

Importância da Adesão e Monitorização Terapêutica de Imatinibe em Pacientes

Portadores de LMC: Revisão de Estudos

Perla Dorneles ¹, Raquel Denise Petry ²

1. Farmacêutica Residente em Onco-hematologia, Grupo Hospitalar Conceição,
Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil;
2. Farmacêutica do Hospital Fêmeina, Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre,
Rio Grande do Sul, Brasil.

Trabalho de Conclusão de Residência

Porto Alegre, Julho de 2013.

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is considered a clonal disorder of hematopoietic precursor cells, characterized by an excessive proliferation of myeloid series cells, associated with a specific cytogenetic abnormality known as "Philadelphia" chromosome (Ph). CML affects both sexes, with a slight predominance of male patients. It may occur in virtually all age groups, with a peak incidence between the fourth and sixth decades of life. A considerable number of patients have shown resistance to imatinib mesylate, the main drug for the treatment of CML. Factors related to this resistance are not fully understood, but among the most obvious is the low adherence to treatment. Through searching published data which show the failure to comply with imatinib mesylate, the present work reports information recently published in review studies, clinical trials and observational studies. The PUBMED database MEDLINE was used to search for papers published between 2009 and April 2013. Six articles published in the mentioned period and were in accordance with the theme of the articles were examined and considered. All studies reviewed indicate that adherence, as well as monitoring are fundamental to a successful imatinib mesylate treatment. When CML patients are considered nonadherent, they show a reduced clinical response. Indicators of poor adherence and effective strategies to improve continued adherence rates need further studies. The articles used in this study review show that several factors contribute to the therapeutic success of imatinib mesylate. A continuous evaluation of patients is an indispensable tool for the implementation of strategies that contribute to improve adherence of CML patients.

Key words: Adherence; Imatinib Mesylate; Treatment LMC; Philadelphia chromosome.

Resumo

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é considerada uma desordem clonal das células precursoras hematopoéticas, caracterizada pela proliferação excessiva de células da série mielóide, associada a uma alteração citogenética específica conhecida por cromossomo “Philadelphia” (Ph). A LMC acomete ambos os sexos, com leve predomínio de doentes do sexo masculino. Pode ocorrer praticamente em todas as faixas etárias, tendo um pico de incidência entre a quarta e a sexta década de vida. Um número considerável de pacientes tem mostrado resistência ao Mesilato de Imatinibe, principal medicamento para o tratamento da LMC. Os fatores relacionados a esta resistência não são totalmente esclarecidos, mas entre os mais evidentes estão à baixa aderência ao tratamento. Em busca de dados publicados que evidenciam falhas na adesão ao Mesilato de Imatinibe, o presente trabalho reporta informações publicadas recentemente em estudos de revisão, ensaios clínicos e estudos observacionais. A base de dados PUBMED MEDLINE foi utilizada na busca de trabalhos publicados entre os anos de 2009 e abril de 2013. Seis artigos publicados no período citado e que estavam de acordo com o tema da revisão foram examinados e considerados. Todos os trabalhos analisados indicam que a adesão, bem como a monitorização são fundamentais para que o tratamento com Mesilato de Imatinibe seja bem sucedido. Quando considerados não aderentes, pacientes portadores de LMC mostram uma resposta clínica reduzida. Indicadores de baixa aderência e estratégias eficazes para melhorar taxas de adesão continuada necessitam de mais estudos. Os artigos utilizados nesta revisão de estudos mostram que fatores diversos contribuem para o sucesso terapêutico do Mesilato de Imatinibe. Uma avaliação contínua dos pacientes é

uma ferramenta indispensável para a execução de estratégias que venham a contribuir para a melhora na aderência dos pacientes portadores de LMC.

Palavras-chave: Aderência; Mesilato de Imatinibe; Tratamento LMC; Cromossomo Philadelphia.

Introdução

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é considerada uma desordem clonal das células precursoras hematopoéticas, caracterizada pela proliferação excessiva de células da série mielóide, associada a uma alteração citogenética específica conhecida como cromossomo “Philadelphia” (Ph).¹ O cromossomo Philadelphia é resultado de uma translocação entre os cromossomos 9 e 22 (9q34 e 22q11) e resulta na ativação de um gene específico, conhecido como BCR-ABL.² Essa translocação cromossômica promove a fusão do gene BCR (*breakpoint cluster region*) presente no cromossomo 22, com o proto-oncogene ABL (*Abelson leukemia virus*), originalmente no cromossomo 9. O gene BCR-ABL codifica uma proteína com atividade tirosino quinase hiperativada que acelera o ciclo celular e com isso, afeta o reparo do DNA. A proteína BCR-ABL está presente em todos os pacientes com LMC, e sua atividade modificada é capaz de desencadear a liberação de efetores da proliferação celular e de inibidores de apoptose, sendo sua atividade responsável pela oncogênese inicial da LMC.³

A LMC representa aproximadamente 15% a 20% de todos os casos de leucemia. É considerada uma doença trifásica, uma vez que progride da fase crônica, onde a maioria dos casos é diagnosticada, para a fase acelerada onde a ocorrência de sintomas sistêmicos é mais comum e finalmente, para a fase blástica, onde a doença comporta-se como uma leucemia aguda. A doença acomete ambos os sexos, com leve predomínio de doentes do sexo masculino. Pode ocorrer praticamente em todas as faixas etárias, tendo um pico de incidência entre a quarta e a sexta década de vida.²

Em 2001, o Mesilato de Imatinibe (Glivec®, Novartis), um inibidor da tirosino quinase (ITK) foi aprovado para o tratamento de pacientes com LMC. Atualmente, é o fármaco

mais específico e efetivo na terapia da LMC, pois é capaz de desencadear uma resposta a nível hematológico, citogenético e molecular, permitindo que o paciente tenha uma qualidade aceitável de vida.¹ Atualmente já estão em uso inibidores da tirosino quinase utilizados como segunda linha de tratamento para LMC (Dasatinibe, Sprycel®, BMS) e Nilotinibe (Tasigna®, Novartis). Estes são introduzidos quando a terapia com Mesilato de Imatinibe não mostra uma resposta satisfatória, seja por resistência, intolerância ou toxicidade excessiva. No mesmo ano, o Sistema Único de Saúde incorporou o Mesilato de Imatinibe como quimioterápico para as diferentes fases da LMC. Segundo o Ministério da Saúde foram gastos, no Brasil, no ano de 2011 aproximadamente R\$ 192 milhões, uma vez que o Mesilato de Imatinibe é um medicamento de alto custo.⁴

Um número considerável de pacientes tem mostrado resistência ao Mesilato de Imatinibe. Os fatores relacionados a esta resistência não são totalmente esclarecidos, mas entre os mais evidentes estão a baixa aderência ao tratamento, seja por doses perdidas ou inadequadas. Associações com outros medicamentos bem como com alguns alimentos e o uso de terapias alternativas podem também estar relacionados a falhas no tratamento.¹

Em virtude do número crescente de dados publicados que evidenciam falhas na adesão ao Mesilato de Imatinibe, o presente trabalho busca reportar informações publicadas recentemente em estudos de revisão, ensaios clínicos e estudos observacionais.

Métodos

Estratégia de Busca

Para identificar estudos de interesse buscou-se, no período fevereiro a abril de 2013, artigos relacionados ao tema desta revisão. A base de dados utilizada foi a MEDLINE, através do sítio eletrônico PUBMED MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Os termos utilizados durante a busca foram: Resistência ao Imatinibe na LMC (*imatinib resistance cml*) e Imatinibe revisão (*imatinib review*). A busca foi direcionada a trabalhos publicados nos últimos dois anos, cujo texto estava inteiramente disponível no sítio eletrônico citado.

Resultados

Os artigos que serviram de base para esta revisão, mostram dados resultantes de artigos de revisão, ensaios clínicos e estudos observacionais, realizados em diferentes localidades e que envolveram grupos diferenciados de indivíduos portadores de LMC. As principais características de cada estudo estão descritas a seguir.

Um estudo observacional retrospectivo,⁵ publicado em fevereiro de 2013, mostra a análise de dados disponíveis no banco de dados do serviço de farmácia clínica hospitalar do Hospital da Província italiana de Pescara. Todos os dados utilizados foram analisados anonimamente, cada paciente foi identificado com um número. Os pacientes estavam cientes de que seus dados eram armazenados em um banco de dados específicos, mas não foram informados de que estes dados foram utilizados para fins de investigação. O objetivo deste estudo foi monitorar a adesão e a continuidade do uso de quimioterapia oral (persistência). Para tal, foi aplicado um

programa de orientação ao paciente, sugerindo um novo método para avaliar a aderência, uma vez que esta é um parâmetro de grande importância no sucesso do tratamento da LMC. O estudo incluiu três agentes quimioterápicos utilizados para casos de LMC: Imatinibe, Dasatinibe e Nilotinibe., e envolveu 91 pacientes para a análise de aderência e 66 pacientes para análise de persistência. Todos os pacientes incluídos no estudo estão na fase crônica da LMC. Os que estão em tratamento com Imatinibe estão na primeira linha de tratamento, enquanto os pacientes que utilizam Nilotinibe ou Dasatinibe já foram previamente tratados com Imatinibe, mostrando intolerância ou resistência ao mesmo.

Neste estudo, cada paciente em terapia com Imatinibe, Dasatinibe ou Nilotinibe foi matriculado em um banco de informações, durante o período de 01 de janeiro de 2009 a 31 de março de 2012. Dados referentes à prescrição e ao consumo de quimioterapia oral (dose diária definida, dose diária prescrita e dose diária recebida) foram registrados em uma base de dados construída especificamente para o acompanhamento de cuidados de cada paciente, chamada *PharmaDDSS*. Dose diária definida (DDD) pode ser assumida como a média de manutenção diária do medicamento utilizado, considerando sua principal indicação. Representa um importante indicador de consumo do medicamento, mas pode não estar presente. Dose diária recebida (DDR) pode ser definida como a dose realmente tomada pelo paciente, enquanto a dose diária prescrita (DDP) representa a intenção de tratamento. Alterações relacionadas a modificações na terapia medicamentosa também foram registradas, quando presentes.

A persistência ao tratamento foi calculada usando-se o total de dias de tratamento com o mesmo inibidor da tirosino quinase para cada portador de LMC em estudo. O programa *PharmaDDSS* utilizado para o cálculo da aderência também foi útil para o cálculo da persistência, que envolveu dados relacionados à dose administrada, data de dispensação e dose prescrita. Assim, a persistência foi calculada como o total de dias cobertos pela terapia com base na dose prescrita.

Os valores de adesão encontrados⁵ foram de 0,93 para Nilotinibe, 0,85 para Dasatinibe e 0,83 para Imatinibe com uma perda de aderência, de 7%, 15% e 17%, respectivamente. As taxas de persistência encontradas correspondem a 90% para Imatinibe (de um total de 42 pacientes), 83,3% para Nilotinibe (de um total de 12 pacientes) e 80% para Dasatinibe (de um total de 10 pacientes). Os resultados apresentados evidenciam a segurança dos medicamentos utilizados para o tratamento da LMC e indicam que os eventos adversos e efeitos colaterais não são tão graves a ponto de afetar a adesão à terapia oferecida. Além disso, a participação ativa do paciente no curso do tratamento contribui significativamente na aderência. Investigar a adesão é um meio de obter informações também relacionadas à posologia e eficácia do tratamento. Atualmente, demonstra-se que o benefício da terapia está estritamente relacionado com o dia-a-dia da administração terapêutica. O melhor perfil econômico do Imatinibe em comparação com Dasatinibe e Nilotinibe foi calculado como custo por dose diária recebida e sustenta a importância de se escolher Imatinibe como primeira opção de tratamento da LMC.

De acordo com um dos trabalhos⁶ utilizados nesta revisão, uma estratégia eficaz na obtenção de resultados positivos na terapia de pacientes com LMC, que utilizam

inibidores da tirosina quinase é o monitoramento contínuo de tal terapia. Ele permite uma intervenção terapêutica oportuna para pacientes com uma resposta subótima ou em falha terapêutica. A terapia bem sucedida com inibidores da tirosina quinase é conseguida pela maioria dos pacientes atendidos desde o diagnóstico de LMC. A monitorização da resposta hematológica, citogenética e molecular é de fundamental importância na avaliação da terapia. Uma minoria de pacientes irão desenvolver resistência e consequente intervenção terapêutica. Nestes casos, a análise de uma possível mutação no gene específico BCR-ABL é necessária, uma vez que mutações servem como marcadores para resistência. A perda de resposta molecular, na ausência de mutações, é problemática, pois pode estar relacionada com resistência biológica ou a não adesão ao tratamento.

Os primeiros pacientes tratados com Imatinibe como terapia de primeira linha para LMC foram inscritos no estudo IRIS, em 2000 e 2001. Depois de 8 anos de acompanhamento, 55% dos pacientes permaneceram com uso de Imatinibe e a maior parte destes, com uma ótima resposta.

O estudo australiano publicado em 2012 ⁶, monitorou uma pequena proporção de pacientes do estudo IRIS, desde o início da terapia. De acordo com dados deste estudo, houve surpresa ao detectar a perda de resposta molecular e um aumento de cerca de 10 vezes do gene BCR-ABL, depois de 8 anos de terapia com uma resposta ótima. Este não era um caso de resistência, mas sim de falta de adesão. O paciente em questão admitiu ter interrompido por 6 semanas o uso de Imatinibe, quando a recaída molecular foi reportada. Estudos como este têm demonstrado que a baixa adesão é a principal razão para a perda da resposta citogenética completa, para pacientes em

terapia de longo prazo. Um aumento na expressão do gene BCR-ABL pode ser um forte marcador de falta de aderência, especialmente na ausência de outros marcadores de resistência biológica, como alterações no sítio de ligação dos ITK.

A não adesão pode tornar-se mais frequente em pacientes que enfrentam um número maior de efeitos colaterais ocasionados pelos ITK, ao longo da terapia. A monitorização molecular é uma ferramenta válida na avaliação da aderência, pois um aumento na expressão do gene BCR-ABL pode ser um marcador de inibição de tirosino quinase e de adesão à terapia.

O artigo ⁷ publicado no ano de 2011, relata o acompanhamento de dois casos de LMC em pacientes pediátricos, com acompanhamento da expressão do gene específico BCR-ABL. Setenta e cinco por cento dos pacientes com LMC são diagnosticados na fase crônica da doença e a maior parte destes é adulta. O estudo citado objetivou monitorar o tratamento com Imatinibe em duas crianças portadoras de LMC e avaliar a expressão do gene BCR-ABL, a partir de sangue periférico, através do método *qRT-PCR* (reação em cadeia da polimerase em tempo real – quantitativo). Dois pacientes do sexo masculino com idades de 16 e 12 anos, tratados com Imatinibe foram monitorados pelo Departamento de Pediatria do Hospital de emergência do município de Targu Mures – Romênia, durante um período de dezoito e seis meses, respectivamente. O acompanhamento ocorreu entre 2009 – 2010, por meio avaliação clínica de rotina, testes laboratoriais, esfregaço de sangue periférico, aspirado de medula óssea com determinação citogenética da translocação cromossômica t (9; 22) (q34; q11) e nível de expressão BCR-ABL.

O caso nº 1⁷ reporta dados referentes ao paciente de 16 anos. Para confirmação do diagnóstico foram realizados exames físico, laboratoriais e de imagem. A pesquisa citogenética com material extraído de medula óssea revelou presença de 33% de células Ph+, enquanto a análise de biologia molecular realizada em sangue periférico mostrou a expressão de 140% do gene BCR-ABL, em comparação com o gene ABL controle. De acordo com os resultados apresentados, o paciente foi diagnosticado como portador de LMC, em fase crônica. O tratamento inicial incluiu Hidroxiuréia e medidas de suporte, seguido pela introdução da terapia com Mesilato de Imatinibe, na dose de 400 mg/dia. Resposta hematológica e citogenética foram alcançadas parcialmente após três meses de tratamento, enquanto a resposta molecular maior foi mostrada com 12 meses de terapia. Até a conclusão do estudo, o paciente manteve a dose diária inicial de Mesilato de Imatinibe, com uma excelente adesão à terapia e manutenção das principais respostas moleculares.

O caso 2⁷ refere-se ao paciente de 12 anos de idade, acompanhado durante seis meses. Para fins diagnósticos, o menino foi submetido a exames físico, laboratoriais e de imagem. A análise molecular de sangue periférico realizada pelo método *qRT-PCR* mostrou a expressão de 100% de expressão do gene BCR-ABL. Após ser diagnosticado como portador de LMC, o referido paciente foi tratado com Hidroxiuréia, sem apresentar qualquer resposta clínica ou laboratorial. Transcorrido cerca de um mês do diagnóstico, foram administradas 400 mg/dia de Mesilato de Imatinibe. Esta dose foi continuada por aproximadamente trinta dias, período no qual surgiram graves efeitos adversos hematológicos, havendo necessidade de interrupção por duas semanas da administração do medicamento. Uma dose menor, de 200 mg/dia foi reintroduzida e administrada por sete semanas, seguido de um aumento gradual até que a dose de

400 mg/dia fosse novamente atingida. Transcorridos três meses de uso de dose padrão (400 mg/dia), o paciente apresentou um aumento significativo da expressão do gene BCR-ABL, que passou de 7,03% apresentado em análise anterior para 23%. Houve recaída hematológica, seis meses após o diagnóstico. A causa de resposta desfavorável ao tratamento proposto foi revelada depois de repetidas anamneses e envolvia cuidado parental inadequado e conseqüente falta de adesão ao uso de Mesilato de Imatinibe.

O paciente do caso nº 2 apresentou importante toxicidade hematológica ao Mesilato de Imatinibe, conseguindo apenas uma pequena resposta hematológica, não acompanhada de resposta molecular. Uma das causas do insucesso do tratamento foi a não aderência à terapia. Falhas terapêuticas e respostas subótimas aparecem em cerca de 20-30% dos pacientes e requerem verificação adequada, investigações de possíveis mutações e, em alguns casos, elevação da dose de Mesilato de Imatinibe para até 800 mg/dia.

A adesão à terapia na LMC pode ser avaliada por auto-relato, contagem de comprimidos, monitorização de níveis plasmáticos do medicamento e por sistemas microeletrônicos (MEMS). O não cumprimento adequado da terapia pode ser não intencional (esquecimento, prescrição incorreta, etc) ou intencional (medo de efeitos colaterais, presença de outra doença, viagem, etc). No paciente descrito no caso nº 2, a causa da não aderência foi negligência dos pais e medo dos efeitos colaterais.

Estudos recentes têm demonstrado que a falta de aderência ao Imatinibe é frequente e tem um significativo impacto sobre o grau de resposta à terapia obtida pelo paciente. Um estudo ⁸ publicado em 2011, procurou identificar a aderência e o nível de

expressão do transportador molecular *hOCT1* (transportador humano de cátion orgânico 1), no alcance da resposta molecular maior (RMM). Apresenta dados de acompanhamento, onde se pesquisou a relação entre a adesão ao Imatinibe e as probabilidades de perda de resposta citogenética completa (RCC) e de resposta insuficiente, em pacientes que recebem terapia de longo prazo. O estudo envolveu 87 pacientes portadores de LMC, fase crônica, que recebiam 400 mg/dia de Imatinibe como primeira linha de terapia e que, em média, utilizavam tal terapia há 59,7 meses. Os pacientes foram acompanhados durante três meses e monitorados posteriormente por aproximadamente 19 meses em média. A adesão foi medida entre abril de 2008 e fevereiro de 2009. Os níveis de aderência foram monitorados através de um sistema de monitoramento eletrônico que, resumidamente, trata-se de um dispositivo acoplado na tampa de um frasco de medicação, o qual registra automaticamente cada vez que o frasco é aberto. Sistemas de monitoramento eletrônico são considerados “padrão ouro” para medir aderência.

Os resultados apresentados ⁸ mostram uma taxa média de adesão de 97,6%. Em 23 pacientes (26,4%), a adesão foi menor ou igual a 90% e em 18 pacientes (20,7%) inferior ou igual a 85%. Durante o monitoramento, sete pacientes (8%) perderam a resposta citogenética completa (RCC), sendo que em seis deste pacientes houve presença de mais de 35% de Ph+, antes que uma terapia alternativa fosse iniciada. Doze pacientes (13,8%) descontinuaram o tratamento com Imatinibe, sete destes por apresentarem perda da RCC e em cinco devido a efeitos secundários. Foram realizadas análises para identificar fatores associados com a perda da resposta citogenética completa e com a sobrevida livre de eventos. Os 18 pacientes com taxa de adesão menor ou igual a 85% apresentaram uma probabilidade maior de perda de RCC.

Nenhum dos pacientes com taxa de adesão maior que 95% mostraram perda da resposta citogenética completa. Os pacientes que estavam em resposta molecular maior no início do estudo, tinham uma probabilidade significativamente menor de perder sua RCC até o fim do acompanhamento. A análise identificou que a taxa de aderência igual ou inferior a 85% e o não alcance da resposta molecular maior foram considerados como fatores independentes para a perda da resposta citogenética completa. Pacientes que atingem uma resposta molecular maior são menos propensos a perder a resposta citogenética completa e a obtenção desta última é dependente da aderência a terapia com Imatinibe e, em menor grau, a fatores biológicos intrínsecos não claramente definidos, como a expressão do *hOTC1*. Os dados levantados indicam que a baixa adesão à terapia com Imatinibe é o fator mais importante na falha da resposta citogenética, sendo de extrema importância que profissionais de saúde envolvidos no tratamento de LMC reconheçam o problema e possam trabalhar questões para a melhora da adesão nestes pacientes.

Um estudo japonês ⁹ publicado no ano de 2011, apresenta dados referentes à monitorização terapêutica do uso de Imatinibe em pacientes portadores de LMC – fase crônica. Apesar da eficácia demonstrada, quase 20% dos pacientes tratados com Imatinibe não conseguem atingir a resposta citogenética completa, que é o principal objetivo da terapia e está associada à sobrevivência prolongada. Além disso, alguns pacientes desenvolvem efeitos colaterais intoleráveis ou mostram-se resistentes à terapia ao longo do tempo.

Dentre os fatores que podem estar associados a uma resposta sub-ótima ao tratamento com Imatinibe ou falha na terapia, estão fatores biológicos, como a

presença de mutações no gene BCR-ABL, prévias ou de surgimento posterior ao início da terapia ou mutações de transportadores moleculares envolvidos na captação intracelular do medicamento. Características clínicas, tais como o estado do paciente ou grau de risco estabelecido, bem como fatores farmacocinéticos e resultantes da adesão também estão associados a uma resposta sub-ótima ou de falha da terapia.

De acordo com dados deste estudo, existe uma variação inter-individual na concentração plasmática do Imatinibe e esta é influenciada por fatores genéticos, ambientais, de aderência, co-morbidades e interações medicamentosas. Neste sentido, há constantemente a necessidade de monitorização terapêutica fornecida aos pacientes portadores de LMC que fazem uso da referida terapia.

Discussão

Mesilato de imatinibe tornou-se a primeira opção terapêutica para a fase crônica da LMC, sendo a dose preconizada 400 mg/dia, por via oral. A ação da terapia é avaliada pela resposta hematológica completa (RHC), que constitui o desaparecimento dos sintomas, da esplenomegalia e a normalização do hemograma; resposta citogenética, que é graduada conforme a porcentagem de células Ph-positivas residuais na medula óssea e resposta molecular, que quantifica o número de transcritos, por reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa em tempo real quantitativa (*Rq-PCR*). Considera-se remissão molecular maior (RMM) a diminuição dos transcritos em três escalas logarítmicas.¹⁰

Falhas na aderência ao tratamento com Mesilato de Imatinibe têm sido frequentemente relatadas. Aderência pode ser conceituada como a medida em que

uma pessoa corresponde às recomendações acordadas por um prestador de saúde.¹¹ Quando considerados não aderentes, pacientes portadores de LMC mostram uma resposta clínica reduzida. A resposta sub-ótima ao Mesilato de Imatinibe é um desafio da LMC, já que diante dela são possíveis diferentes condutas, como um aumento da dose recomendada ou a troca por um inibidor da tirosino quinase de 2ª geração, como o Dasatinibe ou Nilotinibe.

Indicadores de baixa aderência e estratégias eficazes para melhorar taxas de adesão continuada necessitam de mais estudos. Os artigos utilizados nesta revisão de estudos mostram que fatores diversos contribuem para o sucesso terapêutico do Mesilato de Imatinibe. O conhecimento do perfil dos pacientes, bem como de suas condições prévias ao tratamento são pontos determinantes e devem ser conhecidos por profissionais de saúde envolvidos no tratamento dos pacientes. O profissional farmacêutico enquanto responsável por executar práticas de atenção farmacêutica é fundamental na contribuição para a aderência à terapia proposta a pacientes portadores de LMC. Assim como médicos e enfermeiros, o farmacêutico tem a função de fornecer informações relacionadas aos medicamentos utilizados pelo paciente, cooperando para o sucesso da resposta terapêutica. Uma avaliação contínua dos pacientes é uma ferramenta indispensável para a execução de estratégias que venham a contribuir para a melhora na aderência de inibidores da tirosino quinase.

Referências

1. Moreira RB, Boechat L. Proposta de Acompanhamento Farmacoterapêutico em Leucemia Mielóide Crônica: Modelo de Abordagem Metodológica. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2009; 55(4):375-378.
2. Capra MZ. Leucemia Mielóide Crônica. In: Guimarães JL, Rosa DD. Rotinas em Oncologia. Porto Alegre: Artmed; 2008. 697-700.
3. Bortolheiro TC, Chiattonne, CS. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. *Revista Brasileira de Hematologia* 2008; 30(supl.1): 3-7.
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Perguntas frequentes sobre a distribuição do Glivec® e do tratamento da leucemia mielóide crônica e do tumor de estroma gastrointestinal no âmbito do SUS.
5. Santoleri F, Sorice P, Lasala R, Rizzo RC, Costantini A. Patient Adherence and Persistence with Imatinib, Nilotinib, Dasatinib in Clinical Practice. *PLOS ONE* 2013; 8(2).
6. Branford, S. Monitoring after Successful Therapy for Chronic Myeloid Leukemia. *Hematology Am Soc Hemato.* 2012:105-110.
7. Horváth A, Baghiu MD, Pap Z, Bănescu C, Mărginean CO, *et al.* Follow-up of Childhood Chronic Myelogenous Leukemia with Monitoring the BCR-ABL Fusion Gene Expression in Peripheral Blood. *Rom J Morphol Embryol* 2011; 52(3): 907-913.

8. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, *et al.* Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood* 2011; 117(14): 3733-3736.
9. Takahashi N, Miura M. Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia Patients in the Chronic Phase. *Pharmacology* 2011; 87: 241-248.
10. Chauffaille MLLF. Leucemia mieloide crônica: tratamento baseado em evidências. *Diagn Tratamento*. 2009; 14(2):62-65.
11. In World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003. ISBN 92 4 154599 2.