda neoplasia hematológica mais frequente, representando cerca de 1% de todos os cânceres do mundo e acomete mais os idosos ^{1,2}. Apesar de o MM ainda ser uma neoplasia incurável, o seu tratamento avançou nas duas últimas décadas após a introdução dos imunomoduladores (IMIDs), com significativa melhoria na sobrevida global dos pacientes ^{1,3}.

Os IMIDs são amplamente utilizados em diversas linhas do tratamento do MM⁵, sendo a talidomida e a lenalidomida registradas no Brasil. A talidomida é produzida por uma fundação pública vinculada ao Sistema Único de Saúde (SUS) e está disponível somente em farmácias do sistema público de saúde credenciadas para atendimento de pacientes com MM ⁶.

Apesar da eficácia clinicamente comprovada, o sucesso terapêutico dos IMIDs está intimamente relacionado à adesão ao tratamento no MM^{5,7}. O *Medication*

Possession Ratio (MPR) e o *Proportion of Days Covered* (PDC) são medidas indiretas utilizadas em estudos de adesão ao tratamento de doenças crônicas, sendo o PDC apontado pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) como método preferível por dificilmente proporcionar uma superestimação da adesão¹²⁻¹⁴. Nos estudos de adesão a IMiD e outros antineoplásicos orais em pacientes com MM ambos os instrumentos têm sido empregados^{3,5,9,15}.

A mensuração da adesão é necessária para orientar intervenções mais efetivas direcionadas ao paciente que visam alcançar os benefícios da farmacoterapia e contribuir para a melhoria da sobrevida^{3,5,14,16-18}. No Brasil, até o presente momento, ao melhor do nosso conhecimento, não há estudo utilizando dados de dispensação para avaliar a adesão aos IMiDs em pacientes com MM.

Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi investigar a adesão ao tratamento com talidomida em pacientes com diagnóstico de MM e os fatores associados em ambulatórios onco-hematológicos de uma região metropolitana do sudeste do Brasil.

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento, população e local do estudo

Estudo transversal, realizado em ambulatórios de atendimento onco-hematológico da rede pública e privada de uma região metropolitana do sudeste do Brasil, que corresponde à terceira maior do país. No estudo foram incluídos pacientes com diagnóstico de MM em tratamento com talidomida. Os pacientes deveriam estar em uso de talidomida há pelo menos 30 dias antes do início do estudo ou 90 dias antes do seu término, possuir dois ou mais registros de dispensações de talidomida no período de janeiro a dezembro de 2019, ter 18 anos ou mais e estar em acompanhamento nos serviços participantes. Os pacientes que atendiam a esses critérios de inclusão e que aceitaram voluntariamente participar da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, CAAE 05400818.3.0000.5149 e 05400818.3.3004.5119.

Variáveis e coleta de dados

Adesão

Adesão ao tratamento medicamentoso é o processo no qual o paciente toma o medicamento conforme o prescrito. A fase da adesão mensurada neste estudo foi a implementação, que se refere à extensão em que a dose realmente utilizada pelo paciente corresponde ao esquema terapêutico prescrito, abrangendo desde a primeira dose até a última dose do medicamento ^{18,19}.

A talidomida é o único imunomodulador cujo acesso é gratuito para pacientes com MM tanto do sistema público quanto do privado no Brasil e cujos dados de dispensação estão disponíveis para fins de pesquisa em bases de dados administrativas com acesso público. A base de dados de gestão de medicamentos do SUS utilizada na pesquisa foi o Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica (SIGAF). O SIGAF abrange informações sobre dispensação de medicamentos fornecidos gratuitamente pelo SUS no estado de Minas Gerais, incluindo pacientes atendidos pelo sistema público e privado. Devido ao exposto, mensurou-se somente a adesão à talidomida, empregando-se o método PDC para medida da adesão utilizando os dados do SIGAF.

O PDC foi calculado pela soma da quantidade de dias em que o paciente ficou em posse da talidomida durante o período de estudo, sendo seguidas as seguintes etapas:

- 1- **Identificação do período de seguimento:** para cada paciente identificou-se o período compreendido entre a primeira e última dispensação durante o ano de 2019. Os períodos em que o paciente ficou internado ou que a talidomida havia sido suspensa pelo médico ou que houve desabastecimento do medicamento foram excluídos do cálculo.
- 2- **Cálculo dos dias cobertos:** dentro do período de seguimento de cada paciente, calcularam-se os dias em que o paciente estava coberto pela talidomida baseado na data da dispensação, posologia prescrita, quantidade de medicamento dispensada e período de seguimento de cada paciente. Nos casos em que não havia a posologia na prescrição e/ou no prontuário, foi utilizada como referência a

posologia preconizada no protocolo de tratamento do MM de 100 mg de talidomida ao dia^{20,21}. Quando uma dispensação se sobrepunha a anterior, era realizado um ajuste prospectivo, adequando a data de início dessa dispensação para um dia após o término da anterior.

3- **Cálculo do PDC:** Dividiu-se o número de dias em que o paciente foi coberto por talidomida (etapa 2) pelo período do seguimento (etapa 1).

Os pacientes com PDC ≥ 90 foram classificados como aderentes. O valor de PDC ≥ 90 foi adotado em estudos que utilizaram dados da dispensação para avaliar a adesão em pacientes com MM e outras doenças crônicas, como leucemia mieloide crônica e artrite reumatoide^{9,16,22}.

Variáveis sociodemográficas, clínicas, assistenciais e farmacoterápicas

Os dados sobre idade e sexo foram obtidos através do SIGAF. As informações sobre as seguintes variáveis sociodemográficas: cor da pele, renda, escolaridade, ocupação foram obtidas por meio de entrevistas face a face com os pacientes no dia da consulta médica no ambulatório. As variáveis clínicas, assistenciais e farmacoterápicas foram coletadas na entrevista e complementadas ou confirmadas por meio de coleta de dados no prontuário médico. O período de coleta das informações dos prontuários foi de 12 meses anteriores à data da entrevista.

Para o estudo, foi utilizada a definição de idoso como pessoas com idade igual ou superior a 60 anos, conforme estabelecido pela Organização das Nações Unidas para países em desenvolvimento²³. Polifarmácia foi considerada quando há o uso contínuo de cinco ou mais medicamentos pelo paciente e multimorbidade, como a presença simultânea de duas ou mais doenças crônicas^{24,25}. Renda igual a três salários mínimos e escolaridade igual a ensino médio completo foram definidos como a categoria referência para as variáveis. Para reações adversas relatados em prontuários considerou-se os mais comuns descritos na literatura dentre aqueles relacionados à talidomida²⁶.

Análise dos dados

A análise descritiva dos dados da população do estudo foi realizada a partir do cálculo das frequências para as variáveis categóricas e medidas de tendência

central e medidas de dispersão para as variáveis contínuas. As variáveis foram avaliadas em relação à distribuição normal por meio do teste de Kolmogorov-Sminorv.

A regressão logística univariada foi utilizada para identificar a associação entre a adesão ($PDC \geq 90$) e as variáveis independentes. A força da associação foi expressa pelo *Odds Ratio* (OR), assumindo um intervalo de confiança de 95%. As variáveis com $p \leq 0,20$ na análise univariada foram incluídos no modelo final de regressão logística múltipla, permanecendo no modelo final aquelas com $p \leq 0,05$. A adequação do modelo final foi avaliada empregando-se o teste de Hosmer-Lemeshow (adequado se $p > 0,05$).

A análise estatística foi realizada no software *Statistical Package for Social Sciences*® (SPSS®), versão 25.0.

RESULTADOS

No estudo, foram incluídos 65 pacientes com MM que apresentavam informações disponíveis no SIGAF. Desses, 64,6% eram idosos, com mediana de idade de 62,6 anos (amplitude interquartil, IQR = 13,5), 53,8% do sexo feminino, 69,2% se autodeclararam negros e a maioria (83,1%) era aposentado ou não trabalhava (Tabela 1).

A maioria dos pacientes (69,2%) recebia o atendimento médico para o MM no sistema público de saúde com mediana de tempo de diagnóstico de 13 meses (amplitude interquartil, IQR = 30,5). Todos os pacientes recebiam a talidomida pelo sistema público de saúde, sendo que cerca de 54% estavam em uso de talidomida associada a corticosteroide e/ou agente alquilante, como CTD (ciclofosfamida + talidomida + dexametasona), DT (dexametasona + talidomida) e MPT (melfalano + prednisona + talidomida). Além disso, 50,8% utilizavam três antineoplásicos orais referentes ao tratamento da doença.

Aproximadamente 37% dos pacientes apresentam duas ou mais comorbidades, sendo a hipertensão arterial a mais frequente entre eles (55,4%). Mais de 70% dos pacientes utilizavam cinco ou mais medicamentos. Somado a isso, quase a totalidade dos pacientes (93,8%) apresentou ao menos um evento adverso durante

o uso de talidomida relatado no prontuário, sendo o mais frequente deles a neuropatia periférica (64,6%).

<Entra tabela 1>

A mediana do PDC foi de 93,7% (amplitude interquartil, IQR = 18,5), com 19 pacientes apresentando adesão máxima (100%). A proporção de pacientes aderentes (PDC \geq 90) ao tratamento com talidomida foi de 56,9% (n=37). Verificou-se associação negativa e estatisticamente significativa entre adesão e internação (OR=0,202; IC95%= 0,060-0,687; p=0,010) e entre adesão e maior escolaridade (OR=0,161; IC95%= 0,039-,667; p=0,012). A associação entre adesão e renda foi positiva (OR=5,115; IC95% 1,363-19,190; p=0,016; Tabela 2).

<Entra tabela 2>

DISCUSSÃO

A mediana do PDC de 93,7% encontrada em nosso estudo sugere uma adesão próxima à ideal entre os pacientes ambulatoriais com MM de uma região metropolitana do sudeste do Brasil (PDC \geq 90), porém apenas cerca de 60% apresentaram adesão ao tratamento utilizando o ponto de corte de 90%. Esse resultado está em consonância com outros estudos que também utilizaram a análise dos dados de dispensação para avaliar a adesão à talidomida e outros IMIDs em pacientes com MM. Na França, por exemplo, o MPR médio para talidomida foi de 100,1% e, nos Estados Unidos (EUA), de 83,0%. Ainda nos EUA, Mian et al., encontraram um MPR de 89,5% para a lenalidomida ^{5,9,15}.

A frequência da adesão encontrada nesse estudo está de acordo com os achados de uma revisão sistemática sobre adesão a antineoplásicos orais que descreveu uma estimativa de adesão de 46% a 100% ⁷. A mediana de PDC elevada pode ser explicada pela gravidade dos sintomas do MM e pela significativa melhoria na qualidade de vida proporcionada pelos imunomoduladores ⁵.

A associação negativa e estatisticamente significativa entre adesão a talidomida e internação observada está em consonância com o estudo que detectou que pacientes em uso de lenalidomida que foram hospitalizados apresentaram menor adesão ao tratamento com esse medicamento ²⁸⁻³⁰. Apesar de não terem sido

identificados estudos demonstrando essa associação com talidomida, é plausível considerar que tanto a gravidade do MM e dos seus sintomas, como a presença de comorbidades e reações adversas da talidomida aumentam o risco de internação e são fatores capazes de interferirem no seguimento do tratamento ³¹.

Escolaridade elevada é descrita em estudos como um fator associado à não adesão à terapia medicamentosa em pacientes adultos atendidos em ambulatórios onco-hematológicos³². Nos pacientes do ambulatório investigado também se detectou associação negativa entre adesão a talidomida e escolaridade. Esse achado pode ser explicado pelo fato de que os pacientes com baixa escolaridade são mais fiéis ao tratamento prescrito pelos profissionais de saúde, enquanto os mais instruídos geralmente preferem tomar decisões independentes sobre sua doença e tratamento^{32,33}. Partindo desse pressuposto, embora também não tenham sido encontrados estudos que identificaram essa associação com a talidomida, é possível que os pacientes com maior escolaridade tenham um melhor conhecimento das reações adversas da talidomida e de quais estratégias para preveni-las ou tratá-las, como a interrupção do tratamento até a resolução dos sintomas¹⁰.

A associação positiva entre adesão e renda pode ser explicada pela facilidade de acesso ao serviço de saúde. Sweiss e colaboradores, analisando barreiras para a adesão ao tratamento do MM e estratégias para aprimorar a adesão, demonstraram que questões financeiras e acesso limitado aos serviços de saúde são fortes determinantes da não adesão aos medicamentos em pacientes norte-americanos ¹⁰. No Brasil, um estudo também demonstrou que o maior acesso aos serviços de saúde estava associado com a melhora da renda da população³⁵.

A redução dos custos diretos de IMIDs foi descrita com uma estratégia para melhorar o acesso à terapia oral por pacientes com mieloma do *Medicare* (sistema de seguros de saúde dos EUA) que não recebem *low-income subsidy*³⁴. Os pesquisadores alertam que a dificuldade financeira pode dificultar o acesso aos antineoplásicos orais e ser um fator importante para a interrupção do tratamento do câncer ²². Apesar da talidomida no Brasil ser de acesso gratuito, o fator econômico seria um determinante importante para o acesso ao serviço de saúde, para consulta médica e retorno mensal à farmácia para receber a talidomida.

Ao melhor do nosso conhecimento, até o momento não há estudos que utilizaram o método PDC para mensurar adesão ao tratamento com talidomida em pacientes com MM. Além disso, há poucas informações disponíveis sobre a adesão ao tratamento a esse IMID nesses pacientes e seus fatores associados. Assim, análise dos dados do PDC pode trazer um retorno importante sobre adesão durante o processo da dispensação. Esse método de mensuração da adesão permite que o farmacêutico monitore a adesão do paciente em tempo real e proponha intervenções específicas para cada paciente com intuito de aprimorá-la quando níveis baixos de adesão forem identificados ¹⁴.

É importante destacar como limitações desse estudo a realização da análise de dados de dispensação de apenas uma Unidade Dispensadora de Talidomida, que, somado ao pequeno tamanho da amostra, impossibilita a extrapolação dos dados. Além disso, apesar de ser uma das principais medidas indiretas de adesão, a dispensação não implica em uso do medicamento pelo paciente. Em contrapartida, como pontos fortes dessa pesquisa pode-se destacar a localização central da unidade de onde os dados foram coletados por atender pacientes de diferentes perfis socioeconômicos, da rede pública e privada; disponibilidade de base de dados administrativa que permitiu a condução dessa análise de forma relativamente rápida e sem custos; o cálculo do PDC, método que permite considerar os períodos de interrupção do tratamento por recomendação médica, de desabastecimento da talidomida no estoque da unidade dispensadora e de internação, propiciando maior exatidão na mensuração da adesão.

Investigar adesão à talidomida no Brasil é importante, pois este medicamento é exclusivo do sistema público de saúde do Brasil, desde sua produção até a dispensação ao paciente. Dados oriundos de estudo que demonstrem a realidade da adesão à talidomida são uma contribuição efetiva para elaboração de estratégias que visem o aumento da adesão e do acesso ao tratamento.

CONCLUSÃO

A maioria dos pacientes de ambulatórios onco-hematológicos de uma região metropolitana do sudeste do Brasil apresentou alta adesão à talidomida, associada de forma independente com renda, internação e escolaridade. Mais estudos

precisam ser realizados para melhor entender os fatores determinantes da adesão à talidomida no país.

PONTOS DE PRÁTICA CLÍNICA

- Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia incurável, que representa o segundo câncer hematológico mais frequente e acomete mais idosos.
- Nosso estudo utilizou o método *Proportion of Days Covered (PDC)* para avaliar a adesão ($PDC \geq 90$) baseado nas informações de uma base de dados de gestão de medicamentos do sistema público de saúde do país de 65 pacientes.
- Os resultados demonstram frequência aproximada de cerca de 60% de adesão à talidomida ($PDC \geq 90$). Maior escolaridade e internação foram fatores associados à baixa adesão.
- O PDC é um método factível como forma de monitoramento da adesão pela facilidade da análise e disponibilidade das bases de dados de consulta pública, além de contribuir para nortear ações que visam alcançar os benefícios da farmacoterapia.

AGRADECIMENTOS

Os autores reconhecem os esforços das equipes dos ambulatórios investigados no estudo, que contribuíram grandemente para a realização da pesquisa.

Esta pesquisa não recebeu nenhum subsídio específico de agências de fomento público, comercial ou setores sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS

1. Kumar SK *et al.* Treating Multiple Myeloma Patients With Oral Therapies. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2017;17(5):243-251. doi:10.1016/j.clml.2017.02.024
2. Silva ROP *et al.* Mieloma múltiplo: Características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2009;31(2):63-68. doi:10.1590/S1516-84842009005000013
3. Dashputre AA, Gatwood KS, Gatwood J. Medication adherence, health care utilization, and costs among patients initiating oral oncolytics for multiple myeloma or

chronic lymphocytic leukemia/Small lymphocytic lymphoma. *Journal of Managed Care & Specialt Pharmacy*. 2020;26(2):186-196. doi:10.18553/jmcp.2020.26.2.186

4. Abe Y, Ishida T. Immunomodulatory drugs in the treatment of multiple myeloma. *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(8):695-702. doi:10.1093/jjco/hyz083

5. Cransac A *et al*. Adherence to immunomodulatory drugs in patients with multiple myeloma. *PLoS One*. 2019;14(3):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0214446

6. BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO No 11, DE 22 DE MARÇO DE 2011 Dispõe sobre o controle da substância Talidomida e do medicamento que a contenha. 2011. Published online 2011.

7. Greer JA *et al*. A Systematic Review of Adherence to Oral Antineoplastic Therapies. *The Oncologist*. 2016;21(3):354-376. doi:10.1634/theoncologist.2015-0405

8. Mislang AR *et al*. Adherence to oral cancer therapy in older adults: The International Society of Geriatric Oncology (SIOG) taskforce recommendations. *General and Supportive Care*. 2017;57:58-66. doi:10.1016/j.ctrv.2017.05.002

9. Mian H, Fiala M, Wildes TM. Adherence to Lenalidomide in Older Adults With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2020;20(2):98-104.e1. doi:10.1016/j.clml.2019.09.618

10. Sweiss K. Oral Antimyeloma Therapy: Barriers to Patient Adherence and Tips for Improvement. *Hopa News*. Published online 2018:3-6 Volume 15 Issue 3. Accessed May 11, 2020. <http://www.hoparx.org/hopa-news/volume-15-issue-3-2018/oral-antimyeloma-therapy-barriers-to-patient-adherence-and-tips-for-improvement>

11. Lima-Dellamora E C *et al*. Utilização de registros de dispensação de medicamentos na mensuração da adesão: Revisão crítica da literature. *Cadernos de Saúde Pública*. 2017;33(3):1-16. doi:10.1590/0102-311x00136216

12. CDC. Calculating Proportion of Days Covered (PDC) for antihypertensive and antidiabetic medications: an evaluation guide for grantees. Published 2015. Accessed January 3, 2020. https://www.cdc.gov/dhdsp/evaluation_resources/guides/index.htm

13. Hofmeyer BA, Look KA, Hager DR. Refill-based medication use quality measures in kidney transplant recipients: Examination of proportion of days covered and medication possession ratio. *Journal of Managed Care & Speciality Pharmacy*. 2018;24(4):367-372. doi:10.18553/jmcp.2018.24.4.367

14. Torres-Robles A *et al*. Using dispensing data to evaluate adherence implementation rates in community pharmacy. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10(FEB):1-9. doi:10.3389/fphar.2019.00130

15. Lee C *et al*. A retrospective study of direct cost to patients associated with the use of oral oncology medications for the treatment of multiple myeloma. *Journal of Medical Economics*. 2016;19(4):397-402. doi:10.3111/13696998.2015.1130710

16. Daouphars M *et al.* Preliminary validation of self-assessment tool to measure imatinib adherence in patients with chronic myeloid leukemia. *Pharmacotherapy*. 2013;33(2):152-156. doi:10.1002/phar.1174
17. Stirratt MJ *et al.* Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. *Transl Behav Medicine*. 2015;5(4):470-482. doi:10.1007/s13142-015-0315-2
18. Vrijens B *et al.* A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;73(5):691-705. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x.
19. De Geest S *et al.* ESPACOMP medication adherence reporting guideline (EMERGE). *Annals of Internal Medicine*. 2018;169(1):30-35. doi:10.7326/M18-0543
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 708, de 06 de agosto de 2015. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do mieloma múltiplo. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*, 2015. Published online 2015.
21. Xavier FD, Ferreira FSB. DIRETRIZES ONCOLÓGICAS. MIELOMA. Published 2018. Accessed May 8, 2020. <https://diretrizesoncológicas.com.br/download/>
22. Dabés CG e S, Almeida AM, Acurcio F de A. Não adesão à terapia biológica em pacientes com doenças reumáticas no Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil TT - Non-adherence to biological therapy in patients with rheumatic diseases in the Brazilian Unified National Health System in Minas Ger. *Caderno de Saúde Pública*. 2015;31(12):2599-2609. http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2015001402599
23. United Nations. Department of Economic and Social Affairs Population Division. *World Population Ageing*, 2013. Accessed May 8, 2020. <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/ageing/WorldPopulationAgeing2013.asp>
24. Ramos LR *et al.* Polypharmacy and polymorbidity in older adults in Brazil: A public health challenge. *Revista de Saúde Pública*. 2016;50(supl 2):1-13. doi:10.1590/S1518-8787.2016050006145
25. Nunes BP *et al.* Multimorbidity: The Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil). *Revista de Saúde Pública*. Published online 2018:337-346. doi:10.1201/9781315365305
26. Palumbo A *et al.* Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood Journal*. 2008;111(8):3968-3977. doi:10.1182/blood-2007-10-117457
27. Bassan F *et al.* Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: Definition and literature review. *European Journal of Cancer Care (Engl)*. 2014;23(1):22-35. doi:10.1111/ecc.12124

28. Leng S *et al.* Factors associated with non-adherence to lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Journal Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):e20031-e20031. doi:10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e20031
29. Gao S, Wang S, Song Y. Novel immunomodulatory drugs and neo-substrates. *Biomark Research*. 2020;8(1):1-8. doi:10.1186/s40364-020-0182-y
30. Aguiar PM, de Mendonça Lima T, Colleoni GWB, Storpirtis S. Efficacy and safety of bortezomib, thalidomide, and lenalidomide in multiple myeloma: An overview of systematic reviews with meta-analyses. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2017;113:195-212. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.03.014
31. Guedes JBR *et al.* Fatores associados à adesão e à persistência na hormonioterapia em mulheres com câncer de mama. *Revista Brasileira Epidemiologia*. 2017;20(4):636-649. doi:10.1590/1980-5497201700040007
32. Bouwman L *et al.* Prevalence and associated factors of medication non-adherence in hematological-oncological patients in their home situation. *BMC Cancer*. 2017;17(1):1-8. doi:10.1186/s12885-017-3735-1
33. Tomar SK *et al.* Higher education, professional occupation, and upper socioeconomic status are associated with lower adherence to medications in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology and hepatology Open*. 2019;3(4):302-309. doi:10.1002/jgh3.12160
34. Olszewski AJ *et al.* Subsidies for oral chemotherapy and use of immunomodulatory drugs among medicare beneficiaries with myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(29):3306-3314. doi:10.1200/JCO.2017.72.2447
35. OLIVEIRA, M. A. *et al.* Access to medicines for chronic diseases in Brazil: A multidimensional approach. *Revista de Saude Publica*, v. 50, n. supl 2, p. 1–13, 2016.

Tabela 1. Características sociodemográficas, assistenciais, clínicas e farmacoterápicas dos pacientes com Mieloma Múltiplo em uso de talidomida (n=65)

Características	Frequência	
	N	%
Sociodemográficas		
Idade em anos [mediana (amplitude interquartil – IQR)]	62,6	13,5
Idade ≥ 60 anos [n, (%)]	42	(64,6)
Sexo		
Feminino [n, (%)]	35	53,8
Cor da pele		
Negro [n, (%)]	45	(69,2)
Renda		
Até três salários mínimos [n, (%)]	38	(58,5)
Escolaridade		
Até 11 anos de estudo [n, (%)]	44	(67,7)
Ocupação [n, (%)]		
Aposentado/não trabalha [n, (%)]	54	(83,1)
Assistenciais		
Local de tratamento		
Público [n, (%)]	45	(69,2)
Internação [n,(%)]	32	(49,2)
Tempo diagnóstico em meses [mediana (amplitude interquartil – IQR-meses)]	13,0	30,5
Clínicas		
International Staging System - ISS		
I	21	(32,3)
II	18	(27,7)
III	18	(27,7)
Ausente	8	(12,3)
Comorbidades		
Hipertensão arterial	36	(55,4)
Diabetes	8	(12,3)
Câncer	11	(16,9)
Doença renal crônica	7	(10,8)
Cardiovascular	7	(10,8)
Multimorbidade [n, (%)]	24	(36,9)
Farmacoterápicas		
Polifarmácia [n, (%)]	48	(73,8)
Esquemas de tratamento em uso		
Talidomida	15	(23,1)
Talidomida + corticoides/alquilantes ¹	35	(53,8)
Talidomida + Inibidor proteassoma + corticoide ²	15	(23,1)
Número de antineoplásicos oral		
1	15	(23,1)
2	17	(26,2)
3	33	(50,8)
Reações adversas relatados no prontuário [n, (%)]	61	(93,8)
Constipação	21	(32,3)
Sonolência	3	(4,6)
Trombose	3	(4,6)
Neuropatia periférica	42	(64,6)

1. CTD (ciclofosfamida + talidomida + dexametasona), DT (dexametasona + talidomida), MPT (melfalano + prednisona + talidomida)

2. VTD (bortezomibe + talidomida + dexametasona), KTD (carfilzomibe + talidomida + dexametasona).

Tabela 2. Análise univariada utilizando regressão logística binária da comparação da adesão e as variáveis sociodemográficas, assistenciais, clínicas e farmacoterápicas (n=65)

	TOTAL	ADESÃO PDC		Análise univariada		Análise multivariada	
		N (%)	SIM N (%)	NÃO N (%)	OR (IC95%)	Valor de p	OR (IC95%)
SEXO	FEMININO 35 (53,8)	19 (51,4)	16 (57,1)	0,79 (0,30-2,13) 1,00	0,64	-	-
	MASCULINO 30 (46,2)	18 (48,6)	12 (42,9)				
ESCOLARIDADE	Ensino Médio Completo 21 (32,3)	9 (24,3)	12 (42,9)	0,43 (0,15-1,24) 1,00	0,12	0,16 (0,04-0,67) 1,00	0,01
	Ensino Médio Incompleto 44 (67,7)	28 (75,7)	16 (57,1)				
RENDA	≥ 3 salários mínimos 27 (41,5)	20 (54,1)	7 (25,0)	3,53 (1,21-10,31) 1,00	0,02	5,12 (1,36-19,19) 1,00	0,02
	< 3 salários mínimos 38 (58,5)	17 (45,9)	21 (75,0)				
OCUPAÇÃO	Trabalha 11 (16,9)	4 (10,8)	7 (25,0)	0,36 (0,10-1,40) 1,00	0,14	-	-
	Aposentado/não trabalha 54 (83,1)	33 (89,2)	21 (75,0)				
IDOSO	Sim 42 (64,6)	25 (67,6)	17 (60,7)	1,35 (0,48-3,75) 1,00	0,57	-	-
	Não 23 (35,4)	12 (32,4)	11 (39,3)				

SUS	Sim 45 (69,2)	24 (64,9)	21 (75,0)	0,62 (0,21-1,84)	0,38	-	-
	Não 20 (30,8)	13 (35,1)	7 (25,0)	1,00			
INTERNAÇÃO	Sim 32 (49,2)	13 (35,1)	19 (67,9)	0,25 (0,09-0,73)	0,01	0,20 (0,06-0,69)	0,01
	Não 33 (50,8)	24 (64,9)	9 (32,1)	1,00			
MULTIMORBIDA DE	Sim 24 (36,9)	14 (37,8)	10 (35,7)	1,09 (0,40-3,04)	0,86	-	-
	Não 41 (63,1)	23 (62,2)	18 (64,3)	1,00			
POLIFARMÁCIA	Sim 48 (73,8)	30 (81,1)	18 (64,3)	2,38 (,77-7,36)	0,13	-	-
	Não 17 (26,2)	7 (18,9)	10 (35,7)	1,00			
REAÇÕES ADVERSAS RELATADOS PRONTUARIO	Sim 61 (93,8)	35 (94,6)	26 (92,9)	1,35 (0,18-10,19)	0,77	-	-
	Não 4 (6,2)	2 (5,4)	2 (7,1)	1,00			

Teste de Hosmer e Lemeshow: Qui-quadrado= 4,038; Graus de Liberdade = 6; p = 0,671

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo permitiu identificar o perfil dos pacientes com diagnóstico de MM atendidos em ambulatórios da rede pública e privada de uma região metropolitana do sudeste do Brasil. Além disso, também foi possível conhecer a taxa de adesão ao tratamento com IMIDs por meio de duas medidas indiretas de adesão bem como os fatores associados.

No panorama atual, tendo como base que há poucas informações sobre adesão a IMIDs pelos pacientes com MM, que se trata de uma doença incurável que acomete predominantemente idosos e que há um aumento da expectativa de vida da população, pesquisas nessa área tornam-se relevantes, principalmente em países da América Latina, como o Brasil, no qual há escassez de recursos econômicos. Além disso, considerando o perfil de segurança dos IMIDs, a efetividade no tratamento e o impacto na sobrevida, compreender os determinantes da adesão ao IMIDs no MM contribui para resolutividade do tratamento e para redução dos custos assistenciais.

A presente pesquisa apresenta relevância clínica, uma vez que, até o momento, ao melhor do nosso conhecimento, não há nenhum estudo brasileiro que avaliou a adesão aos IMIDs em pacientes com MM, ao contrário de outros países, como França e EUA, com estudos disponíveis sobre essa temática.

Outro objetivo dessa pesquisa relacionado à adesão foi a validação de uma medida de autorrelato rápida, de fácil aplicação, baixo custo e não invasiva para ser utilizada em pesquisas e na prática clínica. Os instrumentos de autorrelato são simples, de fácil aplicação, propiciam mensurar a adesão e ainda permitem a identificação dos motivos do comportamento não aderente.

O estudo identificou a adesão ao tratamento por meio de duas medidas utilizadas. O PDC é um método factível para medida de adesão à talidomida no sistema de saúde de Minas Gerais, pois os registros de dispensação estão disponíveis em uma base de dados de consulta pública e o acesso ao medicamento é exclusivamente pelo SUS. A mesma metodologia pode ser

empregada em outros estados do Brasil que adotem o Hórus, Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica utilizado para gestão de medicamentos e insumos dos Componentes da Assistência Farmacêutica, ou sistemas próprios. O MAT apresenta a vantagem de fornecer informações adicionais sobre as razões da não adesão, como dificuldade de acesso e reações adversas. Entretanto, as medidas de autorrelato podem superestimar a adesão devido ao viés de desejabilidade social, uma vez que os pacientes tendem a dar respostas consideradas como socialmente mais aceitáveis. Além da limitação da própria medida, a utilização de amostras diferentes para a avaliação da adesão pelos dois métodos pode ter contribuído ainda mais para diferença entre as taxas de adesão encontradas pelo MAT e às mensuradas pelo PDC.

Em nosso estudo, os resultados obtidos pelos dois métodos não podem ser diretamente comparados, mas podem ser complementares. Por isso, pesquisas futuras são necessárias para melhor compreender a maior adesão obtida pelo MAT e avaliar o impacto do viés da desejabilidade social na adesão, uma vez que os pacientes que se declararam aderentes pela medida de autorrelato podem não ter o medicamento disponível.

Além disso, no nosso estudo, o MAT não apresentou validade e confiabilidade satisfatórias para mensuração da adesão em pacientes com MM. Tal fato também torna necessária a ampliação de pesquisas nessa área, já que há escassez de medidas de adesão que apresentem confiabilidade e validade adequadas para detecção de pacientes com MM não aderentes, além da falta de um método padrão ouro para medida de adesão.

Os avanços ocorridos nos tratamentos do MM com a inclusão dos IMIDs estão associados a alguns possíveis problemas, como as reações adversas dos medicamentos e a redução da adesão devido à complexidade dos esquemas de tratamento. Esquemas terapêuticos complexos, reações adversas a medicamentos e problemas de adesão são fatores que, no mundo real, podem comprometer os avanços no tratamento do MM identificados nos estudos

clínicos. Resultados clínicos ruins e aumento dos gastos com saúde estão relacionados à não adesão ao tratamento medicamentosos.

Assim, a utilização de medidas para avaliar a adesão a IMIDs em pacientes com MM torna possível a elaboração de estratégias e intervenções mais efetivas por parte da equipe multiprofissional direcionadas ao paciente, visando alcançar os benefícios da farmacoterapia. Nesse contexto, ressalta-se a importância da inserção do farmacêutico na equipe para promoção da educação em saúde aos pacientes, monitoramento das reações adversas dos medicamentos e avaliação da adesão ao tratamento, assegurando uma farmacoterapia mais adequada, efetiva, segura e conveniente para cada paciente individualmente.

7. CONCLUSÕES

Os pacientes com MM dos ambulatórios públicos e privados investigados apresentaram altas taxas de adesão ao tratamento com IMIDs quando mensurada pela medida de autorrelato MAT. A medida de autorrelato MAT não apresentou validade e confiabilidade satisfatória, necessitando novos estudos que utilizem medidas mais acuradas para ampliação do conhecimento sobre a magnitude do problema da não adesão aos IMIDs na prática clínica.

A avaliação pelo método do PDC resultou em uma frequência de adesão de 60%. A talidomida foi o IMID mais prescrito. A adesão apresentou associação negativa com internação nos últimos 12 meses e escolaridade e associação positiva com renda.

Importante ressaltar a importância da realização de novas pesquisas para comparar os resultados obtidos pelos dois métodos e avaliar o impacto do viés da desajustabilidade social na alta adesão obtida pela medida de autorrelato.

REFERÊNCIAS

ABE, Y.; ISHIDA, T. Immunomodulatory drugs in the treatment of multiple myeloma. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 49, n. 8, p. 695–702, 2019.

AEOP. **ASSOCIAÇÃO DE ENFERMAGEM ONCOLÓGICA PORTUGUESA (AEOP)**. Neuropatia Periférica, causas e tratamento. [s.l: s.n.].

ALANAZI, F. et al. New generation drugs for treatment of multiple myeloma. **Drug Discovery Today**, v. 25, n. 2, p. 367–379, 2020.

ALMEIDA, D.; SANTOS, M. A. R. DOS; COSTA, A. F. B. APLICAÇÃO DO COEFICIENTE ALFA DE CRONBACH NOS RESULTADOS DE UM QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DE DESEMPENHO DA SAÚDE PÚBLICA. **XXX ENCONTRO NACIONAL DE ENGENHARIA DE PRODUÇÃO. Maturidade e desafios da Engenharia de Produção: competitividade das empresas, condições de trabalho, meio ambiente**. São Carlos. SP. Brasil, 2010.

ANDERSON, K. C. Progress and Paradigms in Multiple Myeloma. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 3, p. 139–148, 2016.

ANVISA. **Consultas ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em: 31 maio. 2020.

ANVISA. **Gestão da prescrição, dispensação e monitoramento de uso do medicamento Talidomida: regulamentação atual e perspectivas**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/5240909/9Gestão+da+prescrição%2C+dispensação+e+monitoramento+de+uso+do+medicamento+Talidomida__+LÚCIA+SURITA.pdf/2aa95f3c-4713-4097-85c1-c149c8a46141>. Acesso em: 15 jun. 2020b.

ARBBER, A. et al. Do patients on oral chemotherapy have sufficient knowledge for optimal adherence? A mixed methods study. **European Journal of Cancer Care**, v. 26, n. 2, 2017.

ASFAW, A. A. et al. Barriers and facilitators of using sensed medication adherence devices in a diverse sample of patients with multiple myeloma: Qualitative study. **Journal of Medical Internet Research**, v. 20, n. 11, 2018.

BASSAN, F. et al. Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: Definition and literature review. **European Journal of Cancer Care**, v. 23, n. 1, p. 22–35, 2014.

BASTUJI-GARIN, S. et al. Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: A prospective study of 135 dermatologic patients. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 119, n. 5, p. 1020–1026, 2002.

BOAS, L. C. G.-V.; LIMA, M. L. S. A. P.; PACE, A. E. Adesão ao tratamento do diabetes mellitus: Validação de instrumentos para antidiabéticos orais e insulina. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 22, n. 1, p. 11–18, 2014.

BORBA, L. DE O. F. C. C. A. C. Z. F. L. P. K. M. DE F. M. M. A. M. Adaptação e validação do Medida de Adesão ao Tratamento para saúde mental. **Revista Brasileira de Enfermagem - REBEn**, v. 71, n. suppl 5, p. 2374–81, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 34, DE 20 DE ABRIL DE 2000. **Diário Oficial da União nº 78-E**, de 24 de abril de 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO Nº 11, DE 22 DE MARÇO DE 2011. Dispõe sobre o controle da substância Talidomida e do medicamento que a contenha. **Diário Oficial da União**, de 22 mar 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012. **Diário Oficial da União**, dez 2012..

BRASIL. Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica. Advocacia Geral da União. Nota técnica nº /2014. Brasília, 2014. Disponível em: < <https://www.agu.gov.br/page/download/index/id/25363631>>. Acesso em 11 março 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 708, de 06 de agosto de 2015. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do mieloma múltiplo. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2015. 2015a.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 50, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2015. Dispõe sobre a atualização do Anexo III, Indicações previstas paratratamento com a Talidomida, da RDC nº. 11, de, 2015b. **Diário Oficial da União**, 12 nov 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 191, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2017. Dispõe sobre o controle da substância lenalidomida e de medicamento que a contenha, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, 12 dez 2017.

BRIAN, G. M.; DURIE MD. **International Myeloma FOundation Latin America**. Revisão Concisa da Doença e Opções de Tratamento. Disponível em: <<https://www.myeloma.org.br/publicacoes.php>>. Acesso em: 25 maio. 2018.

C. W. de Vet H, B. Terwee C, B. Mokkink L, L. Knol D (2011) Measurement in Medicine - A practical Guide. **United States of America by Cambridge University Press**, New York

CDC. CALCULATING PROPORTION OF DAYS COVERED (PDC) FOR ANTIHYPERTENSIVE AND ANTIDIABETIC MEDICATIONS: AN EVALUATION GUIDE FOR GRANTEEES. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dhds/evaluation_resources/guides/index.htm>. Acesso em: 3 jan. 2020.

COOK, G. et al. A question of class: Treatment options for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 121, n. April 2017, p. 74–89, 2018.

COWAN, A. J. et al. Global burden of multiple myeloma: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. **JAMA Oncology**, v. 4, n. 9, p. 1221–1227, 2018.

CRANSAC, A. et al. Adherence to immunomodulatory drugs in patients with multiple myeloma. **PLoS ONE**, v. 14, n. 3, p. 1–10, 2019.

CURADO, M. P. et al. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. **Cancer Medicine**, v. 7, n. 5, p. 2101–2108, maio 2018.

DA SILVA CARVALHO, A. R. et al. Adaptação e validação de uma medida de adesão à terapia de anticoagulação oral. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 18, n. 3, p. 301–308, 2010.

DABÉS, C. G. E S.; ALMEIDA, A. M.; ACURCIO, F. DE A. Não adesão à terapia biológica em pacientes com doenças reumáticas no Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil TT - Non-adherence to biological therapy in patients with rheumatic diseases in the Brazilian Unified National Health System in Minas Ger. **Caderno saúde pública**, v. 31, n. 12, p. 2599–2609, 2015.

DAOUPHARS, M. et al. Preliminary validation of self-assessment tool to measure imatinib adherence in patients with chronic myeloid leukemia. **Pharmacotherapy**, v. 33, n. 2, p. 152–156, 2013.

DASHPUTRE, A. A.; GATWOOD, K. S.; GATWOOD, J. Medication adherence, health care utilization, and costs among patients initiating oral oncolytics for multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia/Small lymphocytic lymphoma. **Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy**, v. 26, n. 2, p. 186–196, 2020.

DE GEEST, S. et al. ESPACOMP medication adherence reporting guideline (EMERGE). **Annals of Internal Medicine**, v. 169, n. 1, p. 30–35, 2018.

DELGADO, A. B.; LIMA, M. L. CONTRIBUTO PARA A VALIDAÇÃO CONCORRENTE DE UMA MEDIDA DE ADESÃO AOS TRATAMENTOS. **PSICOLOGIA, SAÚDE & DOENÇAS**, v. 2, n. 2, p. 81–100, 2001.

EICHNER, R. et al. Immunomodulatory drugs disrupt the cereblon-CD147-MCT1 axis to exert antitumor activity and teratogenicity. **Nature Medicine**, v. 22, n. 7, p. 735–743, 2016.

EORTC (2001) EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. EORTC Quality of Life

Group. <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>. Accessed Dec 17 2019

EORTC (2007) EORTC QLQ-MY20 Scoring Manual. <https://qol.eortc.org/manuals/>. Accessed Feb 22 2020

FARIA, Heloisa Turcatto Gimenes. Fatores Relacionados à Adesão do Paciente Diabético à Terapêutica Medicamentosa. Dissertação (Mestrado em Enfermagem). Escola de Enfermagem de Riberião Preto da Universidade de São Paulo, 2008.

FEITEN, S. et al. High adherence of patients with multiple myeloma who receive treatment with immunomodulatory drugs (IMIDS) in hematology / oncology group practices in Germany. 2019.

FUNED. **FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS (FUNED). Institucional. História da Fundação. Disponível em: < <http://www.funed.mg.gov.br/talidomida/>> . Acesso em: 27 fev 2019, 2019.**

GELLAD, W. F. et al. The myths of medication adherence. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 26, n. 12, p. 1437–1441, 2017.

GHOBRIAL, I. M.; RAJKUMAR, S. V. Management of thalidomide toxicity. **The journal of supportive oncology**, v. 1, n. 3, p. 194–205, 2003.

GODIN, A. M. ATIVIDADES DO 2-FTALIMIDOETANOL E DO NITRATO DE 2-FTALIMIDOETILA, ANÁLOGOS FTALIMÍDICOS DESTITUÍDOS DO ANEL GLUTARIMÍDICO, EM MODELOS EXPERIMENTAIS DE DOR E INFLAMAÇÃO. **Journal of Chemical Information and Modeling**, 2014.

GREER, J. A. et al. A Systematic Review of Adherence to Oral Antineoplastic Therapies. **The Oncologist**, v. 21, n. 3, p. 354–376, 2016.

GUPTA, M.; PAL, R.; TIKOO, D. Multiple myeloma: the disease and its treatment. **International Journal of Basic & Clinical Pharmacology**, v. 2, n. 2, p. 103, 2013.

GUPTA, S. et al. Assessing the Effect of Adherence on Patient-reported Outcomes and Out of Pocket Costs Among Patients With Multiple Myeloma. **Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia**. March, 2018.

HALL, A. E. et al. To adhere or not to adhere: Rates and reasons of medication adherence in hematological cancer patients. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 97, p. 247–262, 2016.

HOFMEYER, B. A.; LOOK, K. A.; HAGER, D. R. Refill-based medication use quality measures in kidney transplant recipients: Examination of proportion of days covered and medication possession ratio. **Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy**, v. 24, n. 4, p. 367–372, 2018.

HOLSTEIN, S. A.; MCCARTHY, P. L. Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Clinical Experience. **Drugs**, v. 77, n. 5, p. 505–520, 2017.

HUANG, L. W. et al. Updates on Hematologic Malignancies in the Older Adult: Focus on Acute Myeloid Leukemia, Chronic Lymphocytic Leukemia, and Multiple Myeloma. **Current Oncology Reports**, v. 21, n. 4, 2019.

JABBOUR, E. J. et al. Adherence to BCR- ABL Inhibitors: Issues for CML Therapy. **Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia**, v. 12, n. 4, p. 223–229, 2012.

KAZANDJIAN, D. **Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy** **Seminars in Oncology**, 2016.

KUMAR, S. K. et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. **Leukemia**, v. 28, n. 5, p. 1122–1128, 2014.

KUMAR, S. K. et al. Treating Multiple Myeloma Patients With Oral Therapies. **Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia**, v. 17, n. 5, p. 243–251, 2017.

KUMAR, S. K. et al. Multiple Myeloma, version 3.2018: Featured updates to the NCCN guidelines. **JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer**

Network, v. 16, n. 1, p. 11–20, 2018.

KYLE, R. A. et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 78, n. 1, p. 21–33, 2003.

LANDIER, W. et al. A grounded theory of the process of adherence to oral chemotherapy in hispanic and caucasian children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Pediatric Oncology Nursing**, v. 28, n. 3, p. 203–223, 2011.

LATIF, T. et al. Thalidomide and its analogues in the treatment of Multiple Myeloma. **Experimental Hematology & Oncology**, v. 1, n. 1, p. 27, 2012.

LEE, C. et al. A retrospective study of direct cost to patients associated with the use of oral oncology medications for the treatment of multiple myeloma. **Journal of Medical Economics**, v. 19, n. 4, p. 397–402, 2016.

LIMA-DELLAMORA, E. DA C. et al. Utilização de registros de dispensação de medicamentos na mensuração da adesão: Revisão crítica da literature. **Cadernos de Saude Publica**, v. 33, n. 3, p. 1–16, 2017.

LUDWIG, H. et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. **Leukemia**, v. 28, n. 5, p. 981–992, 2014.

MARCUM, Z. A.; GELLAD, W. F. Medication Adherence to Multidrug Regimens. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 28, n. 2, p. 287–300, 2012.

MARQUES, P. A. C.; PIERIN, A. M. G. Fatores que influenciam a adesão de pacientes com câncer à terapia antineoplásica oral. **ACTA Paulista de Enfermagem**, v. 21, n. 2, p. 323–329, 2008.

MATEOS, M. V. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. **Cancer Treatment Reviews**, v. 36, n. SUPPL. 2, p. 24–32, 2010.

MATTHEWS, S. J.; MCCOY, C. Thalidomide: A Review of Approved and

Investigational Uses. **Clinical Therapeutics**, v. 26, n. 7, p. 991–1025, 2003.

MCCUE, D. A.; LOHR, L. K.; PICK, A. M. REVIEWS T HERAPEUTICS Improving Adherence to Oral Cancer Therapy in Clinical Practice. 2014.

MELLIN, G. W.; KATZENSTEIN, M. The saga of thalidomide. Neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies. **New England Journal of Medicine**, v. 267, p. 1238–44, 1962.

MELO, N. OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA. O ATUAL CENÁRIO DA MORTALIDADE DO MIELOMA MÚLTIPLO NO BRASIL. Disponível em: <<https://observatoriodeoncologia.com.br/o-atual-cenario-da-mortalidade-do-mieloma-multiplo-no-brasil/>>. Acesso em: 23 mar. 2018.

MIAN, H.; FIALA, M.; WILDES, T. M. Adherence to Lenalidomide in Older Adults With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. **Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia**, v. 20, n. 2, p. 98- 104.e1, 2020.

MILESHKIN, L. et al. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: Patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 27, p. 4507–4514, 2006.

MISLANG, A. R. et al. Adherence to oral cancer therapy in older adults: The International Society of Geriatric Oncology (SIOG) taskforce recommendations. **Cancer Treatment Reviews**, v. 57, p. 58–66, 2017.

MOREAU, P. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 28, n. April, p. iv52–iv61, 2017.

MORISKY. **MORISKY. Morisky Medication Adherence Scale.**

MUJAGIĆ, H.; CHABNER, B. A.; MUJAGIĆ, Z. Mechanisms of action and potential therapeutic uses of thalidomide. **Croatian Medical Journal**, v. 43, n. 3, p. 274–285, 2002.

OLIBONI, L. S. Métodos para aferir a adesão à farmacoterapia em doenças crônicas: uma revisão narrativa. **Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia**, p. 16–28, 2017.

OLIBONI, L. S.; CASTRO, M. S. DE. Adesão À Farmacoterapia, Que Universo É Esse? Uma Revisão Narrativa. **Clinical & Biomedical Research**, v. 38, n. 2, p. 178–195, 2018.

OLIVEIRA, M. A.; BERMUDEZ, JORGE ANTÔNIO ZEPEDA SOUZA, A. C. M. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? **Cadernos de Saude Publica**, v. 15, n. 1, p. 99–112, 1999.

OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to medication. **The New England journal of medicine**, v. 353, n. 5, p. 487–497, 2005.

PALUMBO, A. et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. **Blood**, v. 111, n. 8, p. 3968–3977, 2008.

PAUL, B. et al. Induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma. **JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 11, n. 1, p. 19–28, 2019.

PAUMGARTTEN, F. J. R. The tale of lenalidomide clinical superiority over thalidomide and regulatory and cost-effectiveness issues. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 24, n. 10, p. 3783–3792, 2019.

PENNA, G. O. et al. Talidomida no tratamento do eritema nodoso hansênico: Revisão sistemática dos ensaios clínicos e perspectivas de novas investigações. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, n. 5, p. 511–522, 2005.

PICOT, J. et al. The clinical effectiveness and cost effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: A systematic review and economic evaluation Health Technology Assessment, 2011.

PINTO, Fernando Monteiro Correia. Fatores de risco para a resposta ao

tratamento e sobrevida em pacientes com mieloma múltiplo: um estudo de coorte na cidade do Rio de Janeiro. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia Geral). Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 2017.

RAEBEL, M. A. et al. Standardizing Terminology and Definitions of Medication Adherence and Persistence in Research employing Electronic Databases. **Medical Care**, v. 51, n. 8, p. S11–S21, 2013.

RAJKUMAR, S. V. Multiple Myeloma: 2016 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 12, p. 139–148, 2016.

RAJKUMAR, S. V.; KUMAR, S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 91, n. 1, p. 101–119, 2016.

RAMOS, L. R. et al. Polypharmacy and polymorbidity in older adults in Brazil: A public health challenge. **Revista de Saude Publica**, v. 50, n. supl 2, p. 1–13, 2016.

RAZA, S.; SAFYAN, R.; SUZANNE, L. Immunomodulatory Drugs (IMiDs) in Multiple Myeloma. **Current Cancer Drug Targets**, v. 17, n. 999, p. 1–1, 2017.

SANTOS CRUZ, R. Evolução do conceito de adesão à terapêutica. **Saúde & Tecnologia**, v. 18, p. 11–16, 2017.

SEKINE, L. Protocolos de terapia de indução em pacientes portadores de mieloma múltiplo em primeira linha de tratamento: revisão sistemática e metanálise por mixed treatment comparison. p. 1–53, 2018.

SILVA, R. O. P. et al. Mieloma múltiplo: Características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 2, p. 63–68, 2009.

SILVEIRA, É. J. D. DA et al. Mieloma múltiplo: uma análise clínica e epidemiológica. **Rev. odontol. UNESP**, v. 34, n. 2, p. 61–65, 2005.

STIRRATT, M. J. et al. Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. **Translational Behavioral Medicine**, v. 5, n. 4, p. 470–482, 2015.

STIRRATT, M. J. et al. Advancing the Science and Practice of Medication Adherence. **Journal of General Internal Medicine**, v. 33, n. 2, p. 216–222, 2018.

TERWEE, C. B. et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 60, n. 1, p. 34–42, 2007.

TIETSCH DE MORAES HUNGRIA, V. et al. Epidemiology of Hematologic Malignancies in Real-World Settings: Findings From the Hemato-Oncology Latin America Observational Registry Study. **Journal of Global Oncology**, n. 5, p. 1–19, 2019.

TORRES-ROBLES, A. et al. Using dispensing data to evaluate adherence implementation rates in community pharmacy. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, n. FEB, p. 1–9, 2019.

VIANNA, Fernanda Sales Luiz Talidomida no Brasil: Vigilância Epidemiológica, teratogênese e farmacogenética. Orientadora: Lavínia Schüler-Faccini. Tese (Doutorado em genética e Biologia Molecular). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2013.

VRIJENS, B. et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 73, n. 5, p. 691–705, 2012.

XAVIER, F. D.; FERREIRA, F. S. B. DIRETRIZES ONCOLÓGICAS. MIELOMA. Disponível em: <<https://diretrizesoncologicas.com.br/download/>>. Acesso em: 8 maio. 2020.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE **Saúde e Qualidade de Vida na Melhor Idade**

Você está sendo convidado para participar de um estudo sobre os medicamentos que você utiliza ou vai utilizar durante o seu tratamento nessa unidade/clínica. Este estudo tem como objetivo identificar e avaliar efeitos colaterais e as mudanças na qualidade de vida de pessoas que usam talidomida e os outros medicamentos para o seu problema de saúde. Neste estudo desejamos também conhecer os motivos que levam as pessoas a não utilizar a talidomida e os demais medicamentos da forma como os profissionais de saúde orientaram.

Você está sendo convidado a participar desse estudo por ser paciente em um dos estabelecimentos que disponibilizam talidomida ou outros medicamentos que possuem as mesmas indicações. Você será entrevistado durante seu tratamento para obtermos informações sobre seu estado de saúde e seu tratamento. Também iremos consultar seu prontuário médico para obter informações complementares sobre seu tratamento.

A participação na pesquisa não trará benefício direto para você, mas os dados coletados nessa pesquisa ajudarão a melhorar o conhecimento sobre a segurança dos medicamentos que você e outras pessoas utilizam, contribuindo para seu uso adequado. Dessa forma, a pesquisa será benéfica indiretamente a todos os usuários do medicamento, profissionais de saúde e para o Sistema Único de Saúde (SUS) como um todo.

CUSTOS, NÃO REMUNERAÇÃO OU COMPENSAÇÃO

Sua participação neste estudo não terá nenhum custo para você e nem será remunerada.

RISCOS E DESCONFORTOS

Esse estudo não vai modificar seu tratamento. A entrevista não será gravada, nem filmada. Assim os riscos de procedimentos dessa pesquisa são mínimos e podem estar relacionados a algum incômodo durante a realização da entrevista. Você tem a liberdade de não responder alguma pergunta da entrevista. Um inconveniente para você será o tempo a mais no hospital/clínica para responder à entrevista. Para minimizar quaisquer desconfortos, propõe-se realizar a entrevista em momento oportuno, de forma breve e objetiva, buscando gerar mínimo incômodo e evitando constrangimentos. Além disso, todos os seus dados serão mantidos em sigilo conforme explicado no item a seguir.

CONFIDENCIALIDADE

A garantia de sigilo e privacidade dos seus dados, de acordo com as normas brasileiras, será assegurada. Toda informação obtida durante este estudo, incluindo os registros médicos, dados pessoais e da pesquisa são confidenciais. Todo documento obtido durante a pesquisa onde haja informações de sua identidade pessoal, tais como seu nome, endereço e outros dados, permanecerão sob sigilo no Centro de Estudos de Medicamentos – CEMED, vinculado ao departamento de Farmácia Social da Faculdade de Farmácia da UFMG, por um período de cinco anos após o término da pesquisa, conforme Resolução Nº

466, de 12 de dezembro de 2012. Caso seja de seu interesse, você tem o direito de acessar seus dados junto ao investigador do estudo e pedir correções, em situações que estes estejam errados ou incompletos.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária, você não é obrigado a participar. Caso você recuse participar deste estudo, você não será penalizado de nenhuma forma, nem deixará de receber o devido tratamento médico. Os dados coletados serão avaliados por estudantes do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, da Faculdade de Farmácia da UFMG. Em qualquer fase do estudo, você terá acesso ao investigador e sua equipe para esclarecer dúvidas ou pedir informações adicionais.

OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – COEP da UFMG, que pode ser encontrado no seguinte endereço: Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II – 2º andar – Sala 2005, Campus Pam Rubrica do Pesquisador Telefone: (31)3409-459; Rubrica do Participante

O Investigador Principal deste estudo é a Dra. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua, que pode ser contatada no seguinte endereço: Av. Antônio Carlos, 6627 - Campus Pampulha - Belo Horizonte/MG – Brasil, Faculdade de Farmácia/UFMG, Sala 1056, Bloco 2 e Telefone: (31)3409-6859 ou (31)3409-6854 (CEMED). Email: cmenezespadua@gmail.com.

Este estudo foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos e está de acordo com as normas nacionais e internacionais para sua realização. Se você tiver alguma dúvida ou quiser alguma informação adicional sobre seus direitos como participante de pesquisa ou sobre os aspectos éticos do estudo, entre em contato com o Comitê Ética em Pesquisa – COEP/UFMG.

CONSENTIMENTO

Declaro que li ou leram para mim o termo de consentimento livre e esclarecido para esse estudo. Recebi todas as explicações sobre a natureza, objetivo, duração, efeitos e riscos previsíveis do estudo. As minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente.

Concordo em participar desse estudo e entendo que minha participação é voluntária e que posso me recusar a participar ou posso sair do estudo a qualquer momento. Caso eu recuse participar deste estudo, não serei penalizado de nenhuma forma e minha decisão não prejudicará qualquer cuidado médico ao qual tenho direito. Receberei uma via assinada deste consentimento.

Identificação do paciente ou responsável

Nome:

Documento de identidade nº:

Data de nascimento:

Assinatura:

Local e Data:

Identificação do investigador/pessoa que conduziu o esclarecimento sobre o TCLE

Nome:

Assinatura:

Data:

-- O Sr (a Sra) usa algum medicamento? () Sim () Não

Se sim, qual(is)? (preencher na 1ª coluna e marcar com x na data relatada)

Medicamento relatado pelo paciente	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
	Baseline	Ciclo:	Ciclo:	Ciclo:	Ciclo:	Ciclo:	Pós-TTO

Escore do MAT 1:

Escore do MAT 2:

Escore do MAT 3:

Escore do MAT 4:

Escore do MAT 5:

Escore do MAT 6:

Escore do MAT 7:

Escore total do MAT :

Adesão a Talidomida pelo MAT : () Sim () Não

Paciente possui cuidador?

Registros de Dispensação da Talidomida (Proporção de Dias Cobertos %)

Mês 1 Data de dispensação quantidade
Mês 2 Data de dispensação quantidade
MÊS 3 Data de dispensação quantidade
Mês 4 Data de dispensação quantidade
Mês 5 Data de dispensação quantidade
Mês 6 Data de dispensação quantidade
Mês 7 Data de dispensação quantidade
Mês 8 Data de dispensação quantidade
Mês 9 Data de dispensação quantidade
Mês 10 Data de dispensação quantidade
Mês 11 Data de dispensação quantidade
Mês 12 Data de dispensação quantidade

Escore do QLQ-C30:

Escore do QLQ-MT20:

APÊNDICE C – Formulário para Coleta de Dados de Prontuários Médicos de Pacientes com Mieloma Múltiplo

Avaliação clínica

ID _____ Prontuário _____ Data do Diagnóstico: __/__/__

- Ao diagnóstico do Mieloma Múltiplo:

Hb _____ g/dl GB _____ mm³ Plasmócitos _____ % Plaquetas _____ mm³ Ca _____ mg/dl Ca⁺⁺ _____ mEq AU _____ mg/dl DHL _____ UI

U _____ mg/dl Crt _____ mg/dl Alb _____ g/dl g _____ g/dl b _____ g/dl Ig _____ mg/dl b2 microglobulina _____ mg/l

Il 6 _____ PCR _____ Proteinúria 24h _____ Cadeia leve _____

ESCALA LESÕES ÓSSEAS (RX): 0 () 1 () 2 () 3 ()

- Estadiamento clínico

ESTADIAMENTO CLÍNICO DE DÜRIE & SALMON: () I () II () III () a () b

ISS (Sistema de Estadiamento Internacional): () I () II () III

- Performance status: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5

- Elegível para transplante autólogo? () Sim () Não

- Comorbidades: _____

- Medicamentos de uso prévio: _____

Fraqueza*														
Formigamento*														

*sintomas de neuropatia periférica

**ANEXO A – Medida de Adesão aos Tratamentos (MAT) (DELGADO, LIMA;
2001)**

Pergunta						
1. Alguma vez se esqueceu de tomar os medicamentos para a sua doença?	1 () sempre	2 () Quase sempre	3 () Com frequência	4 () Por vezes	5 () raramente	6 () nunca
2. Alguma vez foi descuidado com as horas da toma dos medicamentos para a sua doença?	1 () sempre	2 () Quase sempre	3 () Com frequência	4 () Por vezes	5 () raramente	6 () nunca
3. Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença por se ter sentido melhor?	1 () sempre	2 () Quase sempre	3 () Com frequência	4 () Por vezes	5 () raramente	6 () nunca
4. Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?	1 () sempre	2 () Quase sempre	3 () Com frequência	4 () Por vezes	5 () raramente	6 () nunca
5. Alguma vez tomou mais um ou vários comprimidos para a sua doença, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?	1 () sempre	2 () Quase sempre	3 () Com frequência	4 () Por vezes	5 () raramente	6 () nunca
6. Alguma vez interrompeu a terapêutica para a sua doença por ter deixado acabar os medicamentos?	1 () sempre	2 () Quase sempre	3 () Com frequência	4 () Por vezes	5 () raramente	6 () nunca
7. Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença por alguma outra razão que não seja a indicação do médico?	1 () sempre	2 () Quase sempre	3 () Com frequência	4 () Por vezes	5 () raramente	6 () nunca

ANEXO B - Autorização para Utilização da Escala MAT

Maria Luisa Lima <luisa.lima@iscte-iul.pt>
Para: livia pena silveira <pena.silveira@gmail.com>

21 de agosto de 2018 21:14

Cara Livia,

Muito obrigada pelo seu contacto e pelo seu interesse no nosso trabalho.

Autorizo a utilização da MAT, desde que a referencie correctamente em publicações futuras desta investigação:

Delgado, A.B., & Lima, M.L. (2001). Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. *Psicologia: Saúde e Doenças*, 1, 81-100.

Com os melhores cumprimentos, desejo-lhe os melhores sucessos.

Luisa Lima

ANEXO C – EORTC QLQ-C30

	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
1. Você tem alguma dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem alguma dificuldade quando faz uma <u>longa</u> caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem alguma dificuldade quando faz uma <u>curta</u> caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4
Durante a última semana:	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
6. Tem sido difícil trabalhar ou realizar suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil praticar seu hobby ou participar de atividades de lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4
16. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4
17. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
18. Você esteve cansado/a?	1	2	3	4

19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	1	2	3	4
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Você se sentiu nervoso/a?	1	2	3	4
22. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
24. Você se sentiu deprimido(a)?	1	2	3	4
25. Você tem tido dificuldade para se lembrar das coisas?	1	2	3	4
26. A sua condição física ou tratamento médico tem interferido em sua vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. A sua condição física ou tratamento médico tem interferido em suas atividades <u>sociais</u> ?	1	2	3	4
28. A sua condição física ou tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?	1	2	3	4

Para as seguintes perguntas, você, por favor, faça um círculo em volta do número entre 1 e 7 que melhor se aplica a você.

29. Como você classificaria a sua <u>saúde</u> em geral, durante a última semana?						
1	2	3	4	5	6	7
Péssima						
Ótima						
30. Como você classificaria a sua <u>qualidade de vida</u> em geral, durante a última semana?						
1	2	3	4	5	6	7
Péssima						
Ótima						

ANEXO D – EORTC Multiple Myeloma Module (QLQ-MY20)

Durante a semana que passou, você:	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
31. Teve dor nos ossos?	1	2	3	4
32. Teve dor nas costas?	1	2	3	4
33. Teve dor nos quadris?	1	2	3	4
34. Teve dor no braço ou no ombro?	1	2	3	4
35. Teve dor no peito?	1	2	3	4
36. Em caso afirmativo: a dor aumentou com a atividade?	1	2	3	4
37. Sentiu-se sonolento?	1	2	3	4
38. Sentiu sede?	1	2	3	4
39. Sentiu-se mal?	1	2	3	4
40. Teve boca seca?	1	2	3	4
41. Teve queda de cabelo?	1	2	3	4
42. Em caso afirmativo: você se aborreceu com a queda de cabelo?	1	2	3	4
43. Teve dormência (formigamento) nas mãos ou pés?	1	2	3	4
44. Sentiu-se inquieto ou agitado?	1	2	3	4
45. Teve acidez ou azia?	1	2	3	4
46. Teve ardência ou irritação nos olhos?	1	2	3	4
47. Você se sentiu fisicamente menos atraente como resultado de sua doença ou de seu tratamento?	1	2	3	4
48. Tem pensado na sua doença?	1	2	3	4
49. Tem se preocupado com morrer?	1	2	3	4
50. Tem se preocupado com a sua saúde no futuro?	1	2	3	4

ANEXO E - Parecer Consubstanciado do CEP-UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EVENTOS ADVERSOS, ADESÃO AO TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

Pesquisador: Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 05400818.3.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.186.543

Apresentação do Projeto:

O mieloma múltiplo é um câncer incurável das células monoclonais do plasma localizadas na medula óssea. Corresponde a cerca de 1% dos tumores malignos e 10% a 15% das neoplasias hematológicas, embora sejam escassas as estimativas de diagnóstico desse câncer. O tratamento para mieloma múltiplo vem se desenvolvendo recentemente. No início dos anos 2000, com a introdução dos imunomoduladores (como talidomida e lenalidomida) e inibidores de protease (como o bortezomibe), a expectativa de vida dos pacientes aumentou entre cinco a dez anos aproximadamente. Apesar das maiores taxas de sobrevivência, o mieloma múltiplo mantém-se incurável e, na maioria dos pacientes, a doença tende a progredir após o tratamento. No Brasil, não há protocolo de tratamento bem definido, ficando a critério médico o esquema terapêutico mais adequado para cada paciente. Além disso, os eventos adversos apresentados pelos pacientes costumam ser o fator limitante do tratamento, comprometendo a adesão e a qualidade de vida. A falta de Diretrizes bem estabelecidas e de estudos clínicos que comparem diretamente os diferentes esquemas de tratamento, cria a necessidade de se compreender melhor quais seriam as melhores escolhas terapêuticas para estes pacientes. Neste contexto, o estudo tem como objetivo avaliar a segurança de esquemas terapêuticos contendo talidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo. Aspectos importantes relacionados ao tratamento, como a adesão ao tratamento, a presença de comorbidades, o uso de múltiplos medicamentos e a qualidade de vida dos pacientes serão também avaliados. Trata-se de estudo observacional, que consiste no

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad B1 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.186.543

acompanhamento de pacientes (estudo de coorte), recém-diagnosticados, ao longo da terapia de indução e análise seccional de pacientes em qualquer tempo de tratamento para mieloma múltiplo, em serviços de saúde de Belo Horizonte. Serão avaliados eventos adversos graves (desfecho) e fatores sociodemográficos/socioeconômicos, clínicos e relacionados ao tratamento, como adesão e polifarmácia, além de avaliação da qualidade de vida dos pacientes. Este estudo será importante na tomada de decisão clínica e no planejamento de saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

Pacientes em tratamento para mieloma múltiplo, que contenha talidomida apresentam qualidade de vida, adesão ao tratamento e perfil de segurança diferentes de pacientes cujos tratamentos não incluem este medicamento.

Objetivo Primário:

Avaliar a segurança de esquemas terapêuticos contendo talidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo.

Objetivo Secundário:

- Descrever as características sociodemográficas/socioeconômicas, clínicas, relacionadas ao uso de medicamentos e qualidade de vida em pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo;
- Estimar a incidência (tempo até ocorrência) de eventos adversos graves entre pacientes em tratamento de mieloma múltiplo utilizando esquemas terapêuticos com e sem talidomida, e verificar potenciais fatores associados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos para os pacientes serão aqueles inerentes à própria patologia e inerentes ao tratamento, como reações adversas. Participar da pesquisa em questão não trará riscos adicionais ao paciente, uma vez que o tratamento definido pelos médicos e a conduta médica não serão alterados em nenhuma hipótese pelo grupo de pesquisa, pois se trata de estudo observacional. Algum constrangimento poderá ocorrer no momento da entrevista durante o relato de informações como renda, religião, escolaridade. O paciente será informado de que a recusa em responder quaisquer perguntas não trará prejuízo em relação a sua participação no estudo ou ao seu atendimento no serviço de saúde. O anonimato dos pacientes será preservado com banco de dados codificados e

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. 81 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@ppq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.186.543

acesso restrito aos envolvidos na pesquisa. A entrevista não será gravada, nem filmada. Um inconveniente para os pacientes envolvidos será o tempo a mais no hospital/clinica para responder à entrevista. Para minimizar quaisquer desconfortos, propõe-se realizar a entrevista em momento oportuno, de forma breve e objetiva, buscando gerar mínimo incômodo e evitando constrangimentos. O nome do paciente não constará em nenhuma publicação do estudo, pois os dados serão analisados agrupados, de modo que não permita a identificação de participantes.

Benefícios:

Os benefícios para os participantes serão indiretos, considerando-se que os conhecimentos obtidos a partir do estudo poderão promover melhoria na qualidade, segurança e assistência para os pacientes. Além disso, o estudo poderá ser um direcionador para tomada de decisão de profissionais de saúde atuantes no cuidado dos pacientes com mieloma múltiplo, contribuindo para o estabelecimento de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para a Farmacologia, Medicina (Hematologia, Oncologia, Saúde Pública). Término previsto para 30/11/2021. O estudo terá como Centros Coparticipantes: ASSOCIACAO MARIO PENNA, Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais, HEMATOLOGICA - CLINICA DE HEMATOLOGIA S/A. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Departamento Farmácia Social da Faculdade de Farmácia da UFMG e pelos responsáveis nos centros co-participantes.

Em relação ao TCLE, recomenda-se numerar as páginas, acrescentar o correio eletrônico da Pesquisadora responsável e acrescentar informações sobre o armazenamento do material obtido na pesquisa (onde, por quanto tempo serão arquivados).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Esse parecer foi elaborado com base nos seguintes documentos anexados:

- Informações Básicas do Projeto;
- Folha de Rosto;
- Projeto Detalhado / Brochura Investigador;
- Orçamento;
- Parecer Hematologia do HC-UFMG;
- Parecer Farmácia do HC-UFMG;
- Email de aceite do Instituto Mário Penna;
- Parecer aprovado pelo Departamento Farmácia Social;

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad 81 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@proq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 3.186.543

- Parecer de aprovação e aceite do projeto pela Hematológica;
- Parecer GEP - HC-UFMG;
- Cronograma de execução da pesquisa;
- TCLE.

Recomendações:

Recomenda-se que o projeto de pesquisa "EVENTOS ADVERSOS, ADESÃO AO TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO" da Pesquisadora Responsável Profa Dra Cristiane Aparecida Menezes de Pádua seja aprovado, solicitando gentileza de realizar pequenos ajustes no TCLE (numerar as páginas, acrescentar o correio eletrônico da Pesquisadora responsável e acrescentar informações sobre o armazenamento do material obtido na pesquisa).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado, com recomendação de que sejam realizados pequenos ajustes no TCLE (numerar as páginas, acrescentar o correio eletrônico da Pesquisadora responsável e acrescentar informações sobre o armazenamento do material obtido na pesquisa).

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1258338.pdf	20/12/2018 11:30:32		Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoAssinada.PDF	20/12/2018 11:28:51	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMM.pdf	20/12/2018 11:28:32	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	20/12/2018 11:28:09	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad 81 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.186.543

Outros	Parecer_Hematologia_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:46:37	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Parecer_FAS_UFMG.pdf	18/12/2018 16:38:37	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Acelte_Hematologica.pdf	18/12/2018 16:37:53	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Email_Acelte_Instituto_Mario_Penna.pdf	18/12/2018 16:37:29	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Parecer_farmacia_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:33:54	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Parecer_GEP_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:33:28	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	18/12/2018 16:32:32	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	18/12/2018 16:21:01	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

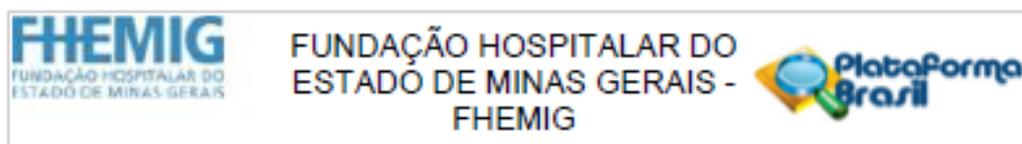
Não

BELO HORIZONTE, 08 de Março de 2019

Assinado por:
Eliane Cristina de Freitas Rocha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/N 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

ANEXO F - Parecer Consubstanciado do CEP-FHEMIG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EVENTOS ADVERSOS, ADEÇÃO AO TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

Pesquisador: Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 05400818.3.3004.5119

Instituição Proponente: Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.692.665

Apresentação do Projeto:

Estudo já apreciado e aprovado por este CEP, sendo que nesta notificação os autores solicitam EMENDA para inclusão de novos centros de coleta e alteração na metodologia.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos da Emenda:

1. Incluir o Núcleo de Hematologia e Oncologia como coparticipante;
2. Ampliar a coleta de dados retrospectivos, incluindo pacientes que foram a óbito.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS: Não há geração de novos riscos pois a metodologia será alterada com base e devidamente fundamentada na literatura.

BENEFÍCIOS: Melhora da abrangência estatística e poder de conclusão do estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Emenda devidamente solicitada e justificada.

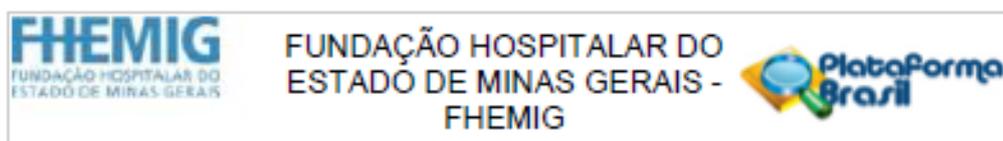
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Foram apresentados todos os termos necessários.

Recomendações:

- Enviar semestralmente ao CEP-FHEMIG os relatórios parciais e/ou final da pesquisa via

Endereço: Avenida Vereador Álvaro Celso, 100
 Bairro: Bairro Santa Efigênia CEP: 30.150-260
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3239-9552 Fax: (31)3239-9552 E-mail: cep@fhemig.mg.gov.br



Continuação do Parecer: 3.692.695

Plataforma Brasil.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda autorizada com base na metodologia e nos documentos apresentados.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	TCUD.pdf	08/10/2019 17:04:36	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Carta_para_cep.pdf	08/10/2019 17:02:57	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Acelte_pesquisa_MM_nucleo.pdf	17/09/2019 15:22:27	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Carta_Emenda_17092019.pdf	17/09/2019 15:05:04	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Acelte_Onco_HAC.pdf	15/04/2019 13:04:41	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMM.pdf	20/12/2018 11:28:32	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Parecer_Hematologia_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:46:37	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Parecer_FAS_UFMG.pdf	18/12/2018 16:38:37	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Acelte_Hematologica.pdf	18/12/2018 16:37:53	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Email_Acelte_Instituto_Mario_Penna.pdf	18/12/2018 16:37:29	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Parecer_farmacia_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:33:54	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Parecer_GEP_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:33:28	Paula Lana de Miranda	Acelto

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100
 Bairro: Bairro Santa Efigênia CEP: 30.150-260
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3239-9552 Fax: (31)3239-9552 E-mail: cep@fhemig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO
ESTADO DE MINAS GERAIS -
FHEMIG



Continuação do Parecer: 3.692.688

Outros	Parecer_GEP_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:33:28	Drummond	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	18/12/2018 16:21:01	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 08 de Novembro de 2019

Assinado por:

Vanderson Assis Romualdo
(Coordenador(a))

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100
Bairro: Bairro Santa Efigênia CEP: 30.150-260
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3239-9552 Fax: (31)3239-9552 E-mail: cep@fhemig.mg.gov.br

