



Monitoramento do uso de inibidores de tirosina quinase em pacientes com leucemia mieloide crônica

Gustavo Catarina Galdino; Joana Aparecida Rodrigues Pais; Mariana Raijche Matozzo Rover
Universidade Federal de Santa Catarina

Autor para correspondência e-mail: marina.rover@ufsc.br

Palavras-chave:

leucemia mieloide
crônica;
inibidores de tirosina
quinase;
farmacoterapia.

Keywords:

chronic myeloid
leukemia; tyrosine
kinase inhibitors;
pharmacotherapy.

Resumo: A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica que culminava em baixa sobrevida até o surgimento dos Inibidores de Tirosina Quinase (ITQ). Entretanto para o sucesso terapêutico a adesão e a segurança das terapias são fundamentais. Assim, o monitoramento do uso destes medicamentos permite a identificação precoce de motivos potenciais para falha terapêutica, possibilitando o manejo imediato. Nesse contexto, realizou-se uma revisão integrativa da literatura para responder à pergunta: O que se discute na literatura sobre o monitoramento do uso de ITQ em pacientes com LMC? As bases de dados incluídas foram: Pubmed/MEDLINE; Embase e Scopus (Elsevier); Web of Science (Clarivate Analytics); SciELO; LILACS; Cochrane Library e CINAHL (EBSCO). Do total de 325 documentos identificados, 18 preencheram os critérios de inclusão. Nos documentos analisados constatou-se homogeneidade acerca do monitoramento da efetividade da terapia, especialmente em relação ao tempo médio para alcance das metas. Alguns pontos divergentes foram identificados na resposta molecular e do momento adequado para a troca do ITQ. Foi escasso o número de documentos recuperados que tratassem da adesão de forma aprofundada. Dos aspectos relativos à segurança, o principal ponto apontado foi sobre as principais reações adversas, sem apontar os manejos e os riscos de interações medicamentosas. O monitoramento destes tratamentos possibilita a identificação precoce de problemas que possam comprometer as taxas de sobrevida e de remissão livre da doença. Desta forma, as informações aqui apresentadas poderão dar subsídio aos profissionais para o cuidado desses pacientes e alcance de melhores respostas terapêuticas.

Abstract: Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a hematological malignancy that historically resulted in low survival rates until the advent of Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). However, therapeutic success heavily relies on patient adherence and the safety of these therapies. Monitoring the use of TKIs allows for the early identification of potential reasons for therapeutic failure, enabling immediate management. In this context, an integrative literature review was conducted to answer the question: What does the literature discuss about monitoring the use of TKIs in patients with CML? The databases included were PubMed/MEDLINE, Embase and Scopus (Elsevier), Web of Science (Clarivate Analytics), SciELO, LILACS, Cochrane Library, and CINAHL (EBSCO). Out of 325 identified documents, 18 met the inclusion criteria. The analyzed studies demonstrated consistency regarding the monitoring of therapy effectiveness, especially concerning the average time required to achieve treatment goals. However, divergent points were identified in terms of molecular response and the appropriate timing for switching TKIs. Few documents explored adherence in depth. Regarding safety, the main focus was on key adverse reactions, with limited discussion on their management or the risks of drug interactions. The monitoring of these treatments enables the early identification of issues that may compromise survival rates and disease-free remission. Thus, the information presented here can support professionals in the care of these patients, contributing to achieving better therapeutic outcomes.



Introdução

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica que acomete predominantemente pessoas entre 40 e 70 anos, e é mais prevalente entre os homens (Höglund et al., 2021; SEER, 2023). No Brasil, apesar da falta de dados epidemiológicos, foi estimado cerca de 11.000 novos casos de leucemias a cada ano no triênio 2020-2022 (INCA, 2020).

Caracterizada pela presença do cromossomo Filadélfia (Ph1), a LMC resulta de uma translocação entre regiões específicas dos cromossomos 9 e 22, formando o oncogene BCR-ABL1. O oncogene BCR-ABL é responsável pela formação de transcritos que serão traduzidos em uma proteína quimérica aberrante com atividade tirosina quinase (oncoproteína P210^{BCR-ABL-1}), fundamental na fisiopatologia da doença. Essa alteração gênica desencadeia alterações na dinâmica celular dos precursores mieloides, que culminam em uma expansão clonal, sem bloqueio maturativo, resultando em sintomas inespecíficos, como esplenomegalia, fadiga e alterações hematológicas (Sossela; Zoppas; Weber, 2017; Minciacchi; Kumar; Krause, 2021).

Tradicionalmente, a LMC é uma doença trifásica, podendo apresentar uma fase crônica (LMC-C), a de transformação ou acelerada (LMC-T) e a blástica (LMC-B). Sem tratamento a doença avança em poucos anos. A fase blástica (ou crise blástica), é determinada pela presença de um número superior de 20% de blastos no sangue periférico e representa um mau prognóstico prognóstico (Khoury et al., 2022). Sem tratamento, um indivíduo na fase LMC-B tem uma expectativa de vida de 3 a 6 meses (Yilmaz et al., 2022).

Felizmente o tratamento evoluiu significativamente com o advento dos inibidores de tirosina quinase (ITQ), melhorando consideravelmente a expectativa de vida destes pacientes (SHIMAZU et al., 2022; SEER, 2023). Até o surgimento do primeiro ITQ (Imatinibe) a sobrevida dos pacientes com LMC era em média de 5 anos, após o advento dos ITQ, a sobrevida quase se equipara à sobrevida da população livre da doença (Mughal et al., 2016; Osman; Deininger, 2021; Hehlmann, 2020; Réa; Hughes, 2022; Paralikar, 2023).

No Brasil, as recomendações de diagnóstico e tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS) estão instituídas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da LMC (PCDT). As opções terapêuticas elencadas para a população adulta são os ITQ, imatinibe (primeira geração), nilotinibe e dasatinibe (segunda geração); a hidroxiureia (agente citorredutor); a alfa-interferona e, por fim, em casos de múltiplas resistências ou falhas terapêuticas, tem-se como opção o transplante de células tronco hematopoiéticas (BRASIL, 2021). O imatinibe é disponibilizado no SUS para o tratamento de crianças e adolescentes com LMC, e para todas as faixas etárias na LLA Filadelfia positivo. Novas gerações de ITQs vem sendo utilizadas em diversos países, tais como os de terceira e quarta geração, a saber, ponatinibe e asciminibe, respectivamente (Cross et al., 2023).

O monitoramento destes tratamentos é essencial, ao permitir a identificação precoce de falha terapêutica, os motivos e manejo imediato, possibilitando o alcance das respostas esperadas (NCCN, 2022). Assim, apesar da revolução nos tratamentos com os ITQ, há muita discussão no que concerne à manutenção do tratamento. O estudo ADAGIO (*Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes*) mostrou que menos de 15% dos pacientes eram 100% aderentes à terapia. Dentre os pacientes com resposta subótima, um

percentual de quase 25% se mostrou não aderentes. Sabendo que uma adesão próxima de 100% está associada ao dobro de chance de alcance de uma resposta molecular profunda (RMP) e duradoura, é fundamental a monitorização desse parâmetro e a intervenção, sempre que necessária, haja vista que taxas inferiores a 90% refletem em perdas parciais de respostas (Marin et al., 2010; Nalley, 2021; Pin et al., 2023).

Problemas de segurança associados ao tratamento também podem interferir na adesão. Muitas reações adversas (como aquelas associadas ao trato gastrointestinal e cutâneas) se manifestem de forma autolimitada, e são passíveis de manejo, mas o desconhecimento sobre tais aspectos pode interferir na manutenção da terapia (Dürr, 2021; Sunder; Sharma; Pokharel, 2023). Por fim, o risco de interações também deve ser avaliado, pois podem levar ao aumento ou diminuição dos níveis plasmáticos dos ITQs, o que repercute em toxicidade ou redução da efetividade, respectivamente (Kumar et al., 2022).

Nesse sentido, o monitoramento dos tratamentos é fundamental para o sucesso terapêutico, e deve ser realizada pela equipe de profissionais que acompanha os pacientes (Ruiz et al., 2015). Assim, buscou-se identificar o que se discute na literatura sobre o monitoramento do uso de ITQ em pacientes com LMC.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, durante o ano de 2023, visando responder a pergunta: O que se discute na literatura sobre o monitoramento do uso de ITQ em pacientes com LMC? As bases de dados incluídas foram: Pubmed/MEDLINE; Embase (Elsevier); Scopus (Elsevier); Web of Science (Clarivate Analytics); SciELO; LILACS; Cochrane Library e CINAHL (EBSCO) (Reis et al, 2015).

As estratégias de busca consideraram os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e/ou *Medical Subject Headings* (MeSH), relacionados ao tema, e foram elaboradas com auxílio da equipe de apoio à pesquisa da Biblioteca Universitária do Centro de Ciências da Saúde. Para as bases de dados latino-americanas (Lilacs e Scielo), foram incluídos, descritores na língua espanhola, além de em inglês e português, a fim de aumentar o número de artigos recuperados.

Os critérios de inclusão utilizados foram: desenho do estudo (Revisões da literatura; Diretrizes Terapêuticas ou Protocolos Clínicos vigentes); data de publicação (últimos 10 anos); Temática (manejo e/ou monitoramento do uso de ITQ) e idioma (Língua portuguesa, espanhola e inglesa). Os critérios de exclusão foram: estudos observacionais e experimentais; que não abordavam aspectos relacionados ao monitoramento dos tratamentos (como efetividade, segurança e adesão) e aqueles que discutiram apenas as diretrizes clínicas também identificadas na revisão, sem trazer outras informações sobre o monitoramento.

Os termos utilizados foram: "Tyrosine Protein Kinase Inhibitors"[Mesh] OR "Tyrosine Protein Kinase Inhibitors" OR "Tyrosine Kinase Inhibitors" OR "Tyrosine Kinase Inhibitor") AND ("Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh] OR "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive" OR "Chronic Granulocytic Leukemia" OR "Chronic Granulocytic Leukemias" OR "Chronic Myeloid Leukemia" OR "Chronic Myeloid Leukemias" OR "Chronic Myelocytic Leukemia" OR "Chronic Myelocytic Leukemias" OR "Chronic Myelogenous Leu-

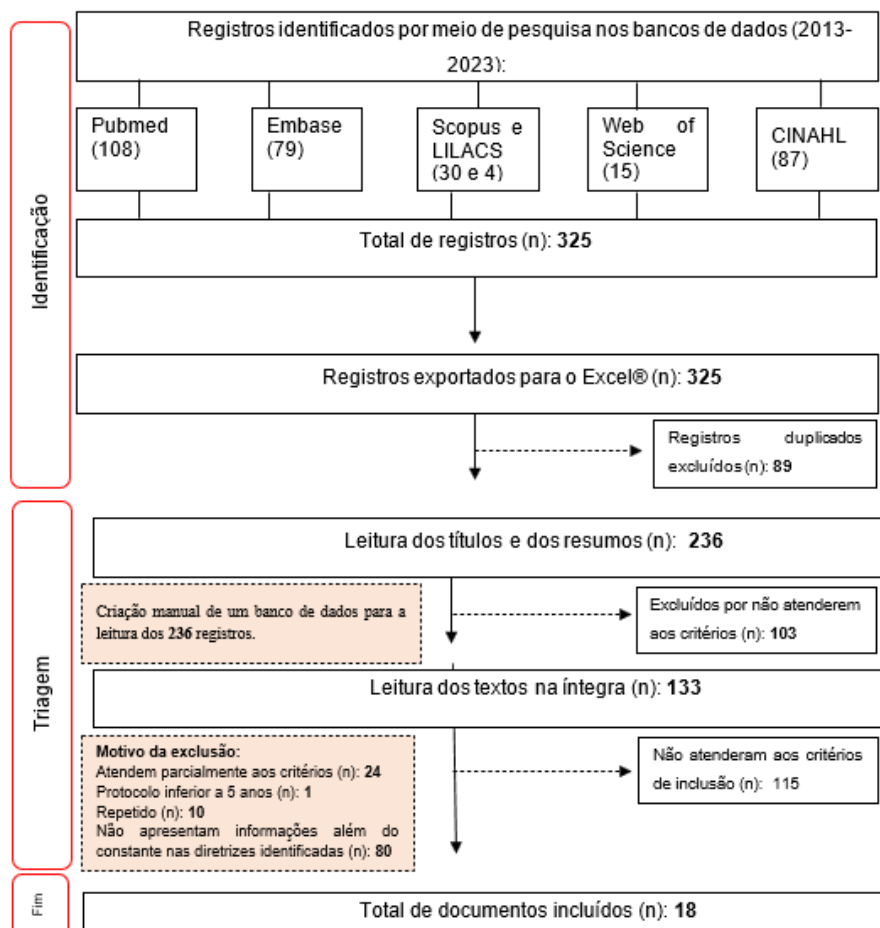
kemia" OR "Chronic Myelogenous Leukemias" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemias" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemia" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemias" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemia" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemias") AND "Drug Therapy"[Mesh] OR "Drug Therapy" OR "Drug Therapies" OR "Drug treatment" OR "Pharmacotherapies" OR "Pharmacotherapy" AND ("Protocols" OR "Protocol" OR "Clinical Protocols"[Mesh] OR "Clinical Protocols" OR "Instrument" OR "Instruments" OR "Checklist"[Mesh] OR "Checklist" OR "Checklists" OR "Tool" OR "Tools" OR "Materials" OR "devices" OR "Triage"[Mesh] OR "Triage" OR "User Embracement" OR "Guideline" OR "Guidelines") AND "Drug Monitoring"[Mesh].

Os artigos identificados foram tabulados em planilha do programa Microsoft Excel®, com posterior remoção das duplicidades. Na sequência, foi realizada a leitura dos títulos e dos resumos a fim de identificar quais preencheram os critérios pré-definidos. Finalizada essa etapa, os artigos foram lidos na íntegra para a identificação das estratégias relacionadas ao monitoramento dos tratamentos como adesão, efetividade e segurança no uso dos ITQs.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram recuperados 325 artigos durante a busca nas bases. Após a triagem inicial, remoção das duplicidades, e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão 133 artigos restaram para a leitura na íntegra (FIGURA 1). Boa parte dos estudos identificados não trouxeram informações adicionais acerca do tratamento, sendo escassa a publicação de informações que não sejam contempladas pelos *guidelines* internacionais.

FIGURA 1 – Fluxograma de seleção dos estudos.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Os documentos selecionados em sua maioria foram publicados a partir de 2020 e possuem origem americana (USA, Canadá, Argentina e Brasil) ou europeia (Reino Unido, Suíça, Alemanha e Itália).

Características dos estudos selecionados e os principais aspectos sobre cada um dos parâmetros de monitoramento (efetividade, segurança e adesão) abordados são apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1 – Características dos documentos selecionados.

Autor, ano	Objetivo do estudo	Parâmetros de monitoramento			Observações
		Efetividade	Segurança	Adesão	
MCCUE; LOHR; PICK, 2014.	Reunir os principais trabalhos acerca da adesão ao uso de antineoplásicos orais para o tratamento de neoplasias.	Não abordou.	Citou que RAM podem ser causas de não adesão.	Trouxe que a adesão mínima aos ITQs deve ser de 90% e que estratégias como educação, simplificação do esquema terapêutico, aconselhamento, lembretes, boa comunicação e programas de cuidado farmacêutico podem melhorar a adesão.	-
THOMPSON; KANTARJIAN; CORTES, 2015.	Revisar as recomendações atuais de manejo da LMC e discussão de questões em aberto na literatura.	Referiu-se a RHC e RCP em 3 meses, e RMM em 12 meses. Abordou alguns esquemas terapêuticos ideais para imatinibe, nilotinibe, dasatinibe e ponatinibe com base em estudos diversos.	Apontou as principais contraindicações, porém não abordou estratégias direcionadas ao manejo de RAM. Apontou que a dose de 600 mg/dia de imatinibe apresentou uma boa tolerabilidade em 82% dos pacientes.	Apresentou a adesão como principal causa de falha terapêutica e ressaltou a importância do monitoramento frequente. Discutiu que pacientes que esqueceram de utilizar 20% das doses tiveram uma menor chance de atingir a resposta ótima ao tratamento.	Outros trabalhos já atualizam alguns parâmetros de efetividade e definições de classificação laboratorial das fases da doença.
MOROTTI; FAVA; SAGLIO <i>et al.</i> , 2015.	Revisar os principais pontos acerca do acompanhamento/monitoramento da efetividade do tratamento.	Referiu-se a RHC e RCC em 3 meses e uma quantidade de 10% de BCR-ABL para RM precoce. Aos 6 meses, manutenção da RCC e 1% de BCR-ABL. Aos 12, < 0,1% de BCR-ABL (RMM). Mostrou divergências entre diretrizes para troca de ITQ. Para NCCN, se em 3 meses não for alcançado um número de cópias < 10%, deve-se trocar. Para ELN, é um sinal de alerta que deve ser monitorado por mais 3 meses antes da troca.	Não abordou.	Não abordou.	Os autores destacaram que metas que visem a RCC e o número de cópias de BCR-ABL de 1% são mais realistas e estão associadas a maiores probabilidades de aumento da sobrevida.
ROSTI <i>et al.</i> , 2016.	Discutir os principais pontos acerca dos benefícios e riscos dos diferentes ITQs e os aspectos primordiais nas tomadas de decisões relacionadas à escolha do ITQ.	Apontou as respostas esperadas (RHC, RCM, RCC, RCP, RM precoce, RMM, RMP) e trouxe os tempos preconizados para atingi-las. Discutiu ajustes de dose em detrimento à falha terapêutica.	Trouxe a toxicidade como um causador da não adesão.	Delineou as repercussões de uma baixa adesão para o prognóstico, remissão livre de eventos associados à doença, sobrevida e altos riscos de desenvolvimento de resistência à terapia.	Apresentou os esquemas terapêuticos sugeridos pelos principais estudos de pacientes em uso de ITQ.
HOCHHAUS <i>et al.</i> , 2017.	European Society for Medical Oncology – ESMO.	Considerou: BCR-ABL1 $\leq$ 10% ou Ph+ $\leq$ 35% aos 3 meses. BCR-ABL1 < 1% ou Ph+ 0 aos 6 meses. BCR-ABL1 $\leq$ 0.1% aos 12 meses.	Apontou que se alguma das respostas ideais for perdida, deve ser investigados problemas de adesão e/ou segurança.	Apontou que é desejada adesão > 90%.	-
KARAKULAK; HAZNEDAROG LU, 2019.	Elencar as estratégias de manejo no uso de ITQs mais utilizados.	Citou os parâmetros de acompanhamento da ELN, dando enfoque nos principais exames necessários (hemograma, análise citogenética, qRT-PCR, exame físico etc.)	Apenas citou algumas RAM mais comuns.	Citou a adesão como fator relevante para escolha do tratamento. Não discutiu outros aspectos relacionados.	Apresentou as conclusões dos principais estudos que avaliaram o uso de ITQs.
LEVEQUE <i>et al.</i> , 2020.	Tratar dos aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos do dasatinibe.	Não abordou.	Abordou os principais riscos associados ao uso do dasatinibe, porém não trouxe estratégias de manejo.	Reforçou que regimes terapêuticos simplificados estão associados a maior chance de adesão ao tratamento.	-
HAZNEDAROG LU; KUZU; ILHAN, 2020.	Elencar as principais recomendações da OMS para o manejo e monitoramento da LMC.	Citou os parâmetros de acompanhamento sugeridos pela OMS, dando enfoque nos principais exames necessários (hemograma, análise citogenética, qRT-PCR, exame físico etc.) e nos aspectos referentes às mutações.	Não abordou.	Citou a adesão como fator relevante para escolha do tratamento. Não discutiu outros aspectos relacionados.	-
HOCHHAUS <i>et al.</i> , 2020.	The European Leukemia Net – ELN.	Considerou: BCR-ABL1 $\leq$ 10% ou Ph+ $\leq$ 35% aos 3 meses. BCR-ABL1 < 1% ou Ph+ 0 aos 6 meses. BCR-ABL1 $\leq$ 0.1% aos 12 meses.	Apontou que se alguma das respostas ideais for perdida, deve ser investigados problemas de adesão e/ou segurança.	Apontou que é desejada adesão > 90%.	-

JAVIDI-SHARIFI; HOBBS, 2021.	Discutir sobre paradigmas acerca do manejo do uso de ITQs em Fase Crônica de LMC.	Tratou de estratégias acerca do uso de asciminibe como 1ª ou 2ª linha de tratamento visando uma maior chance de alcance da RMP e de interrupção da terapia.	Citou as principais RAM das diferentes gerações de ITQs apresentadas, porém não sugeriu manejo.	Não abordou.	-
TAN <i>et al.</i> , 2021.	Identificar estudos que avaliaram intervenções para melhorar a adesão e seu efeito na adesão à terapia e nos resultados clínicos de pacientes com LMC.	Não abordou.	Não abordou.	Considerou adesão mínima de 90% de acordo com medidas mensais (a partir de instrumentos como MPR%). Recomendou a aplicação dos 4Es (Educar, Encorajar, Empoderar e Executar) e a utilização de pelo menos dois métodos de aferição da adesão para um monitoramento adequado.	-
BRASIL, 2021.	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto	BCR-ABL1 $\leq$ 10% ou Ph+ $\leq$ 35% aos 3 meses. BCR-ABL1 $\leq$ 1% ou Ph+ 0 aos 6 meses. BCR-ABL1 $\leq$ 0.1% aos 12 meses.	O protocolo apresenta recomendações para o manejo das reações adversas. Apresenta também diferentes exemplos de interações que podem alterar os níveis plasmáticos dos ITQ.	O protocolo não fornece parâmetros específicos para a adesão. Apenas destaca que a posologia pode influenciar a adesão.	PCDT do Ministério da Saúde e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios no âmbito do SUS.
GARCIA-GUTIERREZ <i>et al.</i> , 2022.	Abordar pontos sobre a tomada de decisão na escolha dos diferentes ITQs e trazer informações relevantes para as tomadas de decisões em casos de resistência à primeira linha de tratamento.	Discutiu que nenhum dos ITQs de 2ª geração se mostram superiores ao imatinibe em termos de aumento da sobrevida ou remissão livre da doença. Todavia, os pacientes que fizeram uso dos ITQs de 2ª geração como 1ª linha alcançaram mais precocemente as RCC e RMM.	Tratou dos principais riscos associados aos ITQs de 1ª e 2ª geração em relação as RAM. Explorou como esses fatores, em conjunto com os escores de riscos, influenciam na escolha do tratamento.	Apresentou que uma adesão superior a 90% ao imatinibe esteve associada a maior probabilidade de alcançar a RMP em um período de 6 anos. Apontou os principais fatores que afetam adesão: RAM, educação do paciente em relação à doença, esquecimento, inconveniência dos esquemas terapêuticos, etc.	-
HUGHES; SHANMUGANA THAN, 2022.	Management of TKI-resistant chronic phase CML da American Society of Hematology – ASH	Apontou que para a maioria dos pacientes que atingiram e mantiveram uma RM ótima, o tratamento contínuo é preconizado. Pacientes que atingem e mantêm RMP ao longo de vários anos são considerados candidatos a remissão sem tratamento, embora exija ampla discussão e educação do paciente com uma revisão cuidadosa da elegibilidade.	As perspectivas de um bom controle da doença e os riscos de toxicidade com cada opção precisam ser cuidadosamente avaliados e gerenciados.	Recomenda monitorar a adesão como uma das prioridades.	Destacou que, nos casos em que a terapia tenha sido interrompida, o monitoramento frequente é essencial, bem como um alto grau de vigilância procurando por recaída molecular.
NCCN, 2022.	Diretrizes de prática clínica para leucemia mieloide crônica.	Considerou: BCR-ABL1 $\leq$ 10% aos 3 e 6 meses. BCR-ABL1 $<$ 1% aos 12 meses.	O manejo de efeitos adversos, como citopenias ou riscos cardiovasculares, é fundamental. Ajustes na terapia ou cuidados de suporte podem ser necessários.	Se qualquer uma das respostas ótimas for perdida, investigue problemas de adesão e/ou segurança. Adesão desejada é $>90\%$. Aponta o paciente como membro ativo nas decisões do tratamento.	O monitoramento regular dos níveis de transcrição do gene BCR-ABL1 é crucial para avaliar a resposta ao tratamento. A falha em atingir marcos moleculares específicos pode levar à necessidade de ajustes na terapia ou à realização de testes adicionais.
SENAPATI, 2023.	Identificar e discutir as condutas baseadas em senso comum em relação às baseadas em evidências sólidas.	Além de discutir as diretrizes do NCCN e da ELN, abordou estudos que reforçaram o benefício de esperar até os 3 meses para atingir $< 10\%$ de BCR-ABL. Apresentou pontos a serem levados em consideração na escolha de ITQs em diferentes idades.	Apontou as principais RAM e sistematizou a correlação com as doses utilizadas.	Trouxe a baixa adesão como grande contribuidor para as falhas terapêuticas.	-
CIFTCILER <i>et al.</i> , 2023.	Analisar as características dos pacientes para a descontinuação do tratamento com ITQ de 2ª geração, os fatores que preveem o sucesso, o monitoramento, e as consequências da interrupção.	Discutiu a possibilidade de descontinuação de ITQs de 2ª geração, além de novas tentativas mesmo após uma 1ª tentativa com resultado negativo.	Não abordou.	Não abordou.	-
ÖZDEMİR <i>et al.</i> , 2023.	Discutir as principais diferenças e similaridades entre os <i>guidelines</i> da NCCN e ELN.	Apontou as principais diferenças no acompanhamento da terapia e correlacionou com estudos recentes de grandes grupos.	Trouxe as principais contraindicações, porém não abordou estratégias direcionadas ao manejo de RAM.	Apenas informou que a adesão deve ser avaliada antes da troca de ITQ.	-

Legenda: Resposta Citogenética Completa (RCC); Resposta Citogenética Parcial (RCP); Resposta Hematológica Completa (RHC); Resposta Molecular (RM); Resposta Molecular Maior (RMM); Resposta Molecular Profunda (RMP); National Comprehensive Cancer Network (NCCN); European LeukemiaNet (ELN); Medication Possession Ratio (MPR); Reação Adversa a Medicamentos (RAM); Real-Time Quantitative Reverse Transcription (qRT-PCR); Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

A avaliação da efetividade considera a resposta esperada a cada período de tratamento. Por exemplo, preconiza-se o alcance de uma Resposta Citogenética Completa (RCC) aos 3 meses, seguida de um número de transcritos BCR-ABL detectados inferior a 10% aos 6 meses de tratamento e assim por diante. Após o primeiro ano de tratamento, se o paciente apresentar resposta ótima, seu acompanhamento pode ser realizado semestralmente.

Nos artigos e documentos analisados constatou-se uma homogeneidade acerca do monitoramento da efetividade da terapia. De modo geral, os trabalhos de revisão (Thompson; Kantarjian; Cortes, 2015; Morotti; Fava; Saglio et al., 2015), os guidelines internacionais (principalmente o ELN e o NCCN) e os estudos clínicos discutidos nas revisões (ÖZDEMİR et al., 2023) evidenciaram que o tempo para alcançar a Resposta Hematológica Completa (RHC) variam de 2 semanas a 1 mês e para RCC até 3 meses. Alguns pontos divergentes foram identificados em se tratando de Resposta Molecular (RM).

O *German CML IV Experience* (2017) *apud* Senapati e colaboradores (2023), evidenciou que pacientes que atingiram uma RM com menos de 10% de transcritos BCR-ABL detectados nos primeiros 3 meses de tratamento (RM precoce), apresentaram uma taxa de sobrevida média superior, quando comparados àqueles com mais de 10% de transcritos nesse mesmo período. Esse achado tem gerado debate entre os autores devido à falta de consenso na definição de falha ou situação de alerta em pacientes que não alcançam RM precoce, sendo estendida à RM Maior ou Profunda (RMM).

O cerne da discussão está no momento adequado para a troca do ITQ. A divergência se encontra no fato de que, para a sociedade norte-americana (NCCN), a RMM pode ser alcançada até o fim do quinto trimestre de tratamento, sem necessariamente implicar em falha ou resistência iminente, haja vista que quase 60% dos pacientes que alcançaram RM precoce obtiveram RMM até o 15º mês de terapia. Ou seja, esse *outcome* é interpretado apenas como comando de alerta para investigação de não adesão ou problemas de interações, por exemplo. Contrariamente, o ELN sugere a troca imediata do ITQ na ausência de RMM em 12 meses em detrimento à resistência secundária ao medicamento utilizado.

Segundo outros guidelines como a ESMO e o PCDT brasileiro um valor de cópias de BCR-ABL > 0,1% (desde que inferior a 1%, no caso da ESMO) não representa falha terapêutica per se; mas sim traz a necessidade de um monitoramento mais cauteloso, sem relação direta com uma resistência secundária à terapia. Ou seja, entende-se como uma possível particularidade farmacodinâmica intrínseca a um grupo de paciente que tardam em atingir a RMM antes dos 12 meses de tratamento, mas que, eventualmente, atingi-la-ão.

Assim, nos documentos selecionados observou-se uma concordância quase que absoluta em relação ao tempo médio para alcance das metas. Já em relação a alertas e/ou falhas terapêuticas, algumas organizações como a NCCN se mostraram menos conservadoras e mais flexíveis do que outras (ELN). Ainda a NCCN, diferentemente das demais diretrizes citadas, inclui o paciente como membro ativo nas decisões do tratamento. Essa premissa é interessante, do ponto de vista da persistência do tratamento, uma vez que o paciente passa a ser o protagonista da terapia.

Estudos como o de Richard, Glasser e Lussier (2017) mostraram que a participação ativa do paciente durante as decisões dos esquemas terapêuticos resulta em maior entendimento das orientações, o qual é necessário para o alcance das metas terapêuticas. Outros pesquisado-

res, como Jørgensen e Rendtorff (2018), discutiram as principais implicações da participação ativa do paciente nas tomadas de decisões relacionadas ao manejo da doença, incluindo desde os aspectos éticos em respeito à vontade do paciente, até o melhor entendimento da sua condição de saúde e do tratamento. Isso se justifica pelo impacto na adesão e consequentemente no sucesso terapêutico. Nesse sentido, na visão de Herledan e colaboradores (2023), o farmacêutico desempenha um papel importantíssimo na educação do paciente sobre a terapia, orientando adequadamente o uso, informando as possíveis RAM, instituindo estratégias de manejo adequadas quando necessárias, e esclarecendo as repercussões clínicas do tratamento.

Apesar da reconhecida importância, foi escasso o número de documentos recuperados que tratassem da adesão e todos os aspectos que devem ser considerados na avaliação e na proposição de estratégias para enfrentar os desafios. Assim, há uma lacuna da literatura que precisa ser sanada, haja vista que a não adesão é uma das principais causas de perda das respostas (Thompson; Kantarjian; Cortes, 2015), intimamente relacionada à resistência à terapia.

Estudos que discutiram esta temática apresentaram que estratégias para melhorar a adesão dos pacientes aos ITQs se baseavam em comunicação efetiva, dispositivos de lembrete e registro de tomadas, aconselhamento, simplificação do regime terapêutico, programas de acompanhamento farmacêutico, além de implementação de esquemas como o dos 4Es. Este último traduz a aplicação de 4 regras (educação, empoderamento, encorajamento e execução) para tornar o paciente mais consciente e autônomo na gestão do esquema terapêutico, por exemplo, discutir com ele sobre as orientações propostas, ao invés de apenas instruí-lo a tomar o medicamento (Mccue; Lohr; Pick, 2014; Tan et al., 2021).

Como já delineado, a adesão ao tratamento representa um ponto crítico no tratamento. Segundo a literatura, a baixa adesão implica diretamente na redução da sobrevida, da remissão livre da doença, na resistência e em chances diminuídas de alcançar uma resposta ótima nos próximos 5 anos de tratamento (Tosti et al., 2016; Tan. et al., 2021). Aspectos como horários de administração, necessidade de afastar as tomadas das refeições e número de tomadas diárias, os quais são diferentes entre os ITQ, precisam ser consideradas também na avaliação da adesão e na definição da melhor opção terapêutica.

Assim, é necessário considerar a natureza multifatorial da adesão e os aspectos relacionados: à doença, às condições socioeconômicas do paciente, ao acesso aos medicamentos e à qualidade dos serviços ofertados, à comunicação com a equipe de saúde e ao perfil de toxicidade do regime terapêutico (Hyvert et al., 2023).

No tratamento com ITQ, a adesão não pode ser mensurada de forma direta, (determinação laboratorial), mas sim de forma indireta (através de questionários, contagem de comprimidos, razão de retil de medicamentos [Medication Possession Ratio% ou MPR%], etc.). Ainda, dada a sua complexidade e relevância no sucesso da terapia, é aconselhável que a monitoramento da adesão ocorra por meio da combinação de dois ou mais métodos. Isso aumenta a acurácia na detecção de problemas, bem como auxilia o profissional na escolha da intervenção mais adequada. Algumas limitações dos métodos indiretos, como questionários, incluem omissão de informações por parte do paciente, reforçando a necessidade de um vínculo profissional-paciente efetivo para monitoramento adequado. A

contagem de comprimidos é uma forma prática e objetiva para avaliação da adesão, mas não traz informações acerca das causas de não adesão.

Mccue, Lohr e Pick, (2014) evidenciam a carência em estudos que tratem da estruturação de métodos direcionados à avaliação indireta da adesão em pacientes com LMC. Nesse sentido, o monitoramento do uso de ITQ pode estar aquém do necessário para esta condição clínica.

Revisões sistemáticas recentes, como a de Tan e colaboradores (2021), indicam o uso de instrumentos como, por exemplo, a MPR%. Entretanto seu uso apresenta entraves em países que não possuem sistemas que integram todas as informações de saúde dos pacientes, como o Brasil, pois é necessário verificar a quantidade de medicamentos dispensados em um dado período. Outra desvantagem desse instrumento é a baixa acurácia na detecção de desvios específicos, sendo mais propício para a avaliação da persistência do tratamento. Diferentes questionários podem auxiliar na identificação das causas mais prováveis de problemas na adesão, se são intencionais ou não, facilitando a definição da estratégia a ser adotada. Alguns exploram de forma mais completa os possíveis problemas, incluindo dificuldades e crenças, e por esse motivo são mais extensos, ao passo que outros são mais práticos (Bem; Neumann; Mengue, 2012).

Outros estudos, como o de Jabbour e colaboradores (2012), mostraram que a adesão tende a cair no decorrer do tempo de tratamento da LMC, reforçando a necessidade de monitoramento contínuo desse parâmetro. Esse mesmo trabalho destaca dados alarmantes do estudo ADAGIO: cerca de 71% dos pacientes que faziam uso de imatinibe tomavam menos comprimidos do que o prescrito, com um percentual de quase 15% que tomavam comprimidos a mais.

É preocupante, pensar que uma das causas da redução das chances em se alcançar respostas moleculares duradouras e consistentes (ou até mesmo de desenvolver resistência secundária à terapia) seja tão negligenciada na prática. Assim, é essencial a priorização desta temática, que os farmacêuticos no atendimento dos pacientes avaliem periodicamente a adesão e, a partir do cenário identificado proponham as medidas necessárias, sempre de forma individualizada. Entre as estratégias citadas na literatura destacam-se: a educação do paciente sobre a doença e seu tratamento; o aprazamento considerando os demais medicamentos em uso, facilitando o uso (menor número de tomadas diárias e em horários mais cômodos de acordo com a rotina de cada paciente); e o uso de lembretes diários e quadros que auxiliem os pacientes a não esquecerem dos horários das tomadas (Heiney et al., 2021; Jabbour et al., 2022).

Intimamente relacionada à adesão, a segurança no tratamento desempenha um papel crucial na persistência do uso dos medicamentos, principalmente nas fases iniciais de adaptação à terapia. O perfil de toxicidade de um medicamento é o fator que limita a segurança do uso, mas nesta situação clínica, muitas vezes os benefícios superam em muito os riscos. Felizmente, a terapia baseada em ITQ apresenta um bom perfil de segurança, sendo satisfatoriamente bem tolerados. As reações adversas a medicamentos RAM mais frequentes são, em boa parte, moderadas e manejáveis, como as gastrointestinais e cutâneas. Outras, como as hematológicas e as hepáticas, dependendo do grau podem exigir a suspensão temporária do tratamento, ajuste de dose ou troca de ITQ, além de medidas de

suporte. As medidas de controle da toxicidade também variam conforme a fase da doença (crônica, de transformação/acelerada ou crise blástica) (Brasil, 2021; García-Gutiérrez et al., 2022; NCCN, 2022).

Dos aspectos relativos à segurança dos tratamentos presentes nos documentos analisados, o principal ponto foi sobre as principais RAM, sem apontar os manejos. Sabendo-se que o aparecimento de RAM durante o uso de ITQ representa importante causa de desistência ou falhas nas tomadas, como destacado por Rosti e colaboradores (2016), a sua identificação precoce e manejo deve ser prioridade. Assim, é recomendado que a avaliação da segurança seja realizada mensalmente. Durante o atendimento, na identificação de sinais e sintomas (queixa) que podem ser associadas ao tratamento, os profissionais devem avaliar a relação causal e, por conseguinte, sempre que possível, orientar os manejos, a fim de reduzir as chances de desistência por intolerância às RAM.

Aspectos mais críticos de segurança, especialmente no uso prolongado ITQ e/ou de ITQ mais potentes (terceira geração) também já são conhecidos. A título de exemplo, cita-se os eventos cardiovasculares, cujos riscos devem ser precocemente identificados e manejados a fim de prevenir desfechos de maior gravidade (Barber; Mauro; Moslehi, 2017).

Interações potenciais foram abordadas apenas no PCDT brasileiro, fato que chamou a atenção, pois o metabolismo dos ITQs é pela mesma via que muitos outros fármacos comumente utilizados (BRASIL, 2021). O risco de interações deve ser avaliado, sempre que mudanças nos medicamentos prescritos forem realizadas. Na identificação de risco potencial, a equipe deve ser contatada. Como são metabolizados primariamente pela CYP3A4 deve-se evitar o uso concomitante com indutores (por ex. carbamazepina, dexametasona e erva de São João), e considerar aumento da dose se essa coadministração não puder ser evitada. Também é necessário cautela com inibidores da CYP3A4, como cetoconazol, claritromicina e toranja, pois podem aumentar os níveis plasmáticos de ITQs, e aumentar o risco de RAM (Brunton et al., 2019; Qiu et al., 2023).

Na ocorrência de interação, os níveis plasmáticos podem ser severamente aumentados ou diminuídos, o que tende a acarretar toxicidade (podendo comprometer a adesão) ou efetividade (podendo comprometer a resposta terapêutica e sobrevida do paciente). Assim, é um ponto que não pode ser negligenciado durante o acompanhamento destes tratamentos (Brasil, 2021; Zhao, 2022).

Sem sombra de dúvidas, o monitoramento destes tratamentos traz muitos benefícios para os pacientes que vivem com LMC, assim como, para toda a equipe e sistema de saúde envolvido. Possibilita auxiliar na identificação precoce de problemas de adesão, efetividade e segurança nos tratamentos, que possam comprometer as taxas de sobrevida e de remissão livre da doença. Além disso, mesmo os estudos mais recentes sobre a possibilidade de descontinuação de ITQs de segunda geração, no alcance sustentado de resposta ótima, destacam que o monitoramento frequente é essencial, bem como um alto grau de vigilância procurando por recaída molecular. Por fim pontuam a necessidade de ampla discussão e educação do paciente com uma revisão cuidadosa da elegibilidade (Hughes; Shanmuganathan, 2022; Ciftciler et al., 2023).

CONCLUSÕES

Constatou-se homogeneidade acerca do monitoramento da efetividade da terapia, especialmente em relação ao tempo médio para alcance das metas. Alguns pontos divergentes foram identificados na resposta molecular e do momento adequado para a troca do ITQ. Foi escasso o número de documentos recuperados que tratassem da adesão de forma aprofundada. Dos aspectos relativos à segurança, o principal ponto apontado foi sobre as principais reações adversas, sem apontar os manejos e os riscos de interações medicamentosas.

Assim, apesar dos avanços significativos com o advento das diferentes gerações de ITQ, melhorando consideravelmente a expectativa de vida, a sobrevida dos pacientes com LMC e sua qualidade de vida são dependentes dos bons resultados terapêuticos. Desta forma, as informações aqui apresentadas poderão dar subsídio aos profissionais para a execução de suas atividades, facilitando sua inserção como figura ativa no cuidado desses pacientes e alcance de melhores respostas terapêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARBER, MC; MAURO, MJ; MOSLEHI, J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia on TKI therapy. **Hematology, American Society Hematology Education Program**, v. 8, n. 1, p. 110-114, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6142546/pdf/bloodbook-2017-110.pdf>. Acesso em: 18 de nov. de 2024.
2. BEN, AJ; NEUMANN, CR; MENGUE, SS. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. **Revista De Saúde Pública**, v. 46, n. 2, p. 279-289, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102012005000013>. Acesso em: 18 de nov. de 2024.
3. BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas. **Leucemia mieloide crônica no adulto**. Portaria Conjunta Nº 4, de 1º de março de 2021. Disponível em: https://bvs.saude.gov.br/bvs/saudelegis/Saes/2021/poc0004_08_03_2021.html. Acesso em: 2 de jul. de 2023.
4. BRUNTON, LL; HILAL-DANDAN, R; KNOLLMANN, BC. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 13. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill/Artmed, 2019.
5. CIFTCILER, R; et al. A Systematic Review on Second Treatment-Free Remission (TFR) Attempt in Chronic Myeloid Leukemia (CML): Can it be Applied in Clinical Practice?. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, v. 23, n. 1, p. 8-14, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2022.09.004>. Acesso em: 16 de jul. de 2023.
6. CROSS, NCP; JAIN, P; CHEN, D; HEHLMANN, R; PFEIFER, H; LIAO, B; et al. European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, p. 1-18, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41375-023-02048-y>. Acesso em: 16 de out. de 2023.
7. DÜRR, P; HÖFINGER, M; MANG, T; OEBEL, S; SCHNÖGGL, G; POHL, S; et al. The randomized AMBORA trial: Impact of pharmacological/pharmaceutical care on medication safety and patient-reported outcomes during treatment with new oral anticancer agents. **Journal of Clinical Oncology**, v. 39, n. 18, p. 1983-1994, 2021. Disponível: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03088>. Acesso em: 24 de out. de 2023.

- 8.GARCÍA-GUTIÉRREZ, V; LEÓN, MV; GIMÉNEZ, GT; LÓPEZ-PAVÓN, L; CAÑADA-MARTÍNEZ, AJ. A clinician perspective on the treatment of chronic myeloid leukemia in the chronic phase. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 15, n. 1, p. 90, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01309-0>. Acesso em: 14 de jul. de 2023.
- 9.HAZNEDAROĞLU, İC; KUZU, İ; İLHAN, O. WHO 2016 definition of chronic myeloid leukemia and tyrosine kinase inhibitors. **Turkish Journal of Hematology**, v. 37, n. 1, p. 42, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0241>. Acesso em: 15 de jul. de 2023.
- 10.HEINEY, SP; VICKERS, L; BOUDREAUX, H; VANCE, L; BRYAN, B; ADEN, NS; CHUNG, D; BARKER, BE; SAMS, K; AUNG, SK; MOORE, C. Interventions to improve adherence to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a systematic review. **American Journal of Clinical Oncology**, v. 44, n. 6, p. 291-298, 2021. Disponível em: [10.1097/COC.0000000000000818](https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000818). Acesso em: 15 de nov. de 2023.
- 11.HEHLMANN, R. Chronic Myeloid Leukemia in 2020. **HemaSphere**, v. 4, n. 5, p. e468, 30 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000468>. Acesso em: 3 de jul. de 2023.
- 12.HERLEDAN, C; CERFON, MA; BAUDOUIN, A; CLEMENT, P; DELOMÈS, P; BÉGUÉ, D; et al. Impact of pharmaceutical care interventions on multidisciplinary care of older patients with cancer: A systematic review. **Journal of Geriatric Oncology**, p. 1-15, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2023.101450>. Acesso em: 26 de out. de 2023.
- 13.HOCHHAUS, A; SAUSSELE, S; ROSTI, G; CORTES, JE; CHEN, D; DEININGER, MW; et al. Buske. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 28, (suppl 4): iv41-iv51, 2017. Disponível em: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)42147-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42147-9/fulltext) Acesso em: 18 de nov. de 2024.
- 14.HOCHHAUS, A; BACCARANI, M; SILVER, RT; SCHIFFER, C; APPERLEY, JF; CERVANTES, F; et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, v. 34, n. 4, p. 966-984, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7214240/>. Acesso em: 21 de out. De 2023.
- 15.HÖGLUND, M; EL MAFTAH, M; ALBERT, MH; ANDERSSON, RC; BACK, F; BAKER, J; et al. Epidemiology of Chronic Myeloid Leukaemia. In: HÖGLUND, M; et al. **Hematologic Malignancies**. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 37-48. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-030-71913-5_3. Acesso em: 2 de jul. de 2023.
- 16.HUGHES TP, SHANMUGANATHAN N. Management of TKI-resistant chronic phase CML. **Hematology American Society Hematology Education Program**. v. 9; n. 1, p. 129-137, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36485117/>. Acesso em: 18 de nov. de 2024.
- 17.HYVERT, S; BELLI, S; LEFÈVRE, P; FERRAND, A; PERREAU, JB; CARLIER, F; BASTIDE, S; TACK, C. Association between health literacy and medication adherence in chronic diseases: a recent systematic review. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 45, n. 1, p. 38-51, 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-022-01470-z>. Acesso em: 13 de nov. de 2023.
- 18.INSTITUTO NACIONAL DO CANCER (INCA). Estimavas de câncer, 2020. Síntese dos comentários (Leucemias). Disponível em:

<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>. Acesso em: 14 de out. de 2023.

19.JABBOUR, EJ; CORTES, JE; DEININGER, MW; PREUDHOMME, C; REA, D; BARBUI, A; FORONI, L; HEHLMANN, R; LIAO, B; SAUSSELE, S; SHANMUGANATHAN, M; PFEIFER, H; KEARNS, P; LIAW, V; GIACOMO, F; SCHÜRRLE, C; CHEN, S; SCHOLZ, R; GABER, M; FORNARI, F; LE COUTRE, P; CLEMENT, P; STEER, CB; SAUSSELE, MB; GIACOMO, FA. Patient adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. **American journal of hematology**, v. 87, n. 7, p. 687-691, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajh.23180>. Acesso em: 29 de out. de 2023.

20.JABBOUR E, KANTARJIAN H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. **American Journal of Hematology**. v. 97, n. 9, p. 1236-1256, 2022. Disponível em: [doi:10.1002/ajh.26642](https://doi.org/10.1002/ajh.26642). Acesso em: 18 de nov. de 2024.

21.JAVIDI-SHARIFI, Nathalie; HOBBS, Gabriela. Future directions in chronic phase CML treatment. **Current hematologic malignancy reports**, p. 1-9, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11899-021-00658-w>. Acesso em: 15 de jul. de 2023.

22.JØRGENSEN, K; RENDTORFF, JD. Patient participation in mental health care—perspectives of healthcare professionals: an integrative review. **Scandinavian Journal of Caring Sciences**, v. 32, n. 2, p. 490-501, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2018.09.002>. Acesso em: 26 de out. de 2023.

23.KARAKULAK, EA; HAZNEDAROĞLU, İC. Current perspectives for the treatment of chronic myeloid leukemia. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 49, n. 1, p. 1-10, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3906/sag-1810-81>. Acesso em: 15 de jul. de 2023.

24.KHOURY, JD; SOLARY, E; ABLER, L; AL-HAMWI, H; ALKASSA, S; AMADOR-GARCÍA, CL; et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. **Leukemia**, v. 36, n. 7, p. 1703-1719, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>. Acesso em: 2 de jul. de 2023.

25.KUMAR, V; RAKSHIT, K; NANDA, S; PANDEY, P; RANI, L; PANDEY, S; YADAV, V; VERMA, SK; CHANDRA, S; SINGH, B; RAINA, D; CHAUHAN, A; MAJUMDAR, M; SINGH, B. Transport and metabolism of tyrosine kinase inhibitors associated with chronic myeloid leukemia therapy: a review. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 477, n. 4, p. 1261-1279, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11010-022-04376-6>. Acesso em: 13 de nov. de 2023.

26.LEVÊQUE, D; ZYSMAN, M; KORBICKA, J; PREUDHOMME, C; REA, D; BARBUI, A; FORONI, L; HEHLMANN, R; LIAO, B; SAUSSELE, S; SHANMUGANATHAN, M; PFEIFER, H; KEARNS, P; LIAW, V; GIACOMO, F; SCHÜRRLE, C; CHEN, S; SCHOLZ, R; GABER, M; FORNARI, F; LE COUTRE, P; CLEMENT, P; STEER, CB; SAUSSELE, MB. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dasatinib. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 59, p. 849-856, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00872-4>. Acesso em: 14 de jul. de 2023.

27.MARIN, D; BACCARANI, M; CORTES, JE; DEININGER, MW; KORBICKA, J; PREUDHOMME, C; REA, D; BARBUI, A; FORONI, L; HEHLMANN, R; LIAO, B; SAUSSELE, S; SHANMUGANATHAN, M; PFEIFER, H; KEARNS, P; LIAW, V; GIACOMO, F; SCHÜRRLE, C; CHEN, S; SCHOLZ, R; GABER, M; FORNARI, F; LE COUTRE, P; CLEMENT, P; STEER, CB; SA-

- USSELE, MB; GIACOMO, FA. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. **Journal of clinical oncology**, v. 28, n. 14, p. 2381, 2010.
- 28.MCCUE, DA; LOHR, LK; PICK, AM. Improving adherence to oral cancer therapy in clinical practice. Pharmacotherapy: **The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 34, n. 5, p. 481-494, 2014. Disponível em: 10.1002/phar.1399. Acesso em: 17 de jul. de 2023.
- 29.MINCIACCHI, VR; KUMAR, R; KRAUSE, DS. Chronic myeloid leukemia: a model disease of the past, present and future. **Cells**, v. 10, n. 1, p. 117, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells10010117>. Acesso em: 2 de jul. de 2023.
- 30.MOROTTI, A; FAVA, C; SAGLIO, G. Milestones and monitoring. **Current Hematologic Malignancy Reports**, v. 10, n. 2, p. 167-172, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11899-015-0258-1>. Acesso em: 14 de jul. de 2023.
- 31.MUGHAL, TI; RADICH, JP; DEININGER, MW; APPERLEY, JF; HUGHES, TP; HARRISON, CJ; GAMBACORTI-PASSERINI, C; SAGLIO, G; CORTES, J; DALEY, GQ. Chronic myeloid leukemia: reminiscences and dreams. **Haematologica**, v. 101, n. 5, p. 541, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5004358/>. Acesso em: 14 de out. de 2023.
- 32.NALLEY, C. Understanding Tolerance for Imatinib Nonadherence Among CML Patients. **Oncology Times**, v. 43, n. 13, p. 34, 5 jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.cot.0000765108.64168.ba>. Acesso em: 2 de jul. de 2023.
- 33.OSMAN, AEG; DEININGER, MW. Chronic Myeloid Leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions. **Blood Reviews**, v. 49, p. 1-14, set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100825>. Acesso em: 2 de jul. de 2023.
- 34.PARALIKAR, S. From gloom to glee with imatinib: The story of the drug that conquered chronic myeloid leukemia. **National Journal of Pharmacology and Therapeutics**, v. 1, n. 1, p. 22-25, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.4103/NJPT.NJPT_6_23. Acesso em: 3 de jul. de 2023.
- 35.PIN, AIC; BARREIRO, MP; SOTO, AF; CLAVO, SMFP; CAIÑA, SV; SILVA, MMC. The needs and medication experience of patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: A systematic review. **Farmacia Hospitalaria**, v. 47, n. 2, p. 110-119, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130634323000156>. Acesso em: 08 de ago. de 2023.
- 36.QIU, S; SHETH, V; YAN, C; LIU, J; CHACKO, BK; LI, H; CROSSMAN, DK; FORTMANN, SD; ARYAL, S; RENNHACK, A; GRANT, MB; WELNER, RS; PATERSON, AJ; WENDE, AR; DARLEY-USMAR, VM; LU, R; LOCASALE, JW; BHATIA, R. Metabolic adaptation to tyrosine kinase inhibition in leukemia stem cells. **Blood**, v. 142, n. 6, p. 574-588, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood.2022018196>. Acesso em: 15 de nov. de 2023.
- 37.RÉA, D; HUGHES, TP. Development of asciminib, a novel allosteric inhibitor of BCR-ABL1. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 171, p. 103580, mar. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103580>. Acesso em: 3 de jul. de 2023.
- 38.RICHARD, C; GLASER, E; LUSSIER, M-T. Communication and patient participation influencing patient recall of treatment discussions. **Health Expectations**, v. 20, n. 4, p. 760-770, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/hex.12515>. Acesso em: 26 de out. de 2023.
- 39.ROSTI, G; BACCARANI, M; CORTES, JE; DEININGER, MW; KORBICKA, J; PREUDHOMME,

- C; REA, D; BARBUI, A; FORONI, L; HEHLMANN, R; LIAO, B; SAUSSELE, S; SHANMUGANATHAN, M; PFEIFER, H; KEARNS, P; LIAW, V; GIACOMO, F; SCHÜRRLE, C; CHEN, S; SCHOLZ, R; GABER, M; FORNARI, F; LE COUTRE, P; CLEMENT, P; STEER, CB; SAUSSELE, MB. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: which, when, for whom?. 1. ?. **Nature reviews clinical oncology**, v. 14, n. 3, p. 141-154, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.139>. Acesso em: 14 de jul. de 2023.
- 40.RUIZ, BSJ; RAMOS, BS; HERNÁNDEZ, LRC; BLANCO, BPT; PÉREZ, JMSC; MARTÍNEZ, SAG; MARTÍNEZ, MMP; LÓPEZ, JPE; ZÚÑIGA, MTG. Pharmaceutical care and home delivery of medication to patients with chronic myeloid leukemia. **Farmacia hospitalaria**, v. 39, n. 1, p. 13-22, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.7399/fh.2015.39.1.7860>. Acesso em: 24 de out. de 2023.
- 41.SEER (Estados Unidos da América). National Cancer Institute. **Cancer Stat Facts: chronic myeloid leukemia (cml)**. 2023. Elaborado pelo Surveillance Research Program (SRP) da NCI's Division of Cancer Control and Population Sciences (DCCPS). Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmyle.html>. Acesso em: 2 de jul. de 2023.
- 42.SENAPATI, J; GOYAL, J; KHURANA, N; GARG, A; SAURAV, J; SACHDEVA, A; SACHDEVA, A; GARG, A; KHURANA, N; GOYAL, J. Management of chronic myeloid leukemia in 2023–common ground and common sense. **Blood cancer journal**, v. 13, n. 1, p. 58, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41408-023-00823-9>. Acesso em: 16 de out. de 2023.
- 43.SHIMAZU, Y; KIMURA, S; SHIRASHI, Y; NAKAMURA, Y; TACHIBANA, T; SHINJO, K; et al. The new generation tyrosine kinase inhibitor improves the survival of chronic myeloid leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation. **Hematological Oncology**, v. 40, n. 3, p. 442-456, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hon.3000>. Acesso em: 20 de jul. de 2023.
- 44.SOSSELA, FR; ZOPPAS, BCdeA; WEBER, LP. Leucemia Mieloide Crônica: aspectos clínicos, diagnóstico e principais alterações observadas no hemograma. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 2, p. 127-30, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.21877/2448-3877.201700543> . Acesso em: 06 de jul. de 2023.
- 45.SUNDER, S; SHARMA, UC.; POKHAREL, S. Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical 1.management. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 8, n. 1, p. 262, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01469-6>. Acesso em: 13 de nov. de 2023.
- 46.TAN, BK; WEE, GAH; TAY, CM; TAN, WL; ONG, SY; CHEW, DLW; CHEW, AFE; WONG, HPF; CHONG, CBF; TAN, TSK; LIAN, YC; TAN, DK; TAN, DSY; TAN, EBH; CHAN, MH; LAU, DK; LEONG, BC; LOH, ASL; LOH, YHL; WONG, CSA; TAY, HBK; TAN, WLH; ONG, SYH; CHEW, DLW; CHEW, AFE; WONG, HPF; CHONG, CBF; TAN, TSK; LIAN, YC; TAN, DKS. Monitoring and improving adherence to tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia: a systematic review. **Patient preference and adherence**, v. 15, p. 2563-2575, 2021. Disponível em: [10.2147/PPA.S269355](https://doi.org/10.2147/PPA.S269355). Acesso em: 16 de jul. de 2023.
- 47.THOMPSON, PA; KANTARJIAN, HM; CORTES, JE. Diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia in 2015. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2015. p. 1440-1454. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.08.010>. Acesso em: 14 de jul. de 2023

- 48.YILMAZ, U; BULAN, B; BELLI, Ç; EŞKAZAN, AE. Management of chronic myeloid leukemia in myeloid blastic phase with novel therapies: a systematic literature review. **Expert Review of Hematology**, v.15, n.5, p. 423-429, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17474086.2022.2076669>. Acesso em: 2 de jul. de 2023.
- 49.ZHAO, Q; WU, ZE; LI, B; LI, F. Recent advances in metabolism and toxicity of tyrosine kinase inhibitors. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 237, p. 108-256, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108256>. Acesso em: 13 de nov. de 2023.
- 50.HUGHES, TP; SHANMUGANATHAN, N. Management of TKI - resis tant chronic phase CML. **Hematology, American Society Hematololy Education Program**. v. 9, n. 1, p. 129-137, 2022. Disponível em: doi: 10.1182/hematology.2022000328. Acesso em: 18 de nov. de 2024.
- 51.REIS, JG; MARTINS, MdeFM; LOPES, MHBdeM. Indicativos de qualidade para artigos de Revisão Integrativa. Rio de Janeiro. [internet] 2015. Arca Repositório Institucional da Fiocruz. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/10952>. Acesso em 01 de nov. de 2024.
- 52.NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK – NCCN. Guidelines for patients - Clinical Practice Guidelines for Chronic myeloid leukaemia. August 2022. Disponível em: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/cml-patient.pdf>. Acesso em: 01 de ago de 2024.
- 53.ÖZDEMİR, ZN; KILIÇASLAN, NA; YILMAZ, M; EŞKAZAN, AE. Guidelines for the treatment of chronic myeloid leukemia from the NCCN and ELN: differences and similarities. **International Journal of Hematology**. v. 117, p. 3-15, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12185-022-03446-1>. Acesso em: 18 de nov. de 2024.