



Avaliação da adesão ao tratamento através de questionários: estudo prospectivo de 73 crianças portadoras de leucemia linfoblástica aguda

*Evaluation of compliance through specific interviews:
a prospective study of 73 children with acute lymphoblastic leukemia*

Benigna Maria de Oliveira¹, Marcos Borato Viana², Letícia de Mattos Arruda³,
Mariana Inês Ybarra⁴, Alvaro José Romanha⁵

Resumo

Objetivo: Avaliar a adesão ao tratamento em crianças com leucemia linfoblástica aguda.

Método: A adesão foi avaliada através de questionários específicos.

Resultados: Foram estudados 73 pacientes com idade inferior a 18 anos que atingiram a fase de manutenção da quimioterapia. A mãe foi a informante em 81% das entrevistas; 92% dos informantes entendiam bem as orientações médicas. Em 27% dos casos, houve falha na adesão ao tratamento quando considerada a não-administração da droga sem orientação médica por ao menos duas vezes durante a fase de manutenção; em 16% dos casos, constatou-se falha quando considerada a não-administração da droga por três vezes ou mais. O principal motivo para a não-administração foi "esquecimento". Em 10 casos, a dose informada não correspondia à prescrita. Não se observou associação entre falhas na adesão e escolaridade do responsável, número de membros da família, ou renda familiar *per capita*. A probabilidade estimada de sobrevida livre de eventos para todo o grupo aos 8,5 anos foi de 72,4% (IC 95%: 59,2-82,3). Não foi observada diferença na sobrevida livre de eventos quando comparados os grupos com falhas na adesão com o grupo sem falhas.

Conclusão: Esses resultados apontam a necessidade de elaboração de programas e intervenções urgentes que proponham uma abordagem mais ampla do problema da não-adesão ao tratamento.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(3):245-50: Quimioterapia, tratamento, prognóstico.

Abstract

Objective: To evaluate compliance in children with acute lymphoblastic leukemia.

Method: Compliance was assessed through specific interviews.

Results: A total of 73 patients, aged under 18 and who had concluded the maintenance phase of chemotherapy, were enrolled on the study. Eighty-one per cent of the interviews were conducted with the patients' mothers; 92% of the families stated that medical instructions had been understood well. Interviews indicated that 27% of the patients did not receive their medication twice or more during the maintenance phase, without medical direction for this. These children were considered non-compliant. Sixteen per cent of the children failed to receive their medication three times or more. The main reason for non-compliance was forgetfulness. In ten cases the reported dosage of drugs was not that which was prescribed. No significant associations of non-compliance with parents' schooling level, number of family members or *per capita* family income were detected. The 8.5-year estimated probability of event free survival was 72.4% (95% CI: 59.2-82.3). The event free survival curves for non-compliant children were not statistically different from those for the compliant group.

Conclusions: Results suggest that comprehensive approaches to the problem of non-compliance are urgently needed.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(3):245-50: Chemotherapy, treatment, prognosis.

1. Doutora. Professora adjunta, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.
2. Doutor. Professor titular, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.
3. Bolsista de iniciação científica – CNPq.
4. Bolsista de iniciação científica – FAPEMIG.
5. Doutor. Pesquisador titular, Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ.

Fontes financiadoras: FAPEMIG, CNPq, FIOCRUZ, Pronex.

Artigo submetido em 13.09.04, aceito em 22.12.04.

Como citar este artigo: de Oliveira BM, Viana MB, Arruda LM, Ybarra MI, Romanha AJ. Avaliação da adesão ao tratamento através de questionários: estudo prospectivo de 73 crianças portadoras de leucemia linfoblástica aguda. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:245-50.

Introdução

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a neoplasia mais comum na infância. Nos últimos 30 anos, houve uma melhora significativa no prognóstico das crianças com LLA. Atualmente, 70 a 80% das crianças recém-diagnosticadas em países desenvolvidos apresentam uma sobrevida livre de doença prolongada, sendo que a maioria desses pacientes alcançará a cura¹. Apesar desses progressos, mesmo nos serviços com altos índices de cura, cerca de 25% das crianças ainda apresentam recidiva da doença².

Uma das possíveis explicações para as diferenças observadas na sobrevida e na duração da remissão em crianças portadoras de LLA, tratadas com regimes de quimioterapia semelhantes, seria o uso inadequado da medicação prescrita³.

Assim, a realização de estudos para a avaliação da adesão ao tratamento enquanto fator que pode afetar a resposta à quimioterapia e, conseqüentemente, o prognóstico dos pacientes portadores de LLA assume grande importância. No entanto, poucos trabalhos na literatura tiveram como objetivo o estudo da adesão ao tratamento em crianças e adolescentes com leucemia⁴⁻¹⁶.

Este trabalho teve como enfoque principal a avaliação da adesão ao tratamento durante a fase de manutenção da quimioterapia em uma população de crianças com LLA.

Pacientes e métodos

A população estudada constituiu-se de crianças portadoras de LLA com idade inferior a 18 anos, sem tratamento prévio, que atingiram a fase de manutenção do esquema terapêutico do protocolo do Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento da Leucemia Infantil LLA-93 para a leucemia linfóide aguda na infância (GBTLI-93). Foram incluídos

73 pacientes diagnosticados e tratados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) no período de maio de 1997 a julho de 2001. O tempo mínimo de seguimento foi de 16 meses e o máximo de 102 meses (mediana, 57 meses) até julho de 2004. Não houve perda de seguimento nessa casuística. As características da população estão resumidas na Tabela 1.

A fase de manutenção da quimioterapia foi escolhida para a avaliação da adesão ao tratamento, pois está alicerçada no uso de 6-mercaptopurina (6-MP) e metotrexato (MTX), sendo que a primeira é administrada diariamente, por via oral, durante um período prolongado e sob responsabilidade da família. A 6-MP, na dose inicial de 50 mg/m²/dia, era administrada por via oral, diariamente (dose máxima de 100mg/m²/dia) e o MTX era administrado por via intramuscular, na dose inicial de 25 mg/m²/semana (dose máxima de 40 mg/m²/semana), ambos com doses ajustadas de forma a manter a contagem de leucócitos entre 2.000 e 3.000/mm³ e as de fagócitos acima de 500/mm³. A duração prevista para a fase de manutenção era de 1 ano e 6 meses a 2 anos. Todos os pacientes tiveram acesso gratuito à medicação.

Para avaliar a situação socioeconômica, as famílias responderam a um questionário referente aos seguintes aspectos: identificação do paciente; identificação das pessoas residentes no domicílio do paciente; escolaridade; identificação das pessoas que trabalham - profissão, ocupação e renda mensal individual expressa em salários mínimos/mês (a partir desses dados, foi calculada a renda familiar *per capita*) - descrição da moradia; consumo de energia elétrica (através da conta de luz da residência, foi calculado o consumo de kWh/dia) e dados complementares, como hábitos alimentares, formas de lazer, atividades culturais, assistência médica familiar e tomada de decisões no núcleo familiar.

Tabela 1 - Características da população de crianças com leucemia linfoblástica

Características	Pacientes (n = 73)
Sexo (M:F)	30:43
Mediana (variação) da idade ao diagnóstico em anos	4 (1,2-16,3)
Mediana (variação) da leucometria ao diagnóstico (x10 ⁹ /l)	6,4 (0,7-374)
Mediana (variação) do número de membros na família	5 (3-13)
Mediana (variação) da renda familiar <i>per capita</i> (salários mínimos/mês)	0,68 (0,16-41,3)
Mediana (variação) da escolaridade dos responsáveis pela administração da medicação ao paciente (anos de estudos)	7 (1-15)
Número (%) de crianças com leucemia pré-B CD10 ⁺	47 (74%) *

* A imunofenotipagem foi realizada em 63 dos 73 casos.

A adesão ao tratamento foi avaliada através da aplicação de questionários. As perguntas referiam-se aos seguintes aspectos: medicamentos utilizados pela criança no momento da aplicação do questionário; existência de um responsável pela administração da medicação; regularidade do horário de administração da medicação; número de vezes em que o paciente não recebeu a 6-MP ou o MTX sem que houvesse orientação médica para interrupção da quimioterapia; qual o procedimento adotado nessas ocasiões; dificuldades encontradas para administração da medicação ao paciente; entendimento das orientações médicas. O questionário foi aplicado em dois momentos, sendo o primeiro 8 semanas após o início da fase de manutenção da quimioterapia, e o segundo 8 a 12 semanas antes do término do tratamento ou no momento da recidiva.

Foram incluídos no grupo com falhas na adesão ao tratamento aqueles pacientes que, segundo informações obtidas nos dois questionários para avaliação da adesão, deixaram de tomar a quimioterapia por duas ou mais vezes durante a fase de manutenção, sem que houvesse orientação médica de fazê-lo. Em uma segunda análise, foram considerados como “não-aderentes” aqueles que não receberam a 6-MP ou o MTX por três ou mais vezes sem que houvesse orientação para interrupção da quimioterapia.

Foram consultados os prontuários dos pacientes e anotados todos os relatos do médico assistente sobre uso incorreto ou irregular da 6-MP e/ou do MTX e interrupções da quimioterapia sem que houvesse orientação médica para tal.

Para a análise da associação das falhas na adesão com variáveis categóricas, foi utilizado o teste do qui-quadrado corrigido por Yates ou o teste exato de Fisher, quando um dos valores esperados era menor do que 5. Para o estudo de associação das falhas na adesão com variáveis contínuas que não apresentavam distribuição normal, foi utilizado o teste estatístico não paramétrico de Mann-Whitney. Em todos os testes estatísticos adotou-se o nível de significância de $p = 0,05$ (bicaudal) em relação ao erro alfa. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a sobrevida global e a sobrevida livre de eventos (SLE). Foram considerados como evento, óbito ou recidiva da doença. O teste de *logrank* foi utilizado para comparação entre as curvas de sobrevida¹⁷.

A autorização para participação no estudo foi obtida por parte dos pais ou responsáveis através da assinatura do termo de consentimento. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

Resultados

A análise dos questionários dos 73 pacientes incluídos no estudo revelou que a mãe foi a informante na maioria das entrevistas (81%); 96% dos pacientes relataram o uso da 6-MP; 84% dos pacientes recebiam a medicação à noite; 92% dos pacientes entenderam bem as orientações médicas, e as dúvidas, quando existentes, se referiam mais à doença do que às informações sobre a medicação – horários, doses e efeitos colaterais – e os

cuidados com as crianças. A mãe foi a responsável por administrar a medicação em 83% dos casos. Em dois casos, foi constatado que não havia entre os familiares um responsável pela administração da medicação ao paciente, e nem o próprio paciente era responsabilizado pela tarefa. Nesses, detectou-se falha na adesão ao tratamento.

Em 20 casos (27%), houve falha na adesão ao tratamento quando considerada a não-administração da droga sem orientação médica por pelo menos duas vezes. De acordo com esse critério, não se detectou associação entre falhas na adesão ao tratamento e a escolaridade do responsável pela medicação ($p = 0,94$), o número de membros da família ($p = 0,75$) ou a renda familiar *per capita* ($p = 0,75$).

Em 16,4% dos casos constatou-se falha considerando-se a não-administração da medicação por três vezes ou mais. Também não foi observada associação entre as falhas definidas conforme esse critério e a escolaridade do responsável pela medicação ($p = 0,14$), o número de membros da família ($p = 0,88$) ou a renda familiar *per capita* ($p = 0,60$).

O principal motivo relatado (80% dos casos) para a não-administração da medicação foi o “esquecimento”, muitas vezes relacionado ao desempenho de tarefas domésticas, atividades religiosas e sociais. Motivos relacionados com a própria criança, como sono, “birra” ou recusa em receber o medicamento foram menos frequentes. Outros motivos como “a mãe bebeu e não levou para a quimioterapia” ou “não compreendeu a orientação médica” também foram citados.

Sessenta e sete entrevistados informaram a dose de 6-MP administrada ao paciente sob sua responsabilidade. Em 10 desses casos (14,9%), a dose informada não correspondia à dose prescrita. Em sete casos, a dose administrada era superior, e em três casos, inferior à dose recomendada.

Em 22 (30%) prontuários médicos, foram encontradas anotações sobre interrupção do uso da 6-MP e/ou do MTX sem orientação médica, uso irregular da 6-MP e uso de doses de 6-MP inferiores ou superiores às prescritas. Seis destes pacientes também apresentaram falhas na adesão detectadas pelos questionários.

Dezoito dos 73 pacientes apresentaram recidiva da doença. Treze, dessas 18 crianças, faleceram. Os óbitos foram consequência de complicações relacionadas à recaída. Foi observada uma proporção semelhante de recidivas nos dois grupos de pacientes. No grupo de 20 crianças com falhas na adesão, foram observadas cinco recidivas. No grupo sem falhas na adesão ($n = 53$), detectaram-se 13 recidivas. A probabilidade estimada de SLE para todo o grupo aos 8,5 anos foi de 72,7% (IC 95%: 59,2-82,3). A sobrevida global aos 8,5 anos foi de 81,1% (IC 95%: 69,5-88,6).

Não foi observada diferença estatisticamente significativa na SLE quando comparados os pacientes sem falha na adesão com aqueles com falhas na adesão, de acordo com o critério de não-administração da droga sem orientação médica por pelo menos duas vezes. A SLE foi de 72% (IC 95: 54,7-83,7) e 72,8% (IC 95: 46,0-87,8) para

cada um dos grupos, respectivamente ($p = 0,88$). Também não foi observada diferença significativa na sobrevivência do grupo de pacientes que não receberam a medicação por três vezes ou mais quando comparados com o grupo sem falhas na adesão conforme esse critério. A probabilidade estimada de SLE aos 8,5 anos foi de 75% (IC 95%: 40,8-91,2) e 72,1% (IC 95%: 40,8-91,2) respectivamente ($p = 0,89$). Quando o grupo de seis crianças que apresentaram falha na adesão detectada pelos questionários e pelas anotações em prontuários médicos foi comparado com os demais pacientes, observou-se uma probabilidade de SLE de 66,7% (IC 95%: 19,5-90,4) para o primeiro grupo e de 72,9% (IC 95%: 58,3-83,1) para o segundo grupo ($p = 0,68$). A curva atuarial da SLE para esses dois grupos encontra-se representada na Figura 1.

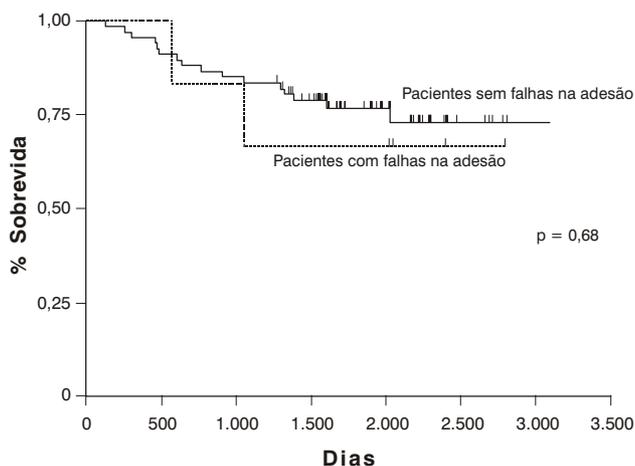


Figura 1 - Curva atuarial de sobrevivência livre de eventos, conforme a presença de falhas na adesão ao tratamento detectadas através de questionários e de anotações em prontuários médicos em 73 crianças com leucemia linfoblástica

Discussão

A adesão ao tratamento é um assunto complexo e multifacetado e que exerce um papel importante na prática clínica e na pesquisa médica. A falta de adesão ao tratamento pode manifestar-se de várias maneiras. A forma mais freqüente é a omissão de doses. No entanto, pode ser vista como não-aquisição da medicação, uso de dosagens incorretas, intervalos inadequados entre as doses e a interrupção prematura do tratamento¹⁸.

As crianças portadoras de LLA, ao alcançarem a remissão, tornam-se praticamente assintomáticas e, muitas vezes, continuam sob tratamento prolongado e complexo. Diante disso, falhas na adesão ao tratamento seriam, de certa forma, esperadas⁴. Quando não detectada, essa falha pode aumentar as chances de recidiva da doença³, resultando em avaliações equivocadas sobre a eficácia da quimioterapia⁶.

A avaliação da adesão ao tratamento pode ser feita através de métodos diretos (dosagem dos medicamentos em amostras biológicas) ou indiretos (relatos dos pacientes ou de seus pais, estimativa do médico, contagem de comprimidos, etc.)¹⁹.

A realização de entrevistas com os pais e pacientes ("auto-relato") é o método de avaliação da adesão mais amplamente utilizado na prática clínica. Essa avaliação pode ser feita através de questionários, entrevistas semi-estruturadas ou conversas mais informais²⁰. As entrevistas e os questionários são considerados um método de fácil execução, baixo custo e permitem, também, a avaliação do padrão das falhas na adesão e os motivos pelos quais aconteceram. A principal limitação para o uso de "auto-relatos" como método para avaliação da adesão é que eles tendem a superestimá-la²¹. No presente estudo, a freqüência de falhas na adesão pode ainda estar subestimada, já que os auto-relatos de desobediência às prescrições médicas são, geralmente, mais confiáveis do que os de obediência.

As estimativas feitas pelos médicos são consideradas como uma medida imprecisa da adesão ao tratamento, porque tendem a superestimá-la¹⁹. No presente estudo, foram encontrados relatos de uso inadequado da medicação em 30% dos prontuários. Nessa avaliação, foram incluídos pacientes que permaneceram usando a medicação mesmo quando orientados por seu médico para interrompê-la, e aqueles que relataram uso de doses superiores à prescrita, o que certamente elevou o número observado de não-aderentes.

Os estudos encontrados na literatura utilizaram diferentes metodologias para a avaliação da adesão, o que dificulta o estabelecimento de comparações. No entanto, os resultados observados na presente casuística são semelhantes aos de outros estudos, nos quais falhas na adesão ao tratamento foram encontradas em 2 a 52% dos casos⁴⁻¹⁵. Em um estudo no qual estavam incluídas 39 pacientes desta casuística, a adesão ao tratamento foi avaliada por três métodos diferentes¹⁶. Em 53,8% dos casos foram detectadas falhas na adesão, sendo 33% através de questionários, 30,7% através dos prontuários médicos e, 16,6%, através da dosagem dos metabólitos da 6-MP. Vinte e um pacientes apresentaram falhas na adesão detectadas por pelo menos um desses critérios e, oito, por pelo menos dois métodos.

Os estudos internacionais demonstraram que a porcentagem de pacientes não-aderentes ao tratamento foi mais elevada quando foram analisados, separadamente, os pacientes adolescentes. No presente estudo, não foi identificada associação entre a idade do paciente no momento do diagnóstico e falhas na adesão ao tratamento. Nesta casuística, entretanto, apenas seis pacientes apresentavam idade ao diagnóstico maior ou igual a 10 anos.

A grande maioria dos entrevistados informou entender bem as orientações médicas, sendo que as dúvidas, quando existentes, se referiam à doença. Apesar disso, foi constatado que aproximadamente 15% dos pacientes recebiam uma dose de 6-MP diferente da dose recomendada pelo médico assistente. É consenso na literatura que a adesão ao

tratamento é em grande parte influenciada pela percepção que o paciente e/ou seus pais têm sobre a doença. Para alguns pesquisadores, o paciente tem uma maior tendência para aderir ao tratamento se ele acredita que o médico está correto, que a doença traz algum risco e que o tratamento prescrito irá reduzir o risco de complicações ou de morte, ou que sua saúde irá melhorar. É importante que a informação fornecida seja clara, que não haja ambigüidade e que o entendimento e as demandas do paciente sejam avaliados periodicamente²².

O principal motivo para falhas na administração da quimioterapia foi o esquecimento. Esse achado é compatível com outros relatos da literatura, que verificaram que o esquecimento, as preocupações e a falta de medicamentos foram os motivos mais citados pelos pais de pacientes com câncer para justificarem a falta de adesão à medicação^{6,23}.

O nível adequado de adesão ao tratamento necessário para que se obtenha a cura da LLA, ou de forma inversa, o grau de não-adesão que poderia resultar em recidiva da doença, não é conhecido¹⁵. Pesquisadores ingleses sugeriram que uma criança com LLA deveria receber, no mínimo, 95% da medicação prescrita para ser considerada completamente aderente ao tratamento³.

Na literatura consultada, não foram encontrados estudos que tivessem como objetivo a avaliação da influência da adesão ao tratamento sobre o prognóstico da LLA infantil. Mesmo não havendo confirmação de que a falta de adesão tenha influência na sobrevida desses pacientes, existem várias evidências de que ela possa ser um dos determinantes da resposta ao tratamento. Os índices de remissão alcançados podem ser semelhantes em países desenvolvidos e em desenvolvimento, mas nestes os índices de recidiva são muito maiores. Grande parte dessas recidivas acontecem durante a fase ambulatorial do tratamento^{24,25}. Em certas comunidades e grupos étnicos, é difícil convencer as famílias da necessidade de continuação do tratamento durante a fase de manutenção, momento em que as crianças estão aparentemente curadas⁷. Esses dados sugerem que são necessárias outras explicações, além dos fatores biológicos, para a evolução desfavorável de pacientes que vivem em condições adversas. Uma das hipóteses seria a não-adesão ao tratamento.

Os resultados do presente estudo não mostraram diferença significativa na SLE quando comparados os grupos de pacientes com falhas na adesão definidos pelos diferentes critérios com o grupo de pacientes sem falha na adesão, mesmo quando utilizados dois critérios concomitantes para se definir a adesão ao tratamento.

É importante ressaltar que o número de pacientes desta casuística é relativamente pequeno, e que os critérios adotados para definição de não-adesão podem ter sido excessivamente rigorosos. Como a falta de adesão ao tratamento pode ser muito prejudicial às crianças enfermas, consideramos que a sensibilidade dos métodos para avaliação da adesão é mais importante do que a sua especificidade. Um equilíbrio entre esses parâmetros poderia ser alcançado com a utilização de mais de um método ou critério de avaliação. Até que sejam disponíveis medidas

mais seguras, é recomendado o uso de uma combinação de métodos para a avaliação da adesão^{18,21}.

As informações obtidas no presente estudo sobre os vários aspectos relacionados com a adesão ao tratamento podem ser utilizadas em benefício dos pacientes, procurando-se minimizar os efeitos negativos da falta de adesão. Dificilmente existe uma única razão para que o paciente deixe de seguir adequadamente as orientações médicas. Por isso, intervenções complexas e que envolvam diferentes técnicas são geralmente necessárias para que resultados satisfatórios sejam obtidos²⁶. Na discussão de estratégias para melhorar a adesão, é essencial que os profissionais se preocupem em entender e considerar os motivos pelos quais o paciente e sua família não aderem ao tratamento, quais são os seus desejos, as suas prioridades pessoais e os seus laços sociais, de forma a ajudá-los a se envolver no seu próprio cuidado, assim como a participar das decisões sobre o tratamento, o que certamente contribuirá para sua maior motivação e melhor adesão ao tratamento²⁷.

Referências

1. Pui C-H, Sallan S, Relling MV, Masera G, Evans WE. International childhood acute lymphoblastic leukemia workshop: Sausalito, CA, 30 November – 1 December 2000. *Leukemia*. 2001;15:707-15.
2. Uderzo C, Conter V, Dini G, Locatelli F, Miniero R, Tamaro P. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia after the first relapse: curative strategies. *Haematologica*. 2001;86:1-7.
3. Davies HA, Lilleyman JS. Compliance with oral chemotherapy in childhood lymphoblastic leukaemia. *Cancer Treat Rev*. 1995;21:93-103.
4. Smith SD, Rosen D, Trueworthy RC, Lowman JT. A reliable method for evaluating drug compliance in children with cancer. *Cancer*. 1979;43:169-73.
5. Lansky SB, Smith SD, Cairns NU, Cairns GF Jr. Psychological correlates of compliance. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1983;5:87-92.
6. Tebbi CK, Cummings KM, Zevon MA, Smith L, Richards M, Mallon J. Compliance of pediatric and adolescent cancer patients. *Cancer*. 1986;58:1179-84.
7. MacDougall LG, Wilson TD, Cohn R, Shuenyane EN, McElligott SE. Compliance with chemotherapy in childhood leukemia in Africa. *S Afr Med J*. 1989;75:481-4.
8. Festa RS, Tamaroff MH, Chasalow F, Lanzkowsky P. Therapeutic adherence to oral medication regimens by adolescents with cancer. I. Laboratory assessment. *J Pediatr*. 1992;120:807-11.
9. Snodgrass W, Smith S, Trueworthy R, Vats P, Klopovich P, Kisker S. Pediatric clinical pharmacology of 6-mercaptopurine: lack of compliance as a factor in leukemia relapse. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1984;3:204.
10. Azeemuddin S, Bharmal FM. Rapid method for evaluating compliance of 6-mercaptopurine therapy in children with leukemia. *J Chromatogr*. 1988;430:163-9.
11. MacDougall LG, McElligott SE, Ross E, Greeff MC, Poole JE. Pattern of 6-mercaptopurine urinary excretion in children with acute lymphoblastic leukemia: urinary assays as a measure of drug compliance. *Ther Drug Monit*. 1992;14:371-5.
12. Davies HA, Lennard L, Lilleyman JS. Variable mercaptopurine metabolism in children with leukaemia: a problem of non-compliance? *BMJ*. 1993;306:1239-40.
13. Lennard L, Welch J, Lilleyman JS. Intracellular metabolites of mercaptopurine in children with lymphoblastic leukaemia: a possible indicator of non-compliance? *Br J Cancer*. 1995;72:1004-6.
14. Lancaster D, Lennard L, Lilleyman JS. Profile of non-compliance in lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child*. 1997;76:365-6.

15. Lau RC, Matsui D, Greenberg M, Koren G. Electronic measurement of compliance with mercaptopurine in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 1998;30:85-90.
16. Oliveira BM, Viana MB, Zani CL, Romanha AJ. Clinical and laboratory evaluation of compliance in Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Arch Dis Child.* 2004;89:785-8.
17. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Statist Ass* 1958; 53:457-481
18. Matsui DM. Drug compliance in pediatrics. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:1-11
19. Wright EC. Non-Compliance – or how many aunts has Matilda? *Lancet* 1993; 342:909-13.
20. Steiner JF, Earnest MA. The language of medication-taking. *Ann Intern Med.* 2000;132:926-30.
21. Kyngäs HA, Kroll T, Duff ME. Compliance in adolescents with chronic diseases: a review. *J Adolesc Health.* 2000;26:379-88.
22. Cameron C. Patient compliance: recognition of factors involved and suggestions for promoting compliance with therapeutic regimens. *J Adv Nurs.* 1996;24:244-50.
23. Tebbi CK. Treatment compliance in childhood and adolescence. *Cancer.* 1993;71:3441-9.
24. Lilleyman JS, Lennard L. Non compliance with oral chemotherapy in childhood leukaemia. *BMJ.* 1996;313:1219-20.
25. Viana MB, Fernandes RAF, Oliveira BM, Murao M, Paes CA, Duarte AA. Nutritional and socio-economic status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2001;86:113-20.
26. Haynes RB, McKibbon KA, Kanani R. Systematic review of randomized trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet.* 1996;348:383-6.
27. Spinetta JJ, Masera G, Eden T, Oppenheim D, Martins AG, van Dongen-Melman J, et al. Refusal, non-compliance, and abandonment of treatment in children and adolescents with cancer. A report of the SIOP working committee on psychosocial issues in pediatric oncology. *Med Pediatr Oncol.* 2002;38:114-17.

Correspondência:

Benigna Maria de Oliveira
Faculdade de Medicina da UFMG - Departamento de Pediatria
Av. Alfredo Balena, 190
CEP 30130-100 – Belo Horizonte, MG
Tel.: (31) 3248.9442
Fax: (31) 3248.9397
E-mail: benigna@uol.com.br