

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Dulce Helena Nunes Couto

**Avaliação da resposta terapêutica ao imatinibe no tratamento da Leucemia Mieloide
Crônica no Instituto Nacional de Câncer**

Rio de Janeiro

2021

Dulce Helena Nunes Couto

**Avaliação da resposta terapêutica ao imatinibe no tratamento da Leucemia Mieloide
Crônica no Instituto Nacional de Câncer**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências. Área de Concentração: Toxicologia Ambiental.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Rosane Vianna-Jorge.

Rio de Janeiro

2021

Título do trabalho em inglês: Evaluation of therapeutic response to imatinib in the treatment of Chronic Myeloid Leukemia at the National Cancer Institute.

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

C871a Couto, Dulce Helena Nunes.
Avaliação da resposta terapêutica ao imatinibe no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica no Instituto Nacional de Câncer / Dulce Helena Nunes Couto. — 2021.
88 f. : il. color. ; mapas ; tab.

Orientadora: Rosane Vianna-Jorge.
Tese (doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2021.

1. Leucemia Mielogênica Crônica BCR-ABL Positiva. 2. Proteínas Tirosina Quinases. 3. Cooperação do Paciente. 4. Sobrevida. 5. Inibidores da Tirosina Quinase. 6. Manejo da LMC. I. Título.

CDD – 23.ed. – 616.99419

Dulce Helena Nunes Couto

**Avaliação da resposta terapêutica ao imatinibe no tratamento da Leucemia Mieloide
Crônica no Instituto Nacional de Câncer**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências. Área de Concentração: Toxicologia Ambiental.

Aprovada em: 31 de agosto de 2021.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Gelcio Luiz Quintella Mendes
Instituto Nacional de Câncer

Prof. Dr. Marco Antonio Mota da Silva
Centro Universitário Estadual da Zona Oeste

Prof.^a Dr.^a Rita de Cássia Elias Estrela Marins
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof. Dr. Francisco José Roma Paumgartten
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dr.^a Rosane Vianna-Jorge (Orientadora)
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2021

Aos meus amores Gio, Felipe e Thiago.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo, absolutamente tudo em minha vida.

Aos meus pais e irmãos, a quem devo tudo o que sou.

Ao Gio, meu amor, meu porto seguro, por todo cuidado comigo e com nossa família.

Aos meus filhos, Felipe e Thiago, dádivas de Deus, pela inspiração diária.

Aos meus sobrinhos tão maravilhosos e seus filhos ainda mais lindos.

Aos meus cunhados, por completarem minha família.

A Maria Helena, que cuida de nós como filhos.

A minha querida orientadora, prof.^a dra. Rosane Vianna Jorge, por todo seu talento, competência e amizade e por “me dar asas”, mais uma vez.

A querida prof.^a dra. Vanessa Índio, por sua amizade e contribuição neste trabalho.

Aos membros da banca examinadora, pela avaliação e contribuições nesta tese.

A minha “fiel escudeira”, querida Lílian dos Santos, por sua amizade e dedicação.

A farmacêutica Andrea Tofani pela parceria de tantos anos, por sua amizade e por todo apoio enquanto minha chefe.

A farmacêutica Marcelle Jacomelli, substituta na chefia da Farmácia, por sua amizade e zelo, em minha ausência.

A cada um da equipe de Farmácia do INCA que me apoiou, incentivou e me inspirou.

Aos hematologistas pioneiros no tratamento da LMC no INCA dra. Jane Dobbin e dr. Arthur Moellmann, pela competência, pelo apoio e incentivo profissional.

A hematologista dra. Ingrid Louise pela dedicação aos pacientes, apoio e parceria na assistência.

A dra. Ilana Zalcberg e dra. Simone dos Santos pela gentileza no acesso ao Banco de Dados do Laboratório de Biologia Molecular.

Aos meus amigos, sempre presentes, mesmo à distância.

Aos meus irmãos em Cristo, em especial aos da Comunidade Católica Olhar Misericordioso por tanto amor e fortaleza.

Enfim, a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Ainda que eu falasse todas as línguas, as dos homens e as dos anjos, mas não tivesse amor, seria como o bronze que soa ou como címbalo que retine.

Ainda que eu tivesse o dom da profecia e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, se tivesse toda a fé, a ponto de remover montanhas, mas não tivesse amor, nada seria.

Primeira carta de São Paulo aos Coríntios; capítulo 13

RESUMO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença de célula-tronco hematopoiética, caracterizada por anormalidade cromossômica, que resulta em proliferação de células progenitoras mieloides malignas. O tratamento da LMC foi revolucionado pelo uso de fármacos inibidores da enzima tirosina-quinase (ITQ), dentre eles o imatinibe (IMA), capaz de interromper o fenótipo maligno da doença, com melhora significativa da sobrevida livre de progressão e sobrevida global. O monitoramento da resposta terapêutica norteia a conduta médica e determina a manutenção ou substituição do ITQ, ou transplante alogênico de células tronco-hematopoiéticas. Este estudo observacional retrospectivo caracterizou o tratamento de 323 pacientes com diagnóstico de LMC, idade ≥ 18 anos, em tratamento com imatinibe no período de 2000 a 2018 no Instituto Nacional de Câncer. Observou-se predomínio do sexo masculino e do diagnóstico na fase crônica da LMC, com mediana de idade de 49,5 (IC95%: 47,6-51,1) e proporção decrescente entre os níveis de escolaridade básica, intermediária e superior. A adesão ao tratamento medida pelo índice de posse, ou *Medication Possession Ratio* (MPR) $> 95\%$ no primeiro ano de tratamento com IMA foi de 73,8%. Ao longo de todo o tratamento, 70,3% dos pacientes foram tratados apenas com IMA em primeira linha de tratamento e 29,7% em segunda linha com dasatinibe ou nilotinibe. Quanto a resposta terapêutica, 78,4% tiveram resposta ótima aos 3 meses e 45,7% aos 12 meses. Dentre os pacientes que alcançaram resposta ótima aos 3 meses, 62,9 % mantiveram resposta ótima aos 12 meses. Dentre os que não alcançaram resposta ótima aos 3 meses e foram avaliados aos 12 meses, 93,2% seguiram sem alcance. A análise multivariada por regressão logística demonstrou que MPR $> 95\%$ e maior escolaridade foram preditores da resposta aos 3 e aos 12 meses nos pacientes diagnosticados na fase crônica da LMC. Com relação aos eventos de sobrevida, a Sobrevida Livre de Eventos (SLE) foi de 48,0% (IC95% 42,1% - 53,9%) enquanto a Sobrevida Global (SG) foi de 76,0% (IC95%: 70,1% - 81,9%) para os pacientes em fase crônica aos 10 anos. A ausência de resposta ótima aos 12 meses e a falha de adesão (MPR $\leq 95\%$) foram fatores prognósticos para pior SLE, enquanto idade > 60 anos e a ausência de resposta ótima aos 12 meses foram os únicos fatores prognósticos para pior SG. Os resultados deste estudo indicam a necessidade de acompanhamento multidisciplinar dos pacientes no primeiro ano de tratamento para promoção da adesão, fator prognóstico no alcance da resposta ótima aos doze meses e consequentemente melhor SLE e SG.

Palavras-chave: Leucemia mieloide crônica, inibidores da tirosina quinase, adesão do paciente, manejo da LMC, sobrevivência.

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia (CML) is a hematopoietic stem cell disease characterized by a chromosomal abnormality that results in proliferation of malignant myeloid progenitor cells. The treatment of CML was revolutionized by the use of drugs that inhibit the enzyme tyrosine kinase (TKI), including imatinib (IMA), capable of interrupting the malignant phenotype of the disease, with significant improvement in progression-free survival and overall survival. The monitoring of the therapeutic response guides the medical conduct and determines the maintenance or replacement of the TKI, or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. This retrospective observational study was based on a cohort of 323 patients diagnosed with CML, aged ≥ 18 years, under treatment with imatinib from 2000 to 2018 at the National Cancer Institute. The median age in the cohort was 49.5 (95%CI: 47.6 - 51.1), and most patients were in the chronic phase of CML. There was a slight predominance of males, and a decreasing proportion of basic, intermediate and higher levels of education. Most patients (70.3%) were treated with only IMA throughout their follow-up, whereas 29.7% received either in dasatinib or nilotinib as second-line treatment. Treatment adherence measured by Medication Possession Ratio (MPR) $> 95\%$ in the first year of treatment with IMA was 73.8%. As for the therapeutic response 78.4% had an optimal response at 3 months and 45.7% at 12 months. Among patients who achieved an optimal response at 3 months, 62.9% maintained an optimal response at 12 months. Among those who failed to reach an optimal response at 3 months, 93.2% continued failing at 12 months. Multivariate logistic regression analysis showed that MPR $> 95\%$ and higher education were predictors of optimal response at 3 or 12 months in patients diagnosed in the chronic phase of CML. Regarding survival outcomes at 10 years of follow-up, the Event-Free Survival (EFS) was 48.0% (95%CI 42.1% - 53.9%) and the Overall Survival (OS) was 76.0% (95%CI: 70.1% - 81.9%) for patients in the chronic phase, EFS was equal and OS was. Lack of optimal response at 12 months and poor adherence (MPR $\leq 95\%$) were the prognostic factors for worse SLE, whereas age > 60 years and lack of optimal response at 12 months were the only prognostic factors for worse OS. The results of this study indicate the need for multidisciplinary follow-up of patients in the first year of treatment to promote adherence, a prognostic factor in achieving an optimal response at twelve months and, consequently, better SLE and OS.

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia, tyrosine kinase inhibitors, patient adherence, CML management, survival.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Cariótipo [46XY, t (9;22) (q34;q11)] de um paciente com LMC Ph-positivo	16
Figura 2: Diagrama esquemático da translocação que resulta no cromossomo <i>Philadelphia</i> ..	17
Figura 3: Produção do gene BCR-ABL.....	18
Figura 4: Curva de Sobrevida Livre de Eventos no tratamento de primeira linha da Leucemia Mieloide Crônica em relação ao alcance da resposta terapêutica ótima em 12 meses.....	56
Figura 5: Curva de Sobrevida Global no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica em relação ao alcance da resposta terapêutica ótima em 12 meses.	56
Figura 6: Curva de Sobrevida Livre de Eventos no tratamento de primeira linha da Leucemia Mieloide Crônica em relação a idade.	57
Figura 7: Curva de Sobrevida Global no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica em relação a idade.....	57
Figura 8: Curva de Sobrevida Livre de Eventos no tratamento de primeira linha da Leucemia Mieloide Crônica em relação ao <i>Medication Possession Ratio</i> (MPR).	58
Figura 9: Curva de Sobrevida Global no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica em relação a fase da doença ao diagnóstico.....	58
Quadro 1: Definição de Fase Crônica, Fase Acelerada e Crise Blástica conforme European Leukemia Net (ELN) 2006, 2009 e Organização Mundial da Saúde (OMS).....	21
Quadro 2: Definição de resposta hematológica e citogenética conforme European Leukemia Net (ELN) 2006 e 2009.	22
Quadro 3: Definição de resposta molecular conforme European Leukemia Net (ELN) 2013.	23
Quadro 4: Definição de resposta na utilização de qualquer ITQ em primeira linha.	24
Quadro 5: Definição de resposta para segunda linha de tratamento em caso de falha ao imatinibe.	25
Quadro 6: Variáveis do Banco de Dados.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características sociodemográficas e clínicas ao diagnóstico e variáveis do tratamento	52
Tabela 2: Distribuição de características sociodemográficas, clínicas e de tratamento e ocorrência de resposta ótima ao imatinibe aos 3 ou 12 meses	54
Tabela 3: Modelos de regressão logística para resposta ótima ao imatinibe aos 3 e aos 12 meses.	55
Tabela 4: Modelos multivariados de Cox para análise sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (SG) em dez anos na coorte de LMC	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABL	Abelson Leucemia Vírus
ACA	Alterações Cromossômicas Adicionais
ADAGIO	Adherence assessment with Glivec: Indicators and Outcomes
BCR	Breakpoint Cluster Region
CB	Crise Blástica
ELN	European Leukemia Net
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
FDA	Food and Drug Administration
FC	Fase crônica
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
HR	Hazard Ratio
ITQ	Inibidor da Enzima Tirosina- Quinase
IRIS	International Randomized Study of Interferon and STI-571
LMC	Leucemia Mieloide Crônica
MEMS	Microeletronic Monitoring Systems
MPR	Medication Possession Ratio
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PDGFR	Platelet Derived Growth Fator
Ph	Cromossomo Philadelphia
RHC	Remissão Hematológica Completa
RCgC	Remissão Citogenética Completa
RCgP	Remissão Citogenética Parcial
RCgMenor	Remissão Citogenética Menor
RCgMínima	Remissão Citogenética Mínima
RMM	Resposta Molecular Maior
RM ^{4,0}	Resposta Molecular Profunda de 4 log
RM ^{4,5}	Resposta Molecular Profunda de 4,5 log
RM ^{5,0}	Resposta Molecular Profunda de 5 log
RT- PCR	Reação em Cadeia da Polimerase com Transcriptase Reversa Qualitativo
RT- qPCR	Reação em Cadeia da Polimerase com Transcriptase Reversa Quantitativo

SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SG	Sobrevida Global
SLE	Sobrevida Livre de Eventos
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1	LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA	16
2.2	MONITORAMENTO CLÍNICO.....	20
2.3	TRATAMENTO DA LMC	26
2.3.1	Inibidor de tirosina- quinase de primeira geração: imatinibe	28
2.3.2	Inibidores de tirosina- quinase de segunda geração: dasatinibe e nilotinibe	31
2.3.2.1	Dasatinibe.....	32
2.3.2.2	Nilotinibe.....	33
2.4	ADESÃO AO TRATAMENTO	35
2.4.1	Métodos Diretos	36
2.4.2	Métodos indiretos	37
2.5	IMPACTO DA ADESÃO NA LMC.....	38
3	JUSTIFICATIVA	41
4	OBJETIVOS	42
4.1	OBJETIVO GERAL.....	42
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	42
5	MÉTODOS	43
5.1	DESENHO DO ESTUDO.....	43
5.2	SUJEITOS	43
5.3	COLETA DE DADOS	43
5.4	ADESÃO AO TRATAMENTO	45
5.5	RESPOSTA TERAPÊUTICA.....	46
5.6	INTOLERÂNCIA MEDICAMENTOSA	46
5.7	ANÁLISE DE DADOS.....	47
5.8	SOBREVIDA GLOBAL E SOBREVIDA LIVRE DE EVENTOS AO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA.....	47
5.9	ASPECTOS ÉTICOS	48
6	RESULTADOS	49
7	DISCUSSÃO	60
8	CONCLUSÃO	70
	REFERÊNCIAS	71

1 INTRODUÇÃO

A leucemia é uma doença maligna dos leucócitos que pode ser originada em duas linhagens diferentes: linfóide e mieloide. A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença de célula-tronco hematopoética, caracterizada por uma anormalidade cromossômica específica, que resulta em proliferação clonal de células progenitoras mieloides malignas e número excessivo de células mieloides em todos os estágios de maturação (FADERL et al., 1999). Descrita pela primeira vez em 1845 pelos patologistas Bennet, Craigie e Virchow (WONG; WITE, 2004), é a primeira neoplasia humana associada a uma anormalidade genética específica, e se desenvolve quando uma única célula mãe pluripotente hematopoética adquire o cromossomo *Philadelphia* (GOLDMAN; MELO, 2003).

O gene anormal BCR-ABL codifica uma proteína quimérica do tipo tirosina-quinase constitutivamente ativa, a qual fosforila enzimas que atuam no ciclo celular, de forma ininterrupta e descontrolada. A fosforilação dos substratos ativa múltiplos sinais de transdução envolvidos no crescimento, diferenciação, adesão e morte celular e que levam a proliferação não controlada de granulócitos maduros e em maturação com diferenciação preservada (FADERL et al., 1999).

A incidência de LMC é de 1 a 2 novos casos para cada 100 mil habitantes/ano, representa aproximadamente 15% do total de casos de leucemias em adultos, com maior prevalência em homens, e é um tipo de leucemia raro em crianças (HÖGLUND; SANDIN; SIMONSSON, 2015; JABBOUR; KANTARJIAN, 2018). Para 2020, foram estimados cerca de 8.450 novos casos de LMC nos Estados Unidos, com cerca de 1130 mortes decorrentes da LMC (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2020). No Brasil, estudos mostram que a mediana de idade é de 52 anos (CAMPOS et al., 2010). Com base na revisão de estatísticas e vigilância do câncer, o Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva, para cada ano do triênio 2020- 2022, estimou 10.810 novos casos de leucemia no Brasil, com prevalência maior em homens (INCA, 2020). A partir de dados históricos anuais no SUS, a LMC deve representar 10% deste universo (Brasil, 2021).

Quanto à etiologia da LMC, a única relação causal contundente é a exposição à radiação ionizante. Esse efeito foi documentado no Japão, na população que sobreviveu à bomba atômica em 1945, e tem sido evidenciado em alguns pacientes tratados com terapia de radiação em altas doses, para outros tipos de câncer com aumento do risco de ocorrência de LMC (TANAKA et al., 1989; CORSO et al., 1995). Não existe associação conhecida entre a LMC e a exposição a quaisquer agentes infecciosos e não se acredita que os fatores

hereditários conhecidos aumentem o risco de LMC (HÖGLUND; SANDIN; SIMONSSON, 2015).

O diagnóstico em 90% dos casos é feito na fase crônica da doença, normalmente a partir de exames de rotina, pois cerca de 40% dos pacientes são assintomáticos (FADERL et al., 1999; SESSIONS, 2007). A investigação inicial deve compreender exame físico, hemograma completo e perfil bioquímico, análise citogenética e teste de Transcrição Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase Qualitativo (RT-PCR) para estabelecer a presença de transcritos de RNAm BCR-ABL1 (RADICH et al., 2018).

A LMC é uma neoplasia da medula óssea, cujo tratamento foi revolucionado a partir da década de 60, época em que iniciou-se a compreensão da patogênese da doença, até a década de 90, em que houve o desenvolvimento de uma nova classe de fármacos inibidores da enzima tirosina-quinase (ITQ), dentre eles o imatinibe, capaz de ocupar o sítio ativo da tirosina quinase BCR-ABL, interromper a transdução de sinais e assim, interromper o fenótipo maligno da doença. Esta descoberta mudou a história natural da doença e sua perspectiva de tratamento (HEHLMANN et al., 2007).

A introdução da terapia oral com imatinibe, resultou em melhora significativa da sobrevida, alcançando 92% de sobrevida livre de progressão (PFS) e 85% de sobrevida global em 18 meses (O'BRIEN et al., 2003). Contudo, apesar dos resultados extraordinários, em cerca de 30% dos pacientes o tratamento foi interrompido em decorrência de intolerância à reações adversas ou por resistência e 8% evoluem para a fase acelerada ou crise blástica (DEININGER et al., 2009). Diante deste cenário, foram incrementadas as pesquisas que deram origem aos ITQ de segunda geração: nilotinibe e dasatinibe. Em 2005, foram iniciados estudos de fase II que levaram à aprovação do dasatinibe em 2006 e de nilotinibe em 2007 nos Estados Unidos como alternativa de segunda linha para pacientes com resistência ou intolerância ao imatinibe (CHOPADE; AKARD, 2018). Estudos de fase II e III que demonstraram respostas moleculares mais rápidas e mais profundas em relação ao imatinibe levaram a aprovação destes nos EUA para tratamento em primeira linha (WEISBERG et al., 2005; SAGLIO et al., 2010; HOCHHAUS et al., 2016).

A evolução da resposta terapêutica aos ITQ no tratamento da LMC nos últimos 30 anos, sem dúvida alguma, tem sido baseado em ensaios clínicos randomizados, com critérios de inclusão rigorosos, “padrão ouro” para avaliar a eficácia e a segurança de novas terapias. No entanto, análises de estudos observacionais, “estudos de mundo real”, reunindo pacientes que não participaram de ensaios clínicos, podem oferecer resultados mais fidedignos à realidade da população em geral. Um dado já levantado é de que a taxa de

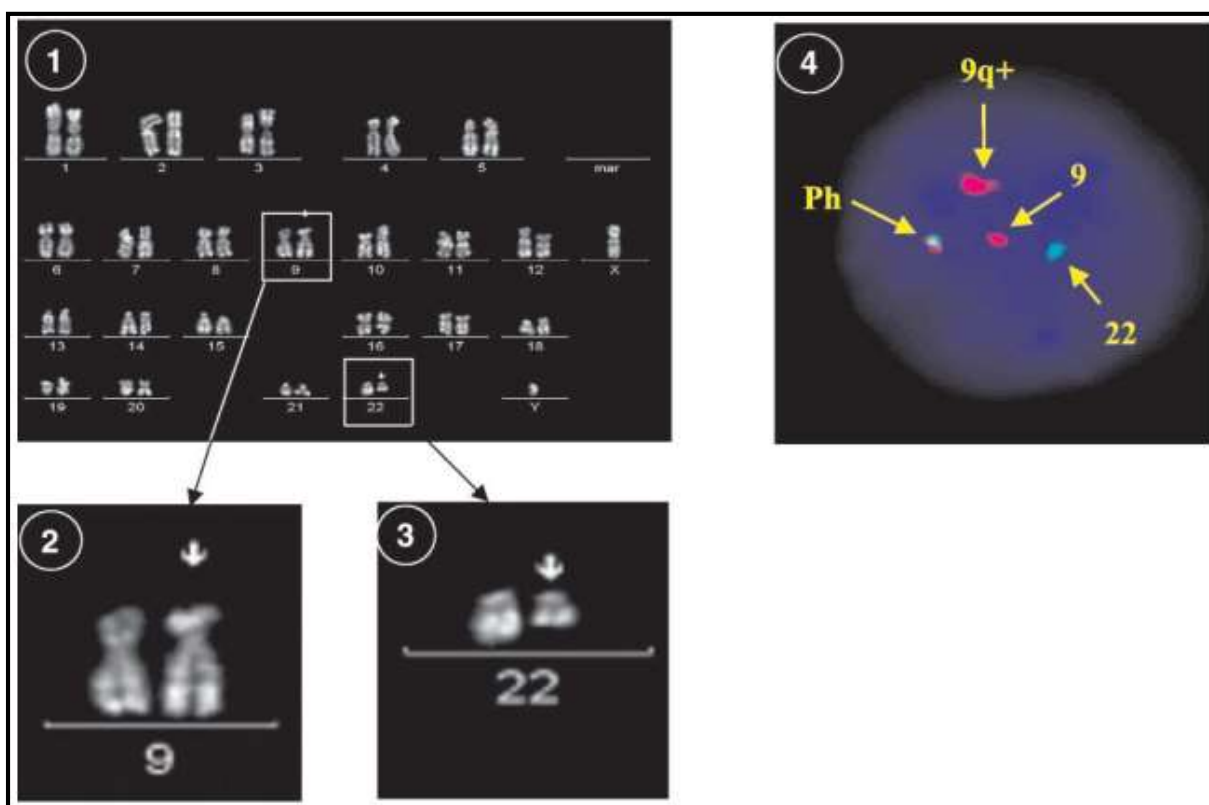
sobrevida em ensaios clínicos do tratamento da LMC é superior à taxa de sobrevida de estudos observacionais. Especula-se que esta diferença seja resultado do acesso a melhores medicamentos, a seleção de pacientes mais saudáveis para os ensaios clínicos e o tempo necessário para a adoção de novos tratamentos. Por isto, ressalta-se a necessidade de estudos observacionais, que reflitam melhor as condições reais a que os pacientes estejam expostos, o manejo dos tratamentos, frente as barreiras do cenário real (PULTE et al., 2011).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

A LMC é uma doença mieloproliferativa que resulta de uma translocação cromossômica de uma célula-tronco hematopoiética da linhagem mieloide, presente em mais de 90% das células leucêmicas, o cromossomo Philadelphia (CLARKSON et. al., 2003), conforme mostrado na figura 1

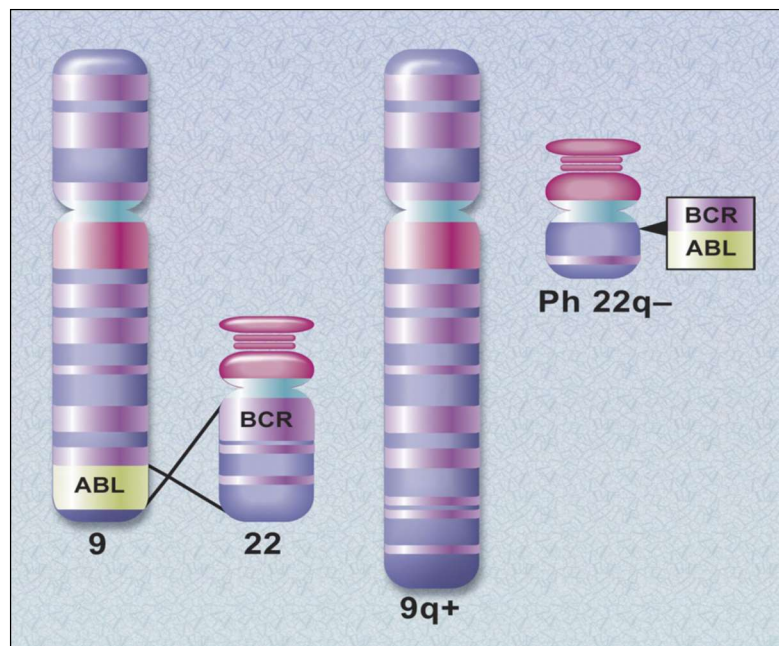
Figura 1: Cariótipo [46XY, t (9;22) (q34;q11)] de um paciente com LMC Ph-positivo



Fonte: DEININGER; DRUKER, 2003

Na década de 80, estudos concluíram que o cromossomo *Philadelphia* é formado por uma translocação cromossômica entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22 de uma célula-tronco hematopoiética da linhagem mieloide, t (9;22) (q34; q11) e está presente em mais de 90% dos pacientes adultos com LMC. Ocorre a fusão do gene BCR (*breakpoint cluster region*) do cromossomo 22 com o protooncogene ABL (*Abelson leukemia virus*) do cromossomo 9, gerando o gene quimérico BCR-ABL no cromossomo 22q- (Figura 2).

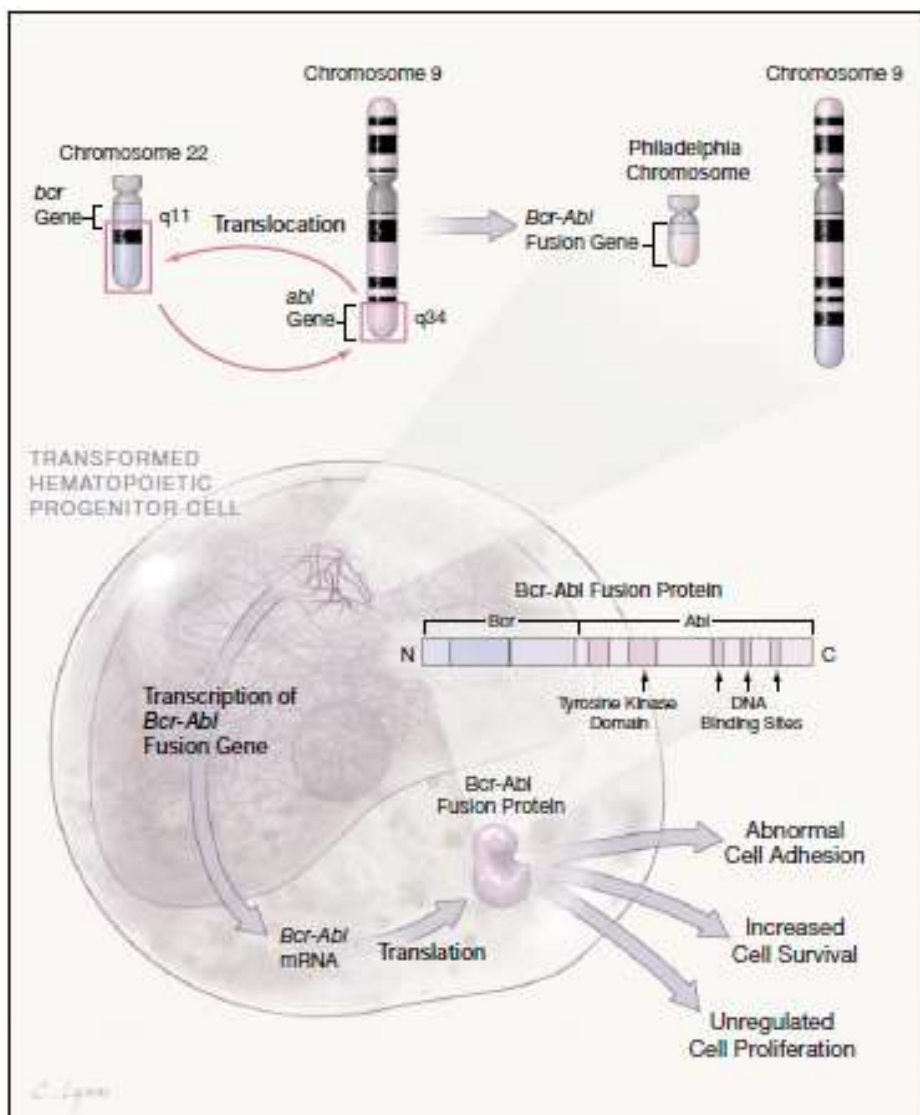
Figura 2: Diagrama esquemático da translocação que resulta no cromossomo *Philadelphia*



Fonte: DRUKER et al., 2008

Esta anormalidade cromossômica, gera a proteína quimérica BCR-ABL, com atividade tirosina quinase aumentada. Com o aumento da atividade tirosina quinase, a proteína BCR-ABL pode fosforilar diversos substratos, ativando cascatas de sinalização que afetam o crescimento e diferenciação das células, determinante do fenótipo maligno da LMC, a proliferação maciça de células da linhagem mieloide (Figura 3).

Figura 3: Produção do gene BCR-ABL



Fonte: KALIDAS; KANTARJIAN; TALPAZ, 2001

O diagnóstico da LMC é realizado através de anamnese, exame físico incluindo palpação do baço, hemograma completo com diferencial, perfil bioquímico e painel para hepatite, avaliação morfológica e citogenética convencional (cariótipo) por aspirado de medula óssea e RT-PCR qualitativo em sangue periférico para estabelecer a presença de transcritos de RNAm BCR-ABL1. A confirmação do diagnóstico é obtida pela identificação do cromossomo *Philadelphia* ou do transcrito BCR-ABL, ou ambos. Se a avaliação da medula óssea não for viável, a hibridização *in situ* fluorescente (FISH) em uma amostra de sangue periférico com sondas duplas para os genes BCR e ABL1 é um método aceitável para confirmar o diagnóstico de LMC (RADICH et al., 2018; Brasil, 2021). Um

eletrocardiograma, avaliação bioquímica padrão e uma sorologia para hepatite são recomendados para o reconhecimento de comorbidades (HOCHHAUS et al., 2020).

A avaliação prognóstica e estratificação de pacientes com LMC em grupos de baixo, intermediário e alto risco, é importante para prever a resposta ao tratamento e pode ser importante ferramenta na conduta terapêutica (PFIRMAN et al., 2020). Tem o objetivo de identificar pacientes com menor probabilidade de responder à terapia, com maior probabilidade de progressão e que requererem um monitoramento mais efetivo. A classificação de risco é uma análise combinada de parâmetros clínicos como idade, tamanho do baço, contagem de células sanguíneas, conteúdo em fibrose no aspirado de medula óssea e as alterações cromossômicas adicionais (ACA) em células com o cromossomo *Philadelphia* (HU; SAVANI, 2014). Os índices mais utilizados são Sokal, Hasford, EUTOS (European Treatment and Outcome Study) e ELTS (Eutos para Sobrevida de Longo Prazo). O Índice de Sokal, criado há mais de 30 anos, leva em consideração a idade, o tamanho do baço, a contagem de plaquetas e o percentual de mieloblastos no sangue periférico, para determinar o grupo de risco em que o paciente se enquadra ao diagnóstico, onde um resultado $< 0,8$ corresponde a baixo risco, de $0,8$ a $1,2$ risco intermediário e $> 1,2$, alto risco (SOKAL et al., 1984). Apesar do Índice de Sokal ser o mais utilizado, a diretriz internacional vigente recomenda utilização do ELTS (Eutos para Sobrevida de Longo Prazo), como o mais adequado na predição da morte por LMC com mais precisão do que os outros escores (HOCHHAUS et al. 2020; PFIRMAN et al., 2020).

A LMC, pode progredir clinicamente por duas ou três fases distintas, caracterizadas por piora clínica e laboratorial, fase crônica (FC), fase acelerada (FA) e crise blástica (CB). O prognóstico piora à medida que a doença progride, sendo a crise blástica considerada fatal. A primeira é a FC, tipicamente indolente, assintomática, em que cerca de 90% dos pacientes são diagnosticados. A LMC em FC não tratada irá eventualmente progredir para a fase avançada em três a cinco anos. Pode ser seguida ou não pela FA e a fase terminal, fase aguda ou crise blástica (CB). Em torno de 25% dos pacientes evoluem diretamente da FC para a CB. Nestes estágios avançados, as células não se diferenciam e há predomínio de blastos (mieloides, linfoides ou indiferenciados) (CHAUFFAILLE, 2010, ARBER et al., 2016). A CB é uma fase muito agressiva e resistente ao tratamento. O quadro clínico é compatível com leucemia mieloide aguda e tem sobrevida em torno de três a seis meses (SACCHI et al., 1999).

2.2 MONITORAMENTO CLÍNICO

A partir da introdução dos ITQ no tratamento da LMC, em 2006, um painel de especialistas, o European Leukemia Network (ELN), propôs que o monitoramento da LMC fosse feito por avaliação de três níveis de resposta, conforme o grau de sensibilidade alcançado: resposta hematológica (análise morfológica), resposta citogenética (1×10^2 - uma célula tumoral em cada 100 células normais) e resposta molecular (1×10^5 - uma célula tumoral em cada 100 mil células normais) (BACCARANI et al., 2006). No decorrer dos anos, novos métodos de monitoramento, novos parâmetros de resposta terapêutica foram determinados, e as recomendações atualizadas em 2009 (BACCARANI et al., 2009), em 2013 (BACCARANI et al., 2013) e em 2020 (HOCHHAUS et al., 2020).

A correlação entre o tempo de alcance das respostas e progressão da doença estabeleceu a utilização de níveis de resposta para intervenção terapêutica. Os pacientes com LMC devem ser continuamente monitorados, a fim de identificar os que não respondem adequadamente e assegurar que não haja progressão de doença. A identificação de perda ou ausência de resposta à terapia, deve ser feita o mais precocemente possível, para alteração de dose, substituição do medicamento, ou ainda o registro do paciente no programa para transplante alogênico de células tronco- hematopoiéticas (BACCARANI et al., 2009, HEHLMANN et al., 2015). A realização da pesquisa de mutação no gene BCR-ABL no caso da constatação de falha terapêutica, identificação de aumento de 1 log nos níveis de RNAm de BCR-ABL ou progressão para FA ou CB, é fundamental para tomada de decisão (YOO et al., 2019).

A rapidez e a intensidade da resposta aos ITQ são indicadores importantes dos resultados do tratamento do paciente com LMC a longo prazo. A resposta molecular precoce (BCR- ABL $\leq 10\%$) aos três meses e a Resposta Molecular Maior- RMM aos 12 meses (BCR- ABL $\leq 0,1\%$) podem prever a resposta a longo prazo, com menor risco de progressão da doença e maior sobrevida global (BACCARANI et al., 2013). Tal é a importância do alcance destas respostas que atualmente, existem estudos em andamento com a perspectiva de suspensão do uso de ITQ, dentro de um novo conceito, o de Remissão Livre de Tratamento em pacientes que alcançam respostas moleculares profundas e duradouras (SAUBELE et al., 2016; HOCHHAUS et al., 2020).

A resposta hematológica é avaliada através de hemograma completo e é definida como normalização da contagem de células no sangue periférico e desaparecimento de sinais e sintomas, incluindo a esplenomegalia. A resposta citogenética é definida pelo percentual de metáfases *Philadelphia* positivo na medula óssea em pelo menos 20 metáfases. A resposta

molecular é definida pela proporção de transcritos BCR- ABL detectados pelo RT-qPCR e deve ser expressa de acordo com a Escala Internacional (BACCARANI et al., 2013).

Na atualização de recomendações internacionais para gestão da LMC (BACCARANI et al., 2013), as definições de fase crônica, fase acelerada e crise blástica, foram mantidas conforme versões anteriores publicadas (BACCARANI et al., 2006; BACCARANI et al., 2009) e OMS (WHO, 2003), descritas no Quadro 1.

Quadro 1: Definição de Fase Crônica, Fase Acelerada e Crise Blástica conforme European Leukemia Net (ELN) 2006, 2009 e Organização Mundial da Saúde (OMS).

Fase Crônica	Definição
Critérios OMS / ELN	Blastos no sangue ou medula < 10%. Basófilos no sangue < 20% Plaquetas $\geq 1000 \times 10^9 / L$ não responsiva à terapia
Fase Acelerada	
Critérios ELN	Blastos no sangue ou medula 15-29%, ou blastos mais promielócitos no sangue ou medula >30%, com blastos <30% Basófilos no sangue $\geq 20\%$ Trombocitopenia persistente ($<100 \times 10^9 / L$) não relacionada à terapia ACC/ Ph +, em tratamento
Critérios OMS	Blastos no sangue ou medula 10-19% Basófilos no sangue $\geq 20\%$ Trombocitopenia persistente ($<100 \times 10^9 / L$) não relacionada à terapia ACC/ Ph +, em tratamento Trombocitose ($> 1000 \times 10^9 / L$) não responsiva à terapia Esplenomegalia e leucocitose não responsiva à terapia
Fase Blástica	
Critérios ELN	Blastos no sangue ou medula $\geq 30\%$ Blastos extramedulares
Critérios OMS	Blastos no sangue ou medula $\geq 20\%$ Blastos extramedulares Amplios focos de blastos na medula óssea
CCA / Ph +- Anormalidades cromossômicas clonais em células Ph +	

Fonte: Adaptado de BACCARANI et al., 2013

Também foram mantidas as definições de resposta hematológica completa e de resposta citogenética.

Quadro 2: Definição de resposta hematológica e citogenética conforme European Leukemia Net (ELN) 2006 e 2009.

Resposta	Definição
Hematológica Completa (RHC)	Plaquetas $\leq 450 \times 10^9 /L$; leucócitos $\leq 10 \times 10^9/L$, com diferencial normal; basófilo $< 5\%$ e ausência de esplenomegalia
Citogenética Completa (RCgC)	Ausência de células Ph+
Citogenética Parcial (RCgP)	Ph presente em 1 a 35% das células
Citogenética Menor (RCgMenor)	Ph presente em 36 a 65% das células
Citogenética Mínima (RCgMínima)	Ph presente em 66 a 95% das células
Ausência de Resposta Citogenética	Ph presente em mais de 95% das células

Fonte: Adaptado de BACCARANI et al., 2013

A resposta molecular é estabelecida em função da carga leucêmica do paciente obtida pela quantidade de transcritos BCR-ABL avaliada por RT-qPCR em amostras de sangue periférico ou medula óssea. Os resultados devem ser normalizados em escala unificada com auxílio de um fator de correção, e expressos como BCR-ABL1 em escala logarítmica, onde 10 %, 1%, 0,1%, 0,01%, 0,0032% e 0,001%, correspondem a uma redução de 1, 2, 3, 4, 4,5 e 5 logs, respectivamente, abaixo da linha de base padrão que foi usada no estudo IRIS (100%). A resposta molecular é definida conforme quadro abaixo.

Quadro 3: Definição de resposta molecular conforme European Leukemia Net (ELN) 2013.

Resposta	Definição
Molecular	Expressão de BCR-ABL1 $\leq 10\%$
Molecular	Expressão de BCR-ABL1 $\leq 1\%$
Molecular Principal (RMM)	Expressão de BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$
Molecular Profunda de 4 logs (RM^{4.0})	Valores detectáveis de BCR-ABL com $\leq 0,01\%$, ou doença indetectável em cDNA com níveis de transcrito de ABL ≥ 10.000 cópias
Molecular Profunda de 4,5 logs (RM^{4.5})	Valores detectáveis de BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ ou doença indetectável em cDNA com níveis do transcrito de ABL ≥ 32.000 cópias
Molecular Profunda de 5,0 logs (RM^{5.0})	Valores detectáveis de BCR-ABL $\leq 0,001\%$ ou doença indetectável em cDNA com níveis do transcrito de ABL ≥ 100.000 cópias

Fonte: Adaptado de BACCARANI et al., 2013

A partir desta definição o termo Resposta Molecular Completa vem sendo substituído por Doença Indetectável Molecularmente, Resposta Molecular de 4 logs (RM^{4.0}), (RM^{4.5}) ou (RM^{5.0}), de acordo com o grau de sensibilidade obtido pelo RT-qPCR e em função do número de cópias do gene controle.

O monitoramento da resposta terapêutica baseia-se no alcance de resposta ideal, classificada como resposta ótima, que é diferente para cada período de tempo ao longo do tratamento e está associada ao melhor resultado de longo prazo, isto é, com uma duração de vida comparável à da população em geral. Portanto, indica que o tratamento deve ser mantido. O insucesso, a resposta classificada como Falha, indica que deve haver mudança de tratamento, para limitar o risco de progressão e morte. Entre a resposta ótima e a falha, existe uma zona intermediária, designada como “Alerta”. Esta classificação da resposta, indica que as características da doença e a resposta ao tratamento requerem monitoramento

mais frequente para permitir mudanças oportunas na terapia em caso de falha do tratamento. (BACCARANI et al., 2015).

A diretriz ELN estabeleceu uma cronologia predeterminada para os exames, com critérios de classificação da resposta ao tratamento com ITQ em primeira e segunda linha, conforme descritos nos quadros abaixo.

Quadro 4: Definição de resposta na utilização de qualquer ITQ em primeira linha.

	Ótima	Aviso	Falha
Linha de base	NA	Alto risco Ou CCA/Ph+	NA
3 meses	BCR-ABL1 \leq 10% e / ou Ph+ \leq 35%	BCR-ABL1 >10% e / ou Ph+ 36-95%	Sem RHC e / ou Ph+ >95%
6 meses	BCR-ABL1 \leq 1% e / ou Ph+ 0	BCR-ABL1 1-10% e / ou Ph+ 1-35%	BCR-ABL1 >10% e / ou Ph+ >35%
12 meses	BCR-ABL1 \leq 0,1%	BCR-ABL1 >0,1-1%	BCR-ABL1 >1% e / ou Ph+ >0
A qualquer momento	BCR-ABL1 \leq 0,1%	CCA/Ph- (-7, ou 7q-)	Perda de RHC Perda de RCyC Perda de RMM confirmada Mutações ACC/Ph+
NA- Não se aplica; CCA / Ph +- Anormalidades cromossômicas clonais em células Ph +; RHC- Resposta Hematológica Completa			

Fonte: Adaptado de BACCARANI et al., 2013.

Quadro 5: Definição de resposta para segunda linha de tratamento em caso de falha ao imatinibe.

	Ótima	Aviso	Falha
Linha de base	NA	Sem RHC ou perda de RHC com imatinibe ou Falta de RCy para ITQ de primeira linha ou Alto risco	NA
3 meses	BCR-ABL1 $\leq 10\%$ e / ou Ph+ <65%	BCR-ABL1 >10% e / ou Ph+ 65-95%	Sem RHC ou Ph+ >95% Novas mutações
6 meses	BCR-ABL1 $\leq 10\%$ e / ou Ph+ <35%	Ph+ 35-65%	BCR-ABL1 >10% e / ou Ph+ >65% Novas mutações
12 meses	BCR-ABL1 <1% e / ou Ph+ 0	BCR-ABL1 1-10% e / ou Ph+ 1-35%	BCR-ABL1 >10% e / ou Ph+ >35% Novas mutações
A qualquer momento	BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$	CCA/Ph - (-7 ou 7q-) ou BCR-ABL1 >0,1%	Perda de RHC ou Perda de RCyC ou RCyP ou Novas mutações Perda de RMM Confirmada ACC/Ph+
NA- Não se aplica; CCA / Ph +- Anormalidades cromossômicas clonais em células Ph +; RHC- Resposta Hematológica Completa			

Fonte: Adaptado de BACCARANI et al., 2013.

Quanto à frequência dos exames, o monitoramento da resposta citogenética deve ser feito ao diagnóstico, aos três, seis e 12 meses até a obtenção de RCgC e após, a cada 12 meses. Após RCC, a citogenética pode ser dispensada se houver monitoramento molecular regular. A resposta molecular deve ser avaliada por RT-qPCR a cada três meses até atingir resposta RMM (MR^{3.0}) ou mais profunda, e em seguida, a cada três a 6 meses. O monitoramento da resposta terapêutica de rotina deve ser feito por RT-qPCR. A citogenética ainda é necessária no caso de translocações atípicas, transcrições atípicas e aberrações cromossômicas adicionais (HEHLMANN, 2020).

2.3 TRATAMENTO DA LMC

A primeira tentativa de tratamento da LMC ocorreu em torno de 20 anos após sua descrição, na segunda metade do século XIX, com um composto de arsênio chamado solução de Fowler. A partir de 1920 até a década de 50, consolidou-se o tratamento com radioterapia esplênica ou do corpo inteiro, o qual promoveu melhoria da qualidade de vida, sem alterar a sobrevida global dos pacientes (HEHLMANN et al. 2007). O primeiro medicamento antineoplásico utilizado no tratamento de LMC foi a mostarda nitrogenada (mecloretamina), a qual foi desenvolvida em 1947 para administração por via intravenosa, resultava em redução do número de leucócitos, com melhora clínica, sem aumento de sobrevida dos pacientes (WINTROBE et al., 1947). Em 1953, surge um tratamento por via oral como primeira linha de tratamento, o bussulfano, para o controle paliativo da doença. A partir de 1970, o bussulfano foi largamente substituído pela hidroxiureia, que demonstrou indução de resposta hematológica rápida mesmo que transitória, e resultou em aumento da sobrevida média (HEHLMANN et al., 1994). No entanto, a remissão citogenética nas duas opções de tratamento ocorria em raros casos e ambos agentes não foram capazes de provocar mudança na história natural da doença, que geralmente evoluía para crise blástica (KALIDAS; KANTARJIAN; TALPAZ, 2001). Na década de 70, surgiu o transplante alogênico de células tronco- hematopoiéticas como potencial de cura, com aplicabilidade limitada pela carência de doadores compatíveis, pela restrição de idade e, principalmente, pela mortalidade relacionada ao tratamento (SAWYERS, 1999). No início da década de 80, o interferon- alfa (IFN- α) foi incluído na terapia da LMC, tornando-se a terapia padrão para a LMC na fase crônica, como o primeiro agente a induzir resposta citogenética. Apesar de seu perfil de toxicidade passou a ser o tratamento de escolha para pacientes não elegíveis para o transplante (HEHLMANN et al., 1994)

A partir do conhecimento da patogênese da LMC e identificação do gene BCR- ABL como alvo terapêutico ideal, pesquisas foram desencadeadas e vários ITQ foram testados. Em 1988, iniciou-se a era dos ITQ no tratamento da LMC, quando o imatinibe, inicialmente nomeado STI571, ITQ altamente seletivo para inibição do gene BCR- ABL foi identificado pelo grupo do Dr. Brian Druker (DALEY; VAN; BALTIMORE, 1990; DRUKER; LYDON, 2000). Os resultados encorajadores do estudo IRIS resultaram na aprovação do imatinibe em 2001 pelo Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos como primeira linha de tratamento (O'BRIEN et al., 2003).

Os resultados de ensaios clínicos mostram uma mudança extraordinária no panorama terapêutico da LMC nos últimos 30 anos, com o advento do tratamento alvo específico, com

ITQ BCR-ABL. A sobrevida dos pacientes melhorou significativamente nas últimas décadas, com alcance de respostas moleculares profundas pela maioria dos pacientes tratados com imatinibe. A sobrevida global em cinco anos varia em torno de 90% e de 10 anos em cerca de 84%, muito acima dos 11% de probabilidade de sobrevida em 10 anos conseguidos no tratamento com busulfano (HEHLMANN et al., 2015). Hoje, apresentações genéricas de imatinibe estão disponíveis em muitos países, resultando em taxas de Resposta Citogenética Completa (RCgC) e Resposta Molecular Principal (RMM) semelhante ao original (STAGNO et al., 2016; SACHA et al., 2017; ESKAZAN et al., 2017; BONIFACIO et al., 2018; ABOU et al., 2019).

No entanto, apesar de todo este avanço, o desenvolvimento de resistência ao imatinibe tornou-se um problema clínico relevante, multifatorial, em alguns casos relacionado a mutações no domínio quinase de ABL (APPERLEY, 2007). A mutação T315I foi a primeira mutação descoberta em associação com o desenvolvimento de resistência aos ITQ. Mais de 100 mutações pontuais no oncogene BCR-ABL1 foram isoladas em pacientes resistentes ao imatinibe (ERNST et al., 2011).

Esta observação levou ao desenvolvimento de outros ITQ que tem maior afinidade com BCR-ABL devido a diferentes modos de ligação e são capazes de suprimir o clone leucêmico, na maioria dos pacientes resistentes a imatinibe (BALABANOV; BRAIG; BRÜMMENDORF, 2014). Assim, surgiram os ITQ de segunda geração dasatinibe (TALPAZ M et al., 2006; HOCHHAUS, 2007a) e nilotinibe (WEISBERG et al., 2005) e bosutinibe (CORTES, 2012) seguido dos de terceira geração, bosutinibe (PUTTINI et al., 2006) e ponatinibe, único ITQ aprovado para o tratamento da LMC de pacientes com a mutação T315I (O'HARE et al., 2009; HOCHHAUS et al., 2020).

Em caso de identificação de falha ou intolerância ao tratamento de primeira linha com imatinibe, deve ser realizada a mudança de tratamento para um ITQ de segunda geração, conforme perfil de mutação e segurança do inibidor (SOVERINI; DE BENEDITTIS; MANCINI; MARTINELLI, 2016).

Hoje os ITQ de primeira ou segunda geração são recomendados como tratamento de primeira linha da LMC (HOCHHAUS, et al., 2020; DEININGER et al., 2021). No Brasil, a sugestão da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia do SUS, é de que o imatinibe, ITQ de primeira geração, seja o tratamento de primeira escolha nos pacientes com LMC, baseado em estudos que avaliaram os ITQ de segunda geração (dasatinibe e nilotinibe) e demonstraram que estes promovem taxa maior de resposta, sem impacto na sobrevida global, com menor segurança para o paciente (JABBOUR et al., 2014; HUGHES et al.,

2014). Devem ser usados nos casos de falha terapêutica por resistência ou intolerância ao imatinibe. A dose recomendada de imatinibe é de 400 mg/dia na fase crônica e 600 mg/dia na fase acelerada ou crise blástica (Brasil, 2021).

Atualmente, a hidroxiureia é utilizada somente para redução do número de leucócitos para no mínimo 30-40.000 células enquanto o diagnóstico de LMC é confirmado, ou concomitante ao imatinibe, na dose de 1 a 2 gramas por dia, por no máximo três semanas (JABBOUR; KANTARIJIAN, 2020).

O interferon, foi preconizado como primeira linha de tratamento a partir da década de 80 até a introdução dos ITQ no tratamento da LMC (BACCARANI et al., 2003). Atualmente é reservado ao tratamento de gestantes, a partir do segundo trimestre da gestação, mediante análise de riscos; em presença da mutação T315I ou falha aos ITQ de primeira e segunda geração, até realização do transplante alogênico de células tronco-hematopoiéticas (BRASIL, 2021).

O transplante alogênico de células tronco-hematopoiéticas continua sendo importante oportunidade de tratamento aos pacientes resistentes ou intolerantes a pelo menos um ITQ de segunda geração, com mutação T315I resistente ou intolerante ao ponatinibe ou para pacientes em fase acelerada ou crise blástica (BACCARANI M et al., 2013; HOCHHAUS et al., 2020). No entanto, quando considerado de baixo risco e na indisponibilidade de ponatinibe, como no SUS, Brasil, pode ser opção aos pacientes não respondedores ao ITQ de primeira linha, por proporcionar melhora da sobrevida a longo prazo, menor tempo de tratamento, maior taxa de remissão molecular e menor custo com assistência médica (GRATWOHL et al., 2016; Brasil, 2021).

2.3.1 Inibidor de tirosina-quinase de primeira geração: imatinibe

Em 95 % dos casos, a LMC é caracterizada por uma anormalidade genética, o cromossomo *Philadelphia* (Ph), resultado de uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, que origina o gene BCR-ABL. O produto gênico é uma proteína quimérica, a P210 BCR-ABL, com intensa atividade tirosina quinase constitutiva, responsável pelo crescimento anômalo das células leucêmicas. Dada a importância desta atividade na fisiopatologia da LMC, tornou-se um alvo atraente para a concepção de inibidores seletivos para o tratamento da LMC (DRUKER; LYDON, 2000).

Os inibidores naturais de tirosinas-quinases não apresentavam seletividade para a oncoproteína BCR-ABL. Para melhorar tal seletividade, compostos sintéticos (Trifostinas) foram desenhados a partir dos inibidores naturais. Alguns desses compostos sintéticos

mostraram atividade como inibidores do crescimento *in vitro* de células sinalizadoras da LMC, tornando-se moléculas promissoras no tratamento da doença. Uma dessas moléculas, a 2 fenilaminopirimidina (STI571) mostrou-se um potente inibidor, relativamente seletivo para a tirosina quinase BCR-ABL, sendo capaz de inibir a proliferação de células positivas para BCR-ABL, sem impedir o crescimento de células normais. Este fármaco inibe seletivamente a atividade da P210 pela competição do sítio de ligação de ATP no domínio quinase, revertendo a ativação das vias transdutoras de sinais proliferativas e antiapoptóticas, levando a morte da célula afetada (FARDEL et al., 1999).

A introdução do imatinibe, primeiro ITQ BCR- ABL utilizado na prática clínica, como medicamento alvo- específico, mudou a história natural da doença e a perspectiva de tratamento da LMC. Ao longo dos anos mostrou- se bem tolerado e muito eficaz, capaz de controlar uma doença neoplásica por muitos anos, com uma sobrevida global de 83% em dez anos de acompanhamento (HOCHHAUS et al., 2017). Como os ensaios pré-clínicos e clínicos apresentaram o imatinibe como uma molécula com alta resposta e baixa toxicidade, em maio de 2001, foi aprovado pelo FDA com o nome de Gleevec® para pacientes com LMC fase crônica resistentes ou intolerantes ao interferon, bem como para pacientes com estágios mais avançados da doença (KALIDAS; KANTARJIAN; TALPAZ, 2001). Em estudo de fase 2 de STI-571 para avaliar respostas citogenéticas em pacientes refratários ou intolerantes ao uso de interferon, foi observada resposta citogenética em 56% e resposta hematológica completa em 95% dos pacientes (KANTARJIAN et al., 2000; KANTARJIAN H et al., 2002). Noutro estudo de fase II com pacientes em fase acelerada, o imatinibe induziu resposta hematológica completa em 78% e resposta citogenética em 24% dos pacientes (TALPAZ et al., 2002) e na análise de pacientes em crise blástica o imatinibe induziu resposta citogenética em 16%, e resposta hematológica completa em 52% dos pacientes (DRUKER, et al, 2001). Com a conclusão do estudo IRIS, o qual demonstrou elevada superioridade do imatinibe em relação ao interferon associado à citarabina, quanto às taxas de remissão hematológica completa e remissão citogenética maior e completa, com diferença significativa na taxa de progressão para a fase acelerada ou crise blástica em 18 meses, o imatinibe foi aprovado como primeira linha de tratamento de pacientes com LMC na fase crônica recém diagnosticados pelo FDA (O'BRIEN et al., 2003).

No Brasil, o imatinibe só passou a ser primeira linha no tratamento da LMC, com a publicação da portaria nº 649, de 11 de novembro de 2008 que aprovou as Diretrizes para o tratamento da Leucemia Mielóide Crônica no adulto. No período de 2001 a 2008, foi utilizado como primeira linha de tratamento na fase acelerada e crise blástica e segunda linha

nos casos de intolerância ou resistência ao interferon- α (BRASIL, 2001). No INCA foi padronizado em agosto de 2004. A aquisição de imatinibe por compra centralizada pelo Ministério da Saúde só ocorreu em 2011, e a partir de 2013, os hospitais do SUS começaram a receber o imatinibe sob a forma de medicamento genérico (SCOPEL; CHAVES, 2015).

Na dose de 400 mg/dia, dose padrão para tratamento de LMC em fase crônica, imatinibe demonstrou ser bem tolerado em acompanhamento de longo prazo (HOCHHAUS et al., 2017). O tratamento com imatinibe está associado à toxicidade hematológica, gastrointestinal, hepatotoxicidade, toxicidade cardíaca, renal e toxicidades dermatológicas, incluindo eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson. É caracterizada por sintomas gastrointestinais (náuseas e diarreia), artralgia/mialgia, fadiga e mielossupressão, câibras, edema periorbital e erupções cutâneas com frequência maior que 10% (O' BRIEN et al., 2003; RAMIREZ; DiPERSIO, 2008).

Após um acompanhamento médio de 60 meses, os efeitos adversos foram em sua maioria de intensidade leve ou moderada e muito semelhantes aos resultados iniciais. Os mais comumente relatados foram edema (incluindo edema periorbital e periférico), náusea, câibras musculares, dor musculoesquelética, diarreia, erupção cutânea e outros efeitos na pele, fadiga, dor abdominal, dor de cabeça e dor nas articulações. Efeitos adversos de grau 3 ou 4 consistiram em neutropenia, trombocitopenia, anemia e elevação das enzimas hepáticas. Efeitos adversos hematológicos ou bioquímicos de graus 3 ou 4 foram infrequentes após 2 anos de terapia. Embora a terapia de primeira linha com imatinibe seja bem tolerada, os pacientes devem ser monitorados quanto a possíveis efeitos adversos graves, como edema e retenção de fluidos grave, toxicidade hematológica, insuficiência cardíaca congestiva e hepatotoxicidade (DRUKER et al., 2006). A frequência estimada de insuficiência cardíaca congestiva ou disfunção ventricular esquerda foi de 0,5 a 1,1% (DRUKER et al., 2006; ATALLAH et al., 2007; BRECCIA et al., 2008).

Ao longo dos anos nenhuma contra-indicação absoluta foi relatada para o uso de imatinibe. No entanto, os pacientes com fração de ejeção cardíaca e taxa de filtração glomerular baixas devem ser observados cuidadosamente, para manejo de possível toxicidade relacionada (HEHLMANN R. et al., 2017; HOCHHAUS et al., 2017).

Apesar do grande sucesso da terapia à base de imatinibe, quando comparada às demais opções farmacológicas, a efetividade do tratamento pode ser limitada pela ocorrência de resistência, de causa multifatorial. A resistência primária se dá quando o medicamento é ineficaz desde o início do tratamento, enquanto a secundária ocorre quando o clone leucêmico ressurgir após uma resposta inicial (JABBOUR et al., 2006). Os mecanismos de

resistência podem ser dependentes ou independentes de BCR-ABL. A reativação da proteína BCR-ABL devido à amplificação gênica ou a mutações no domínio tirosina quinase são os mecanismos de resistência dependentes de BCR-ABL (MILOJKOVIC; APPERLEY, 2009). A sua frequência em pacientes resistentes varia entre 42% e 90%, sendo mais frequentes na fase acelerada e crise blástica (SHAH et al., 2002; HOCHHAUS; LA ROSÉE, 2004). Dentre os mecanismos independentes de BCR-ABL, está a ligação do imatinibe à glicoproteína ácida, o aumento da expressão de bombas de efluxo de fármacos ou a baixa expressão dos transportadores de influxo de medicamentos (HOCHHAUS, 2011; MAIA et al., 2018), falhas de adesão ao tratamento (NOENS et al., 2009; MARIN et al., 2010) e interações medicamentosas (HAOUALA et al., 2011; SÁNCHEZ; PRADOS 2014).

2.3.2 Inibidores de tirosina- quinase de segunda geração: dasatinibe e nilotinibe

A resistência ou intolerância ao imatinibe motivou o desenvolvimento de uma segunda geração de ITQ. No estudo IRIS, a incidência de resistência primária ao imatinibe, ou seja, ausência de RCgC aos 18 meses ocorreu em 24% dos pacientes (O'BRIEN, 2003) e a resistência secundária, progressão da doença ou perda da resposta na vigência do tratamento, em outros 24% dos pacientes após seguimento de cinco anos (DRUKER et al., 2006). Após seguimento de oito anos, 6% dos pacientes descontinuaram o tratamento por intolerância (DEININGER et al., 2009). A taxa estimada de interrupção do tratamento com imatinibe por resistência ou intolerância em estudos observacionais mais recentes continua em torno de 30% (SALEH et al., 2014; HENK et al., 2015; RASHID et al., 2018).

As altas taxas de resposta ao dasatinibe e nilotinibe em segunda linha de tratamento permitiram vislumbrar a possibilidade de que esses ITQ de segunda geração pudessem ter melhor eficácia em comparação com o imatinibe no tratamento de primeira linha. Em ensaios clínicos subsequentes, o dasatinibe e o nilotinibe mostraram respostas mais robustas do que as observadas com o imatinibe em pacientes com LMC recém-diagnosticados, e as indicações para ambos foram ampliadas para incluir a terapia de primeira linha (JABBOUR; KANTARJIAN; CORTES, 2015). O estudo DASISION comparou a eficácia e segurança do dasatinibe com imatinibe em pacientes com LMC recém diagnosticados na fase crônica (KANTARJIAN et al., 2012) e quanto ao nilotinibe, a utilização em primeira linha de tratamento foi estabelecida pelo ensaio clínico ENESTnd (SAGLIO et al., 2010; HOCHHAUS et al., 2016).

No Brasil, tanto o dasatinibe quanto o nilotinibe, no âmbito da assistência pública estão indicados apenas em segunda linha de tratamento (Brasil, 2021).

2.3.2.1 Dasatinibe

Dasatinibe é um agente tiazole carboxamida com potente atividade contra a proteína de fusão BCR-ABL quinase, com ligação tanto à forma ativa quanto inativa da BCR ABL (SHAH et al., 2004). Foi o primeiro ITQ de segunda geração aprovado nos Estados Unidos e Europa para o tratamento de pacientes resistentes ou intolerantes à terapia com imatinibe em todas as fases da LMC. Difere do imatinibe por inibir a forma ativa e inativa do domínio ABL quinase. É cerca de 300 vezes mais ativo do que o imatinibe e, *in vitro*, é ativo contra a maioria dos subclones mutantes resistentes ao imatinibe, com a exceção do clone com a mutação T315I (HOCHHAUS, 2007a).

Num estudo de fase II, que envolveu 186 pacientes com LMC na fase crônica resistentes ou intolerantes ao imatinibe tratados com dasatinibe 140mg/dia, 90% obtiveram Resposta Hematológica Completa (RHC) e a Resposta Molecular Completa (RMC) foi alcançada em 52% dos pacientes. Também houve alcance de respostas moleculares, reduzindo as razões de transcrição BCR-ABL/ABL de 66% no início do tratamento para 2,6% aos 9 meses (HOCHHAUS et al., 2007b). Em pacientes com LMC que falharam ao tratamento com imatinibe, a sobrevida global em seis anos foi de 71% e de 49% a sobrevida livre de progressão (SHAH et al., 2014).

Quanto a toxicidade, ensaios clínicos demonstraram que sintomas gastrintestinais, cefaléia, edema periférico e derrame pleural são os efeitos adversos não hematológicos mais comuns em pacientes em tratamento com dasatinibe. Derrame pleural e do miocárdio, edema pulmonar grave, hipertensão pulmonar e ascite são efeitos menos comuns. Ascite e derrame pleural são geralmente reversíveis com a interrupção do dasatinibe, diuréticos e esteróides. Mielosupressão graus 3 e 4, mais comum em pacientes com LMC na fase acelerada ou crise blástica, constitui a razão mais frequente de interrupção do tratamento com dasatinibe. Os efeitos adversos cardíacos são pouco frequentes e incluem disfunção ventricular, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia, disfunção diastólica e prolongamento do intervalo QT. Os efeitos adversos dermatológicos mais comuns são eritema, rash multiforme, erupção cutânea pruriginosa, esfoliação, irritação, lúpus eritematoso sistêmico, prurido vesicular e erupção cutânea máculo papular. Os sintomas relacionados com o sistema nervoso central ocorrem em menos que 10% dos pacientes e incluem neuropatia, vertigem, sonolência, tremor, síncope, doenças cerebrovasculares e convulsões (AGUILERA e TSIMBERIDOU, 2009).

No Brasil, o dasatinibe foi aprovado pela Anvisa para segunda linha de tratamento da LMC em 2008 (BRASIL, 2008) e em primeira linha em 21 de março de 2012, com exceção dos tratamentos de pacientes assistidos pelo SUS (BRASIL, 2021). No INCA foi incorporado a grade de medicamentos padronizados em junho de 2009.

2.3.2.2 Nilotinibe

Análogo estrutural do imatinibe, o nilotinibe, é uma aminopiridina de segunda geração, capaz de se encaixar no sítio de ligação de ATP da proteína BCR-ABL, inibir a atividade fosfotransferase de tirosinaquinase e assim interromper as cascatas de sinais da proteína nas células leucêmicas, reduzir a proliferação celular e promover apoptose. O racional para o desenvolvimento deste fármaco foi modificar a estrutura química do imatinibe de modo a aumentar a especificidade desse inibidor em relação ao alvo (O'HARE et al., 2005; WEISBERG et al., 2005). Além de ser de 20 a 50 vezes mais potente do que o imatinibe contra o tipo selvagem de BCR-ABL, também mostrou-se significativamente ativo contra toda as variações mutantes da proteína resistentes ao imatinibe em ensaios pré clínicos, com exceção da T315I (REDAELLI et al., 2009). Isto devido a sua maior seletividade e afinidade para a ligação do local do ATP em BCR-ABL (QUINTA'S-CARDAMA; CORTES, 2008). Estudos clínicos com pacientes resistentes ao imatinibe relataram que a sobrevida global após um ano de tratamento com nilotinibe foi de 95% (KANTARJIAN et al., 2007).

A atividade clínica do nilotinibe na LMC fase crônica resistente ou intolerante ao imatinibe foi bem documentado por dois estudos de fase II, um com pacientes em fase crônica e outro, pacientes em fase acelerada (KANTARJIAN et al., 2007; LE COUTRE et al., 2012). Como demonstrou maior capacidade de induzir respostas hematológicas e citogenéticas, foi aprovado pelo FDA em 2007 para tratar pacientes com LMC com Ph-positivo em fase crônica e fase acelerada, mas, não na crise blástica. O estudo de fase II para avaliar resposta hematológica e citogenética na fase crônica da LMC, incluiu 321 pacientes resistentes ou intolerantes ao imatinibe em primeira linha de tratamento em uso 400 mg de nilotinibe por via oral duas vezes ao dia (KANTARJIAN et al., 2007). As respostas foram duráveis, com 84% dos pacientes mantendo a RCM aos 18 meses. A taxa de sobrevida global aos 12 e 18 meses foram 95 e 91 % respectivamente e o tratamento foi descontinuado em 59% dos participantes devido à progressão da doença (27%), efeitos adversos relacionados ao medicamento (15%) ou outras razões (17%) (KANTARJIAN et al., 2008).

No estudo que envolveu 137 pacientes com LMC na fase acelerada resistentes ao imatinibe (80%) ou intolerantes (20%), a resposta RHC foi alcançada em 31% dos pacientes após 1 mês do início da terapia. A RCgMaior foi alcançada em 32% dos pacientes em uma média de 2,8 meses e a RCgC em 20% dos pacientes. Um percentual maior que 70% desses pacientes permaneceram em RCC aos 24 meses. As taxas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão foram respectivamente de 70% e 33 % em 24 meses (LE COUTRE et al., 2012).

Em estudo comparativo ao imatinibe envolvendo pacientes recém diagnosticados em fase crônica, ENESTnd, nilotinibe mostrou-se capaz de produzir maiores taxas de resposta aos três meses, 12 meses, resposta molecular profunda de 4 logs e de 4,5 logs em 5 anos, além de menor risco de progressão (HUGHES et al., 2014; HOCHHAUS et al., 2016).

Quanto a efeitos adversos, num estudo de fase II, foram graduados como leves a moderados e houve intolerância cruzada mínima com o imatinibe. As anormalidades laboratoriais mais comuns graus 3 e 4 foram: elevação da lipase, hipofosfatemia, hiperglicemia e elevação da bilirrubina total. Elevação de transaminases hepáticas foram menos frequentes, em torno de 3%. As alterações hematológicas graus 3 e 4 com percentual maior que 10% foram neutropenia, plaquetopenia e anemia. Derrame pleural ou pericárdico graus 3 e 4 ocorreram em menos de 1%. Efeitos adversos não hematológicos severos foram observados em frequência $\leq 2\%$ e os de maior ocorrência foram *rash*, prurido, náusea, fadiga, cefaleia, diarreia, vômito e constipação (KANTARJIAN et al., 2008).

Os efeitos hematológicos neutropenia e trombocitopenia graus 3 e 4 foram observados num percentual superior a 10% dos pacientes do estudo de fase II envolvendo pacientes em segunda linha de tratamento com nilotinibe com LMC na fase acelerada. Os efeitos adversos não hematológicos foram, em sua maioria, leves a moderados (LE COUTRE et al., 2012).

Embora a maioria dos efeitos adversos ocorra imediatamente ao início do tratamento, a toxicidade cardíaca e pulmonar pode se manifestar meses depois, e apesar de menos frequentes são potencialmente graves (MEDEIROS; POSSICK; FRADLEY, 2018). Acidente vascular cerebral, síndrome coronariana aguda e doença arterial obstrutiva periférica ocorreram em 5% dos 120 pacientes tratados com nilotinibe num estudo comparativo da eficácia e segurança de dasatinibe e nilotinibe (SUH et al., 2017). Num estudo de fase III, com 5 anos de acompanhamento, a frequência de pacientes com efeito adverso de graus 3 e 4, no braço de nilotinibe foi de 71,5%, com 19,9% de interrupção do tratamento. Os efeitos adversos não hematológicos mais comuns foram erupção cutânea

e dor de cabeça e em sua maioria de grau 1/2. Pancreatite e prolongamento sintomático do intervalo QT foram infrequentes. Hipertensão foi relatada em 8,3% dos pacientes. Efeitos cardiovasculares definidos como doença cardíaca isquêmica, efeitos cerebrovasculares isquêmicos e doença arterial obstrutiva periférica foram notificados em 13% dos pacientes, predominantemente em paciente de alto risco cardiovascular. Elevações do colesterol total em qualquer grau ocorreram ou pioraram em 27% dos pacientes. Ocorreram elevações de glicose de qualquer grau ocorridas em 53% dos pacientes, 7% foram de grau 3/4 (HOCHHAUS et al., 2016).

No Brasil, o nilotinibe foi aprovado para pacientes em fase crônica e fase acelerada após falha com imatinibe na portaria nº 347 de 2008 (BRASIL, 2008) e em primeira linha em 28 de março de 2016 (BRASIL, 2016), exceto para pacientes vinculados ao SUS (Brasil, 2021). No INCA foi incorporado a grade de medicamentos padronizados em junho de 2012.

2.4 ADESÃO AO TRATAMENTO

Num consenso realizado em 2003, a Organização Mundial de Saúde (OMS), definiu adesão ao tratamento como “a extensão na qual o comportamento do paciente tomando um medicamento, seguindo uma dieta, e/ou adotando mudanças no estilo de vida corresponde às recomendações fornecidas pelo profissional de saúde”, fenômeno multidimensional determinado pela interação dos seguintes fatores (WHO, 2003):

- 1) Sócios econômicos: Baixa condição econômica que pode induzir o favorecimento de necessidades familiares em detrimento do tratamento; analfabetismo, baixa escolaridade e baixo nível cognitivo, os quais podem restringir a compreensão dos pacientes sobre as instruções dadas pelos profissionais de saúde com respeito a planos e efeitos do tratamento; falta de acesso ao serviço de saúde pela distância da residência do local de tratamento e os custos com transportes; falta de acesso aos medicamentos;
- 2) Relacionados ao sistema de saúde: Consultas curtas, falta de experiência do profissional, falta de acompanhamento e orientação individualizada por equipe multidisciplinar, falta de medicamentos;
- 3) Relacionados à condição de saúde: Doenças crônicas, condições limitantes e com prognóstico ruim;
- 4) Relacionados com a terapia: Duração do tratamento, regimes de tratamento complexos e reações adversas;

5) Relacionado com o paciente: Idade avançada, outras comorbidades, doenças incapacitantes, limitações cognitivas e funcionais, falta de conhecimento sobre sua condição de saúde e tratamento, dificuldades físicas e motoras, crenças e preocupações.

Um inquérito domiciliar de base populacional realizado no Brasil, apontou prevalência de baixa adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas de 30,8% (IC95% 28,8– 33,0) e de apenas 2,6% (IC95% 2,1– 3,2) de pacientes classificados como aderentes aos tratamentos prescritos, com nenhuma resposta positiva nos domínios avaliados (TAVARES et al., 2016). Vários estudos em condições crônicas e terapias, inclusive LMC, tem identificado a não adesão ao tratamento como responsável por desfechos negativos, como aumento de morbimortalidade e de custo relacionado a maior ocorrência de internação hospitalar (WHO, 2003; DARKOW et al., 2007; WU et al., 2010; DESHPANDE et al., 2017; KENNEDY- MARTIN et al., 2017; CUTLER et al., 2018; MARINS et al., 2019).

O gerenciamento da adesão, ou seja, o processo de mensurar, monitorar e apoiar a adesão dos pacientes aos medicamentos pelos sistemas de saúde, provedores, pacientes e suas redes sociais, tem o objetivo de obter o melhor uso por parte dos pacientes a fim de maximizar o potencial de benefício e minimizar o risco de danos (VRIJENS et al., 2012).

Para garantir que as mudanças nos resultados de saúde possam ser atribuídas ao regime recomendado, medidas válidas e confiáveis do construto de adesão são necessárias. Indiscutivelmente, não existe um "padrão ouro" para medir o comportamento de adesão, existem várias estratégias possíveis, embora todas tenham limitações (WHO, 2003).

A adesão é geralmente medida ao longo de um período de tempo e relatada como uma porcentagem, oferecendo informações sobre o comportamento de tomar a dose em relação ao que foi prescrito. Pode ser descrita como variável dicotômica (aderente /não aderente), classificada quanto aos níveis de adesão ou como um valor médio. (ANGHEL; FARCAS; OPREAN, 2019).

Os métodos para medição da adesão são classificados em subjetivos e objetivos, segundo a OMS. Os métodos subjetivos envolvem a auto avaliação do paciente quanto ao seu comportamento frente a terapia prescrita, questionário aplicado por profissional de saúde em entrevista clínica, e envolve certo grau de parcialidade. Os métodos objetivos são as medidas de desfechos clínicos como a medida de pressão arterial num paciente hipertenso. Outras classificações dividem os métodos em diretos ou indiretos (ANGHEL; FARCAS; OPREAN, 2019).

2.4.1 Métodos Diretos

Os métodos diretos referem-se a observação direta da administração do medicamento por um profissional de saúde ou a dosagem do medicamento ou metabólito deste nos fluidos corporais.

A observação direta da administração pode fornecer prova de ingestão do medicamento, mas, também não está isenta de simulação do paciente e como é impraticável que todas as tomadas sejam feitas em presença do profissional, pode ocorrer apenas nas visitas, levando a falsa impressão de adesão ao tratamento.

A dosagem do medicamento ou seu metabólito, embora seja um método considerado preciso e adequado, por oferecer forte evidência de ingestão do medicamento, pode ser influenciado pelo metabolismo do medicamento, variação individual da farmacocinética do medicamento, interações medicamento-medicamento e medicamento-alimento. Além do alto custo, e dependência do consentimento do paciente para coleta de fluidos orgânicos, pode ser enviesado pela tomada do medicamento apenas em período próximo ao exame (Osterberg; Blaschke, 2005; Lam; Fresco, 2015).

2.4.2 Métodos indiretos

Os métodos indiretos são os mais utilizados na prática clínica e incluem o autorrelato ou questionários preenchidos mediante entrevista com profissional de saúde, contagem manual de comprimidos, monitoramento eletrônico da administração do medicamento e taxas de posse obtidos com base nos registros de dispensação de medicamentos da Farmácia (ANGHEL; FARCAS; OPREAN, 2019).

O questionário aplicado por profissionais de saúde acerca do comportamento de adesão, é o procedimento mais simples e barato, e pode ser adaptado para várias populações. No entanto, tende a superestimar a adesão, uma vez que pode ser influenciado pelo viés de memória ou da vontade de relatar do paciente. De forma a tornar a informação mais objetiva e mensurável foram criados questionários validados, os quais, além de medir a adesão, podem também oferecer informações como barreiras e crenças associadas a não adesão (FORBES, et al., 2018). Os mais utilizados são Teste de Morisky Green, *Medication Adherence Report Scale* (MARS), *Beliefs about Medicines Questionnaire* (BMQ) e *The Compliance Questionnaire Rheumatology* (CQR19) (ANGHEL; FARCAS; OPREAN, 2019).

A contagem manual de comprimidos é utilizada para estabelecer o número de doses ingeridas entre as consultas, baseado no número de doses entregues ao paciente na consulta

anterior. É um método simples e de baixo custo. No entanto não há garantia de que as unidades do medicamento não apresentadas ao profissional de saúde, tenham realmente sido ingeridas (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005; LAM; FRESCO, 2015).

O monitoramento da adesão através de dispositivo eletrônico incorporado ao recipiente, como o *Medication Event Monitoring System (MEMS)*, é um método caro, muito utilizado em ensaios clínicos, utilizado como padrão de referência para validar outros métodos de adesão. Oferece informação precisa e detalhada sobre o número de doses tomadas e desvios do regime terapêutico prescrito, presumindo-se que a abertura do recipiente coincida com a ingestão do medicamento. No entanto, o uso incorreto do dispositivo pode induzir a informação falsa (CHECCHI et al., 2014).

Outra estratégia para mensuração da adesão, é a utilização de bancos de dados eletrônicos disponíveis nos Serviços de Farmácia. Muito utilizados especialmente em estudos retrospectivos onde outros métodos não se aplicam, baseiam-se no pressuposto de que o padrão de reposição de medicamento através de prescrição médica coincide com o comportamento de tomar o medicamento. É um método conveniente, barato, que requer um sistema eletrônico centralizado, com consistência entre prescrição e dispensação do medicamento e confiabilidade dos registros. Fornece estimativas aproximadas da adesão, uma vez que a posse do medicamento não garante a ingestão real do medicamento e em alguns casos pode estar superestimado. Dá oportunidade de avaliar a adesão numa população por um longo período de tempo (ANGHEL, FARCAS, OPREAN, 2019). Os métodos mais utilizados em diversas condições crônicas, são o *Proportion of Days Covered (PDC)* e *Medication Possession Ratio (MPR)*. Ambos relatam a disponibilidade do medicamento, estimando a proporção da cobertura de dias prescritos obtido durante um período de observação especificado ao longo de recargas (STEINER; PROCHAZKA, 1997; PETERSON et al., 2007; RAEBEL et al., 2013).

Entre pacientes oncológicos, uma revisão sistemática aponta percentual de adesão aos medicamentos antineoplásicos orais variando entre 16 e 100 % e destaca que a baixa adesão pode impactar na efetividade do tratamento e conseqüentemente gerar substituição desnecessária do medicamento pelo fato do prescritor desconhecer o real motivo da falha terapêutica (RUDDY; MAYER; PATRIDGE, 2009).

2.5 IMPACTO DA ADESÃO NA LMC

A LMC, requer adesão total ao tratamento a fim de maximizar a probabilidade de obtenção de respostas ideais e minimizar os custos de saúde (ALMEIDA; FOGLIATO; COUTO, 2014; NOENS et al., 2014).

O advento dos ITQ BCR- ABL no tratamento da LMC aumentou muito a expectativa de vida dos pacientes com LMC e transformou uma doença maligna incurável em uma condição crônica gerenciável (DEININGER et al., 2021). Atualmente, já existe a perspectiva de interrupção de tratamento com ITQ e manutenção da remissão da doença, em pacientes com respostas moleculares profundas sustentadas (ETIENNE et al., 2016; SAUSSELE et al., 2018; HOCHHAUS et al., 2020). No entanto, estudos anteriores já demonstraram que uma proporção significativa de pacientes não alcança este objetivo devido à não adesão ao tratamento (NOENS et al., 2009; MARIN et al., 2010).

O estudo ADAGIO (Adherence assessment with Glivec: Indicators and Outcomes), em que 169 pacientes foram tratados com imatinibe, foi o primeiro estudo prospectivo que quantificou a prevalência de não adesão ao imatinibe em pacientes com LMC. Este estudo identificou que apenas 14,2 % dos pacientes tinham adesão de 100 %, 71% tomaram menos do que a dose prescrita e 14,8% tomaram mais comprimidos que o prescrito. Os resultados deste estudo configuraram como forte evidência que a não adesão ao tratamento está associada a pior prognóstico (NOENS et al., 2009).

Marin e colaboradores em 2010 publicaram estudo com 87 pacientes em tratamento de primeira linha com imatinibe, em que foi medida a adesão ao tratamento durante três meses através de MEMS (Microeletronic Monitoring Systems), dispositivo eletrônico encaixado na tampa do frasco de medicamentos que registra a frequência de abertura da tampa, considerado padrão ouro para mensuração de adesão. Neste estudo foi demonstrado que a adesão ao tratamento é um fator crítico para alcançar e manter a resposta molecular. Na análise multivariada, a adesão foi o único preditor independente para obter resposta molecular completa no acompanhamento a longo prazo (MARIN et al., 2010).

Em relação a adesão ao tratamento com ITQ BCR- ABL de segunda geração, existem poucos estudos. Num estudo retrospectivo publicado em 2012, os pacientes que receberam nilotinibe, regime terapêutico com duas tomadas ao dia tiveram pior adesão, em comparação com os pacientes que tomaram dasatinibe, regime terapêutico de uma vez ao dia. No entanto, não foi encontrada correlação entre adesão e resposta ao tratamento (YOOD et al., 2012).

Embora já seja bastante conhecido a relação entre a adesão e a efetividade do tratamento da LMC, muitos pacientes ignoram o fato de que perder algumas doses da terapia

possa afetar sua resposta ao tratamento. Portanto, baseado na mensuração da adesão, a educação do paciente quanto a doença e o tratamento e o monitoramento contínuo deste são fundamentais. Programas de educação de pacientes, dispositivos com função lembrete, forte apoio familiar, uma sólida relação médico-paciente, aconselhamento periódico por telefone e gerenciamento proativo de reações adversas são iniciativas que podem contribuir para aumentar a adesão ao tratamento (ALMEIDA; FOGLIATO; COUTO, 2014).

No Brasil, em 2002, o conceito de Pharmaceutical Care traduzido como Atenção Farmacêutica foi definido como “um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde” (OPAS, 2002).

A Atenção Farmacêutica contribui para o uso racional de medicamentos, na medida em que faz um acompanhamento sistemático da terapia medicamentosa utilizada pelo indivíduo, para avaliar e garantir a necessidade, a segurança e a efetividade no processo de utilização de medicamentos (DADER; ROMERO, 1999).

LAM e CHEUNG, 2016, publicaram um estudo para avaliar o impacto de um programa de terapia oral anticâncer gerenciado por farmacêutico num hospital da Califórnia, Estados Unidos da América, sobre a adesão ao tratamento em pacientes com LMC versus resultados alcançados no tratamento usual, sem intervenção. O grupo de intervenção resultou numa porcentagem maior da taxa de adesão ao imatinibe em comparação com o tratamento usual (88,6% vs 65,8%, $p = 0,0046$).

Uma equipe multidisciplinar altamente especializada e bem treinada, capaz de ganhar a confiança dos pacientes, identificar as causas de não adesão, estabelecer uma abordagem individualizada e melhorar a adesão ao tratamento em longo prazo, é de extrema importância para o tratamento de pacientes com LMC na era moderna. (ALMEIDA; FOGLIATO; COUTO, 2014).

3 JUSTIFICATIVA

A evolução da resposta terapêutica aos ITQ no tratamento da LMC nos últimos 20 anos, tem sido baseado em ensaios clínicos randomizados, com critérios de inclusão rigorosos, “padrão ouro” para avaliar a eficácia e a segurança de novas terapias. No entanto, análises de estudos observacionais, “estudos de mundo real”, podem oferecer evidências científicas, resultados mais fidedignos à realidade da população em geral, que reflitam melhor as condições reais a que os pacientes estejam expostos, e o manejo dos tratamentos (PULTE et al., 2011). Estes podem registrar o quanto a prática clínica diária, reflete as diretrizes internacionais, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (RADICH et al., 2018) e European Leukemia Net (ELN) (BACCARANI et al., 2013). Há, portanto, crescente interesse e valorização da pesquisa observacional (MAURO et al., 2015).

O presente estudo pretende caracterizar o tratamento de pacientes da LMC com ITQ no INCA, ao longo de duas décadas, determinando fatores preditivos do alcance de resposta terapêutica ideal e desfechos de longo prazo, sobrevida global no tratamento como um todo e sobrevida livre de eventos no tratamento de primeira linha. Apesar do imatinibe continuar sendo o tratamento preconizado para tratamento em primeira linha de LMC no Brasil, os resultados de longo prazo na população brasileira ainda são escassos na literatura.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Descrever o tratamento de LMC em primeira linha no INCA, caracterizando a resposta terapêutica ao imatinibe, sobrevida global e sobrevida livre de eventos e o impacto da alta adesão na resposta terapêutica.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Fazer análise descritiva da população quanto às características sociodemográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento;
- Estimar o grau de adesão ao tratamento de primeira linha com imatinibe no primeiro ano de tratamento da LMC;
- Estimar os fatores preditivos da resposta terapêutica ótima aos três e 12 meses, sobrevida global para todo o tratamento e sobrevida livre de eventos para imatinibe;
- Estimar as curvas de sobrevida global para todo o tratamento e sobrevida livre de eventos do tratamento de primeira linha com imatinibe.

5 MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional do tipo coorte retrospectiva, conduzido no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), instituição pública federal do Ministério da Saúde (MS), Brasil.

5.2 SUJEITOS

A população do estudo foi selecionada a partir do sistema eletrônico de gerenciamento e dispensação da Farmácia Hospitalar. Foram elegíveis pacientes com diagnóstico de LMC e idade ≥ 18 anos, que estavam em tratamento com imatinibe em dezembro de 2004, época de implantação do sistema eletrônico na Farmácia, e os que iniciaram tratamento até dezembro de 2017, com seguimento até dezembro de 2018.

Foram selecionados 336 pacientes. Destes, foram excluídos 13 pacientes que iniciaram tratamento com imatinibe após recaída de transplante alogênico de células tronco-hematopoiéticas. Desta forma, a coorte do estudo foi constituída por 323 pacientes com diagnóstico de LMC e idade ≥ 18 anos, tratados com ITQ BCR-ABL, no período de 2000 a 2018.

O seguimento foi realizado até dezembro de 2018, com avaliação dos desfechos e das censuras, até óbito ou interrupção do tratamento da LMC por qualquer motivo.

5.3 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados de prontuários eletrônicos, físicos, Banco de Dados do Laboratório de Biologia Molecular e sistema informatizado da Farmácia do Hospital do Câncer I/INCA. A partir desta coleta foi construído um banco de dados com as variáveis do quadro abaixo.

Quadro 6: Variáveis do Banco de Dados.

Variável	Definição
Nome e matrícula no INCA	Nome completo do paciente e matrícula
Sexo	Masculino; Feminino
Data de nascimento	Data de nascimento
Idade ao diagnóstico de LMC	Idade ao diagnóstico de LMC Faixa etária: < 40 anos; 40 a 60 anos e \geq 60 anos (idosos)
Nível de escolaridade	Até o Ensino fundamental (analfabeto, alfabetizado, ensino fundamental incompleto/ completo); Ensino médio (incompleto/ completo); Ensino superior e pós-graduação (incompleto/ completo)
Local de residência	Classificação de acordo com o município em mesorregiões do estado do Rio de Janeiro (IBGE)
Data do diagnóstico de LMC	Data do diagnóstico de LMC
Fase da LMC na data do diagnóstico	Fase crônica Fase acelerada Crise blástica
Classificação de risco	Índice de Sokal
Tratamento prévio ao imatinibe com Interferon	Sim/ Não
Transplante alogênico de células tronco-hematopoiéticas	Sim/ Não
Data do transplante alogênico de células tronco-hematopoiéticas	Data do procedimento
Data de início do tratamento com Imatinibe	Data da primeira dispensação de imatinibe
Data da última dispensação de imatinibe	Data da última dispensação de imatinibe
Data da última dispensação no período equivalente a avaliação de resposta terapêutica aos três e 12 meses	Data da dispensação para cálculo do MPR
Redução de dose de imatinibe para 300 mg	Sim/ Não
Aumento de dose para 600 mg	Sim/Não
Período de início do tratamento com Imatinibe	Agrupamento nos períodos de 2000 a 2008 / 2009 a 2017, conforme Diretrizes de tratamento (Brasil, 2001; Brasil 2008)
Tempo decorrido entre a data do diagnóstico até o início do tratamento com Imatinibe	Categorias: < 1 ano e > 1 ano
Segunda linha de tratamento	Sim/ Não
Segunda linha de tratamento com dasatinibe	Sim/ Não
Segunda linha de tratamento com nilotinibe	Sim/ Não

Continuação Quadro 6: Variáveis do Banco de Dados

Data de início de tratamento de segunda linha com dasatinibe	Data da primeira dispensação de dasatinibe
Data da última dispensação de dasatinibe	Data da última dispensação de dasatinibe
Data de início de tratamento de segunda linha com nilotinibe	Data da primeira dispensação de nilotinibe
Data da última dispensação de nilotinibe	Data da última dispensação de nilotinibe
Terceira linha de tratamento	Sim/ Não
Terceira linha de tratamento com dasatinibe	Sim/ Não
Terceira linha de tratamento com nilotinibe	Sim/Não
Data de início de tratamento de terceira linha com dasatinibe	Data da primeira dispensação de dasatinibe
Data da última dispensação de dasatinibe	Data da última dispensação de dasatinibe
Data de início de tratamento de terceira linha com nilotinibe	Data da primeira dispensação de nilotinibe
Data da última dispensação de nilotinibe	Data da última dispensação de nilotinibe
Resposta terapêutica aos três meses	Nível de resposta: Ótima, Alerta e Falha (BACCARANI, 2013)
Resposta terapêutica aos 12 meses	Nível de resposta: Ótima, Alerta e Falha (BACCARANI, 2013)
Atenção Farmacêutica	Sim/ Não
Data da início da Atenção Farmacêutica	Data de início da Atenção Farmacêutica
Óbito	Sim/ Não
Data do óbito	Data do óbito

5.4 ADESÃO AO TRATAMENTO

Pela natureza retrospectiva do estudo, a adesão ao tratamento foi medida indiretamente pelo método Medication Possession Ratio (MPR), (STEINER, PROCHAZKA, 1997; PETERSON et al., 2007; RAEBEL et al., 2013).

O MPR foi calculado dividindo o número de dias de fornecimento do imatinibe pelo número de dias entre a primeira e a última dispensação, multiplicado por 100, truncado em 100 %, no período até a data de avaliação de resposta de três e 12 meses de tratamento com imatinibe. O paciente foi considerado aderente ao tratamento se $MPR > 95\%$.

O MPR não foi calculado para os pacientes com início de tratamento anterior a dezembro de 2004, por falta de registro eletrônico da dispensação pela Farmácia. A data de início do tratamento foi definida como a data da primeira dispensação de imatinibe ou como a data da primeira prescrição médica registrada no prontuário físico, no caso dos pacientes que iniciaram tratamento em período anterior a dezembro de 2004, em que não existiam registros eletrônicos na Farmácia.

5.5 RESPOSTA TERAPÊUTICA

A resposta terapêutica foi avaliada através de análise citogenética ou RT-qPCR, realizados em laboratórios especializados do INCA. O alcance de resposta ótima aos três e 12 meses foi estabelecido de acordo com a diretriz internacional do ELN- *European Leukemia Network* (Baccarani et al., 2013), recomendação vigente no período da análise de dados.

Resposta terapêutica ótima aos três meses foi definida como no mínimo, expressão de BCR-ABL $\leq 10\%$ ou Ph+ $\leq 35\%$ e aos 12 meses, no mínimo expressão de BCR-ABL $\leq 0,1\%$ (RMM) ou Ph+ = zero.

A resposta citogenética dos pacientes foi baseada na prevalência de metáfases positivas para o cromossomo Ph em pelo menos 20 metáfases investigadas em cada amostra de medula óssea.

O monitoramento molecular foi feito pela medição do número de transcritos BCR-ABL1 no sangue periférico, por RT-qPCR usando o gene ABL1 como controle. Os resultados da relação BCR-ABL1 em porcentagem foram relatados pela Escala Internacional.

Para caracterização da resposta terapêutica precoce, aos três meses de tratamento, e aos 12 meses os resultados dos exames realizados foram colhidos em data mais próxima ao marco terapêutico. Aqueles que interromperam o tratamento antes do período de avaliação da resposta foram caracterizados como falha ao tratamento.

5.6 INTOLERÂNCIA MEDICAMENTOSA

A intolerância ao imatinibe foi caracterizada através da redução da dose de imatinibe na receita médica e confirmada por registro em prontuário físico ou eletrônico.

5.7 ANÁLISE DE DADOS

Para início da análise de dados foi realizada uma análise descritiva das variáveis sociodemográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento, através de medidas de frequência, tendência central e de dispersão. Para gerenciamento do banco de dados e análises estatísticas foi usado o software SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*, versão 22.0).

Foi realizado o teste qui-quadrado ou de Fisher para avaliar diferenças das distribuições das variáveis categóricas, entre os grupos de comparação (início de tratamento com imatinibe; fase da doença; resposta terapêutica aos três e 12 meses), considerando o nível de significância de 5 %. As variáveis contínuas foram testadas quanto a normalidade pelo Teste de Kolmogorov e realizados testes paramétricos (Teste T) ou não paramétricos (Teste Mann Whitney) para comparação das medidas de tendência central (média, mediana).

Foram estimadas as razões de chances (*odds ratio*) através de modelos multivariados para identificar fatores (sexo, idade, nível de escolaridade, ano de início do imatinibe, tempo entre o diagnóstico e o início de tratamento, tratamento prévio com interferon, fase da doença, score de Sokal, MPR e Atenção farmacêutica) associados ao alcance da resposta terapêutica ótima aos três meses e aos 12 meses. Primeiramente, foi realizada análise bivariada das variáveis categóricas com os desfechos resposta terapêutica aos três e 12 meses, através de regressão logística não condicional e os modelos multivariados foram construídos selecionando as variáveis que na análise bivariada apresentaram *p*-valor do teste de qui-quadrado de wald $\leq 0,20$. O ajuste geral dos modelos foi feito testando a hipótese de que o modelo hipotetizado apresenta ajustamento aos dados com a função de verossimilhança, e de forma que reflita a probabilidade de que o modelo estimado represente o conjunto de dados analisados.

Para o teste de verossimilhança (-2LL), assume-se uma distribuição qui-quadrado ($n-p$) correspondente aos graus de liberdade, na qual “*n*” representa o número de respondentes e “*q*” o número de parâmetros do modelo. Para o modelo final foram selecionadas as variáveis com melhor resultado na estatística de Wald, que mais provocaram modificação no OR (razão de chances) de interesse e que diminui a 2-LL do modelo.

5.8 SOBREVIDA GLOBAL E SOBREVIDA LIVRE DE EVENTOS AO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA

As análises de sobrevida foram feitas para 5 e 10 anos, para toda a coorte, sem distinção da fase da doença ao diagnóstico, e para o grupo de pacientes diagnosticados na

fase crônica. Foi utilizado o método de Kaplan-Meier e o teste log-rank para comparação das curvas, com nível de significância de 5%.

Foram estimadas as razões de risco (*hazard ratio*) das covariáveis fase da doença, sexo, idade, nível de escolaridade, tempo entre o diagnóstico e o tratamento com imatinibe, índice de Sokal, Atenção farmacêutica, MPR, resposta terapêutica e redução de dose, através de análise univariada por regressão de Cox.

A análise multivariada foi realizada somente com as variáveis que apresentaram valor de $p < 0,20$ na análise univariada. Por conseguinte, todas as variáveis que apresentavam $p < 0,20$ foram analisadas em conjunto. No modelo final, permaneceram os fatores que apresentaram valor de $p < 0,05$. Foi realizada análise de resíduos de Cox-Snell para estimar o ajuste do modelo.

Na análise de Sobrevida Global foi considerado o período entre a data de início do tratamento com imatinibe até data de óbito por qualquer causa ou a última data de registro de acompanhamento clínico no prontuário do paciente.

Na análise de Sobrevida Livre de Eventos foi considerado o período entre a data de início do tratamento com imatinibe até data de evento indicador de falha terapêutica (progressão de doença ou intolerância) ao tratamento com imatinibe (redução de dose definitiva, aumento de dose definitiva, suspensão do tratamento, mudança para segunda linha de tratamento e óbito em decorrência da LMC) ou a última data de registro de acompanhamento clínico no prontuário do paciente. Pacientes submetidos a transplante alogênico de células tronco- hematopoiéticas foram censurados na data do procedimento.

5.9 ASPECTOS ÉTICOS

Em cumprimento às exigências da Resolução Conselho Nacional de Saúde 466/2012, o projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição proponente, Escola Nacional de Saúde Pública/ Fundação Oswaldo Cruz, e a coparticipante, Instituto Nacional de Câncer e aprovado em 11 de julho de 2019 sob o parecer CAAE: 11174919.4.3001.5274.

6 RESULTADOS

A identificação de pacientes adultos com diagnóstico de LMC tratados com imatinibe a partir de registro eletrônico da Farmácia resultou numa coorte de 323 pacientes.

A Tabela 1 apresenta as características da coorte quanto aos aspectos sociodemográficos e clínicos ao diagnóstico, quanto às variações de conduta terapêutica e quanto aos desfechos clínicos. Os dados são apresentados para a população como um todo e após estratificação de acordo com início do tratamento com imatinibe. Essa estratificação foi feita em função das mudanças das diretrizes de tratamento da LMC no Brasil. No período de 2000 a 2008, o imatinibe tinha indicação de tratamento em primeira linha apenas para pacientes na fase acelerada e crise blástica, sendo usado em segunda linha nos pacientes intolerantes ou resistentes ao interferon (Brasil, 2001). A partir de 2009, o imatinibe passou a ser tratamento padrão de primeira linha em qualquer fase da doença (Brasil, 2008). Desta forma, pareceu-nos importante avaliar se havia diferenças na composição da coorte em função da data de início do uso de imatinibe.

Quanto às características sócio-demográficas, considerando a coorte toda, observa-se maior prevalência do sexo masculino, maior percentual de pacientes na faixa etária entre 40 e 60 anos, com mediana de idade de 49,5 (IC95% 47,6-51,1), e uma proporção decrescente entre os níveis de escolaridade básica, intermediária e superior. Os pacientes residiam majoritariamente na área metropolitana do Rio de Janeiro. Considerando a estratificação em função da data de início do imatinibe, não foi observada diferença estatisticamente significativa para nenhuma das variáveis sociodemográficas.

Do ponto de vista clínico, houve grande predomínio dos pacientes diagnosticados na fase crônica da doença e com Índice de Sokal baixo ou intermediário, sem que houvesse diferença mesmo considerando a estratificação pelo ano de início do imatinibe. Considerando toda a população, aproximadamente um terço dos pacientes recebeu interferon previamente ao uso de imatinibe. O uso prévio do interferon foi praticamente restrito ao período entre 2000 e 2008, ocorrendo em aproximadamente dois terços dos pacientes diagnosticados nessa época, se comparados com apenas 2% dos pacientes que iniciaram imatinibe entre 2009 e 2017. O tempo para início do uso de imatinibe a partir do diagnóstico também diferiu significativamente em função da estratificação pelo período de início do tratamento. A partir de 2009, com a aprovação do imatinibe em primeira linha de tratamento para todas as fases da doença, praticamente todos os pacientes receberam imatinibe em menos de um ano, sendo que 82,6% iniciaram tratamento dentro de 30 dias após o diagnóstico de LMC.

A adesão ao tratamento com imatinibe, avaliada por MPR > 95%, foi superior a 70% na coorte, e não diferiu entre os períodos de início de tratamento.

Ao longo do seguimento da coorte, observou-se a ocorrência de redução ou aumento da dose de imatinibe. Tais ocorrências foram mais frequentes para os pacientes que iniciaram o uso de imatinibe entre 2000 e 2008, provavelmente em função da indisponibilidade de um tratamento de segunda linha em caso de intolerância ou falha terapêutica.

Da população do estudo, 227 (70,3%) pacientes foram tratados apenas com imatinibe em primeira linha de tratamento, com mediana de tratamento de 80 meses (faixa 0,50-217,5). Dentre os pacientes em que houve interrupção da primeira linha de tratamento, em 50 (28,2%) pacientes a interrupção foi anterior à padronização de um ITQ de segunda geração no INCA. O dasatinibe foi padronizado na instituição em 2009. Houve predomínio da utilização de dasatinibe em segunda linha de tratamento, com mediana de tratamento de 20,7 meses (faixa 0,20-105,90). Os 5 pacientes tratados com nilotinibe, medicamento padronizado no INCA em 2012, tiveram mediana de tratamento de 44,1 meses (faixa 1,0 - 120,1). Na terceira linha de tratamento, houve predomínio da utilização de nilotinibe.

Com relação à avaliação da resposta terapêutica na população geral, o número de pacientes sem informação aos 3 meses (N = 119) foi maior do que aos 12 meses (N = 58), em decorrência das diferenças de conduta ao longo do tempo. Considerando o alcance da resposta, o percentual de resposta ótima aos três meses foi maior entre os pacientes que iniciaram o imatinibe entre 2009 e 2017, se comparados aos que iniciaram entre 2000 e 2008. Aos 12 meses, já não foi possível detectar diferença significativa em função do período de início do tratamento. Dentre os 166 pacientes que alcançaram resposta ótima aos três meses, 143 foram avaliados novamente aos 12 meses. Dentre esses, 90 (62,9 %) mantiveram resposta ótima, 23 (16,1%) foram classificados como alerta e 30 (21,0%) tiveram falha ao tratamento (dados não mostrados). Dentre os pacientes que não alcançaram resposta precoce e foram avaliados aos 12 meses (N = 44), 03 (6,8%) foram classificados como alerta e 41 (93,2%) pacientes seguiram sem resposta ótima aos 12 meses (dados não mostrados). Dentre os 121 pacientes que alcançaram resposta ótima aos 12 meses, 51 (42,2%) alcançaram nível de transcritos BCR-ABL compatíveis com a caracterização de Resposta Molecular Profunda (dados não mostrados). Dentre os 144 que não alcançaram resposta ótima aos 12 meses, 36 (25%) foram classificados como alerta e 108 (75%) como falha ao tratamento (dados não mostrados).

A Tabela 2 mostra a distribuição das características sociodemográficas, clínicas e de tratamento da coorte de LMC (2000-2017) em relação à obtenção de resposta terapêutica ótima aos 3 e 12 meses. As características que aparentemente contribuíram para a obtenção de resposta ótima tanto aos 3 quanto aos 12 meses foram: nível de escolaridade médio ou superior, apresentação da doença em fase crônica, boa adesão ao tratamento (MPR > 95%). Além desses fatores, o início do tratamento após 2009 e a realização de atenção farmacêutica também pareceram contribuir para resposta ótima, embora com resultados significativos apenas aos 3 meses.

Quando as variáveis com aparente associação positiva com a resposta terapêutica foram avaliadas em modelos multivariados (Tabela 3), apenas a apresentação da doença em fase crônica e a boa adesão ao tratamento (MPR > 95%) se mantiveram como preditores de resposta ótima tanto aos 3 quanto aos 12 meses. A escolaridade média ou superior só se manteve no modelo de resposta ótima aos 3 meses, enquanto o início do tratamento após 2009 só se manteve no modelo de resposta ótima aos 12 meses. Em função da importante contribuição prognóstica da fase da doença ao diagnóstico, reavaliamos os modelos considerando apenas os pacientes diagnosticados na fase crônica da LMC, e observamos que apenas a boa adesão ao tratamento com imatinibe e a escolaridade média ou superior foram preditores de resposta ótima tanto aos 3 quanto aos 12 meses. A Atenção Farmacêutica não permaneceu em nenhum dos modelos multivariados finais.

Em seguida, as características sociodemográficas, clínicas e de tratamento da coorte de LMC foram avaliadas quanto ao impacto prognóstico para os desfechos de sobrevida em 10 anos (SLE e SG). As variáveis que apresentaram aparente associação com algum dos desfechos foram então avaliadas em modelos multivariados de Cox para a coorte completa ou apenas entre os pacientes em fase crônica (Tabela 4). Quando considerando a coorte completa, a SLE foi de 48,0% (IC95%: 42,1% - 53,9%) enquanto a SG foi de 72,0% (IC95%: 66,1% - 77,9%) aos 10 anos. Os fatores prognósticos de piores desfechos tanto para SLE quanto para SG foram idade > 60 anos e ausência resposta ótima aos 12 meses. A falha de adesão (MPR ≤ 95%) foi também fator prognóstico para pior SLE, enquanto as fases avançadas da LMC foram prognósticas de pior SG. Na análise restrita aos pacientes diagnosticados em fase crônica, a SLE foi também de 48,0% (IC95%: 42,1% - 53,9%) enquanto a SG foi de 76,0% (IC95%: 70,1% - 81,9%) aos 10 anos. A ausência de resposta ótima aos 12 meses e a falha de adesão (MPR ≤ 95%) se mantiveram como fatores prognósticos para pior SLE, enquanto idade > 60 anos e ausência resposta ótima aos 12 meses continuaram como únicos fatores prognósticos para pior SG.

Tabela 1: Características sociodemográficas e clínicas ao diagnóstico e variáveis do tratamento

Variáveis sócio demográficas e do tratamento	Início do imatinibe						p-valor
	Todos n = 323		2000-2008 n = 133		2009-2017 n = 190		
	N	%	N	%	N	%	
Sexo							
Feminino	136	42,1	55	41,4	81	42,6	0,819 ^a
Masculino	187	57,9	78	58,6	109	57,4	
Idade ao diagnóstico (anos)							
18 - 40	101	31,3	49	36,8	52	27,4	0,218 ^a
40 - 59	128	39,6	54	40,6	74	38,9	
≥ 60	94	29,1	30	22,6	64	33,7	
Nível de Escolaridade							
Até Ensino Fundamental	139	43,3	59	44,4	80	42,5	0,937 ^a
Nível Médio	102	31,8	42	31,6	60	31,9	
Nível Superior/Pós Grad, Sem Informação	80	24,9	32	24,0	48	25,6	
	2				2		
Local de Residência							
Região Metropolitana	262	81,1	108	81,8	154	80,6	0,885 ^a
Outras Regiões	61	18,9	24	18,2	37	19,4	
Índice de Sokal							
Baixo / Intermediário	70	80,5	28	80	42	80,8	0,280 ^a
Alto	17	19,5	7	20,0	10	19,2	
Sem Informação	236		98		138		
Fase da LMC							
Fase Crônica	275	85,1	111	83,4	164	86,3	0,477 ^a
Outras	48	14,9	22	16,6	26	13,7	
Tratamento prévio (INF)							
Não	233	72,1	47	35,3	186	97,9	<0,001 ^a
Sim	90	27,8	86	64,7	4	2,1	
Início de imatinibe (anos)							
≤ 1	281	87,0	96	72,2	185	97,4	<0,001 ^b
> 1	42	13,0	37	27,8	5	2,6	
MPR							
> 95%	200	73,8	57	70,4	143	75,3	0,402 ^b
≤ 95%	71	26,2	24	29,6	47	24,7	
Sem informação	52		52		0		
Redução de dose (imatinibe)							
Não	241	88,9	65	80,2	176	92,6	0,003 ^b
Sim	30	11,07	16	19,8	14	7,4	
Sem informação	52		52		0		

Tabela 1 (Continuação): Características sociodemográficas e clínicas ao diagnóstico e variáveis do tratamento

Resultados	Início do Imatinibe						p-valor
	Todos n = 323		2000-2008 n = 133		2009-2017 n = 190		
	N	%	N	%	N	%	
Aumento de dose (imatinibe)							
Não	251	92,6	69	85,2	182	95,8	0,001^b
Sim	20	7,4	12	14,8	8	4,2	
Sem informação	52		52		0		
Segunda linha							
Não	227	70,3	96	72,2	131	68,9	0,820 ^b
Sim	96	29,7	37	27,8	59	31,1	
Dasatinibe	91	28,2	35	26,3	56	29,5	
Nilotinibe	5	1,5	2	1,5	3	1,6	
Terceira linha							
Não	288	89,2	118	88,7	170	89,5	0,726 ^b
Sim	35	10,8	15	11,3	20	10,5	
Dasatinibe	4	1,2	1	0,8	3	1,6	
Nilotinibe	31	9,6	14	10,5	17	8,9	

^a Teste do Qui-quadrado; ^b Teste exato de Fisher; IFN – Interferon – Em negrito resultados com $p < 0,05$

Tabela 1 (Continuação): Características sociodemográficas e clínicas ao diagnóstico e variáveis do tratamento

Resultados	Início do Imatinibe						p-valor
	Todos n = 323		2000-2008 n = 133		2009-2017 n = 190		
	N	%	N	%	N	%	
Resposta ótima (3 meses)							
Não	44	21,6	20	37,0	15	10,6	0,001^b
Sim	160	78,4	34	63,0	127	89,4	
Sem informação	119		79		48		
Resposta ótima (12 meses)							
Não	144	54,3	54	62,8	90	50,3	0,056 ^b
Sim	121	45,7	32	37,2	89	49,7	
Sem informação	58		47		11		
Óbito por qualquer causa							
Todo tratamento	85	26,3	48	36,1	37	19,5	<0,001^b

^a Teste do Qui-quadrado; ^b Teste exato de Fisher; IFN – Interferon – Em negrito resultados com $p < 0,05$

Tabela 2: Distribuição de características sociodemográficas, clínicas e de tratamento e ocorrência de resposta ótima ao imatinibe aos 3 ou 12 meses

Variáveis	Resposta ótima (3 meses) n = 204					Resposta ótima (12 meses) n = 265				
	Sim		Não		p-valor	Sim		Não		p-valor
	N	%	N	%		N	%	N	%	
Sexo										
Feminino	71	44,4	19	43,2		56	46,3	58	40,3	
Masculino	89	55,6	25	56,8	0,888 ^a	65	53,7	86	59,7	0,326 ^a
Idade ao diagnóstico										
18 - 40	41	25,6	18	40,9		32	26,4	52	36,1	
40 - 59	67	41,9	14	31,8		45	37,2	57	39,6	
≥ 60	52	32,5	12	27,3	0,138 ^a	44	36,4	35	24,3	0,073 ^a
Nível de Escolaridade										
Ens. Médio/Superior	98	62,0	17	38,6		77	64,7	73	50,7	
Ensino Fundamental	60	38,0	27	61,4	0,006^a	42	35,3	71	49,3	0,022^a
Sem informação	2					2		0		
Índice Sokal										
Baixo / Intermediário	41	80,4	12	80		32	80	32	78	
Alto	10	19,6	3	20,0	0,973 ^b	8	20,0	9	22,0	0,829 ^a
Sem informação	109		29			81		103		
Fase da doença										
Fase crônica	144	90,0	32	72,7		111	91,7	117	81,2	
Outras	16	10,0	12	27,3	0,003^a	10	8,3	27	18,8	0,014^a
Início do imatinibe										
2000-2008	34	21,3	20	45,5		32	26,4	54	37,5	
2009-2017	126	78,7	24	54,5	0,001^a	89	73,6	90	62,5	0,056 ^a
Interferon prévio										
Não	133	83,1	34	77,3		96	79,3	111	77,1	
Sim	27	16,9	10	22,7	0,372 ^a	25	20,7	33	22,9	0,658 ^a
Tempo para Imatinibe										
≤ 1	147	91,9	41	93,2		111	91,7	130	90,3	
> 1	13	8,1	3	6,8	0,775 ^b	10	8,3	14	9,7	0,680 ^a
MPR										
> 95%	136	91,3	29	69,0		95	88,0	86	65,6	
≤ 95%	13	8,7	13	31,0	< 0,001^a	13	12,0	45	34,3	< 0,001^a
Sem informação	11		2			13		13		
Atenção Farmacêutica										
Não	127	79,4	41	93,2		97	80,2	119	83,2	
Sim	33	20,6	3	6,8	0,018^b	24	19,8	24	16,8	0,522 ^a

^a Teste qui-quadrado; ^b Teste de Fisher; ^c Teste Mann-Whitney; em negrito resultados com p < 0,05.

Tabela 3: Modelos de regressão logística para resposta ótima ao imatinibe aos 3 e aos 12 meses.

Variáveis	Todos				Fase Crônica			
	3 meses		12 meses		3 meses		12 meses	
	OR ^b	IC95%	OR ^b	IC95%	OR ^b	IC95%	OR ^b	IC95%
MPR								
> 95%	1,00		1,00		1,00		1,00	
≤ 95%	5,22	2,07 - 13,19	4,15	2,03 - 8,46	5,25	1,95 - 14,09	3,22	1,55 - 6,69
Fase da LMC								
Fase Crônica	1,00		1,00					
Outras	4,10	1,62 - 10,38	3,10	1,35 - 7,27		-		-
Nível de Escolaridade								
Ens. Médio/ Superior	1,00		-		1,00		1,00	
Ensino Fundamental	2,64	1,24 - 5,63	-	-	2,37	1,02 - 5,53	2,18	1,17 - 4,05
Início imatinibe								
2009-2017	-		1,00					
2000-2008	-	-	2,01	1,04 - 3,88	-	-	-	-
(-) 2LL		173,20		299,10		141,33		256,77
p-valor (H-L)		0,913		0,972		0,805		0,921

^a Teste Wald; ^b Ajustado por idade; H-L: Hosmer & Lemeshow

Figura 4: Curva de Sobrevida Livre de Eventos no tratamento de primeira linha da Leucemia Mieloide Crônica em relação ao alcance da resposta terapêutica ótima em 12 meses.

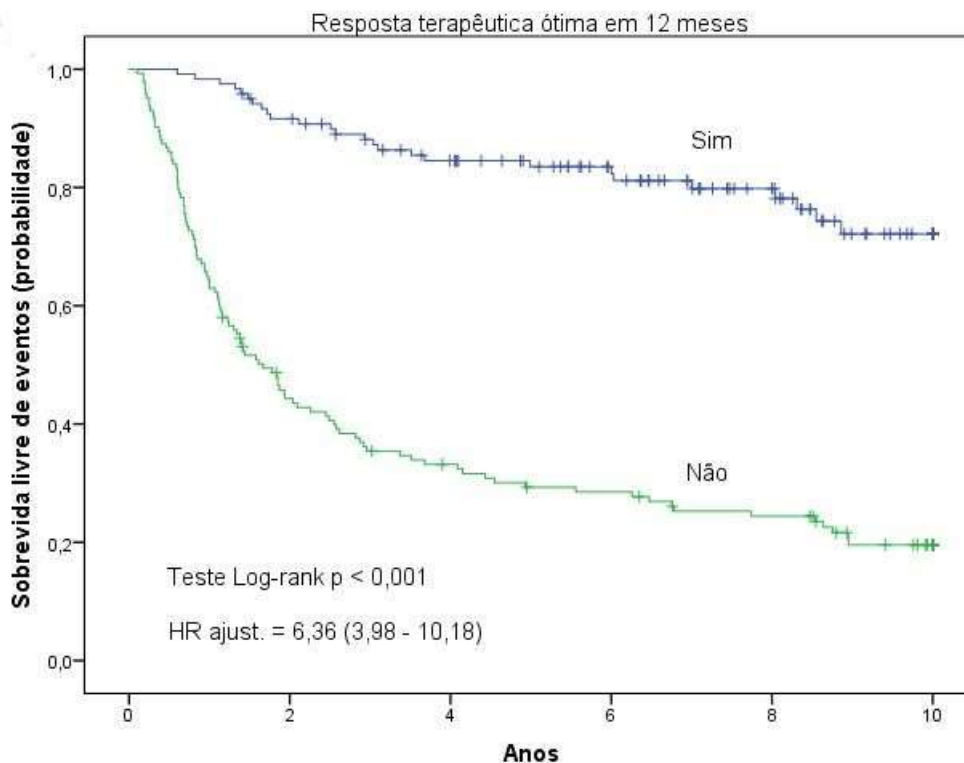


Figura 5: Curva de Sobrevida Global no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica em relação ao alcance da resposta terapêutica ótima em 12 meses.

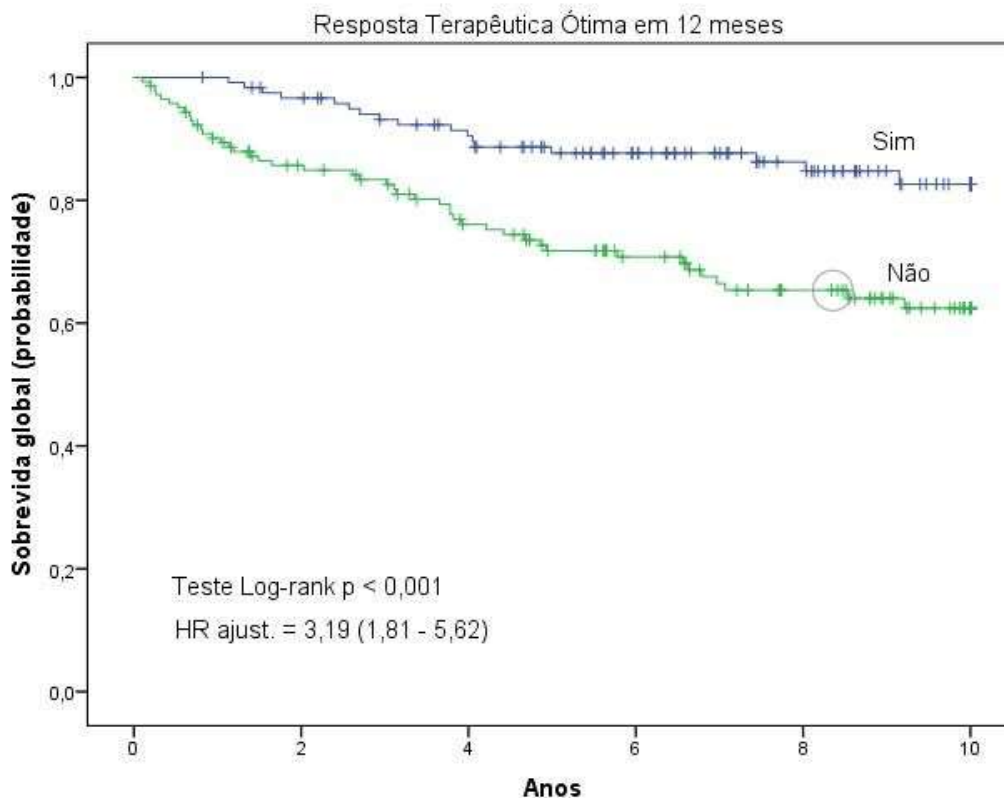


Figura 6: Curva de Sobrevida Livre de Eventos no tratamento de primeira linha da Leucemia Mieloide Crônica em relação a idade.

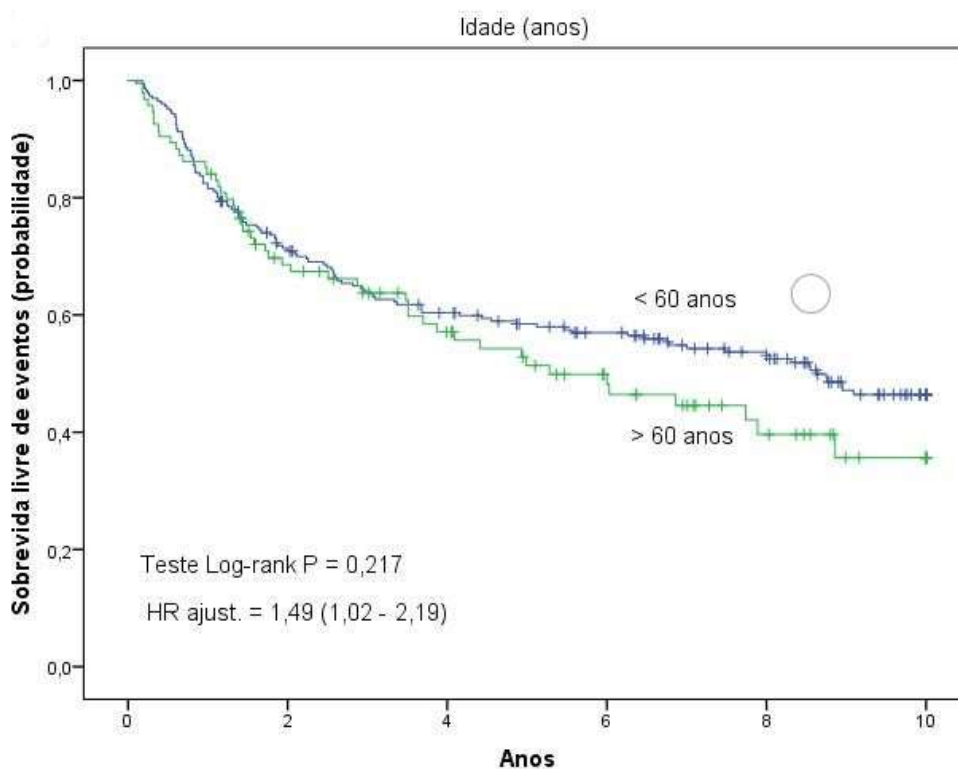


Figura 7: Curva de Sobrevida Global no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica em relação a idade.

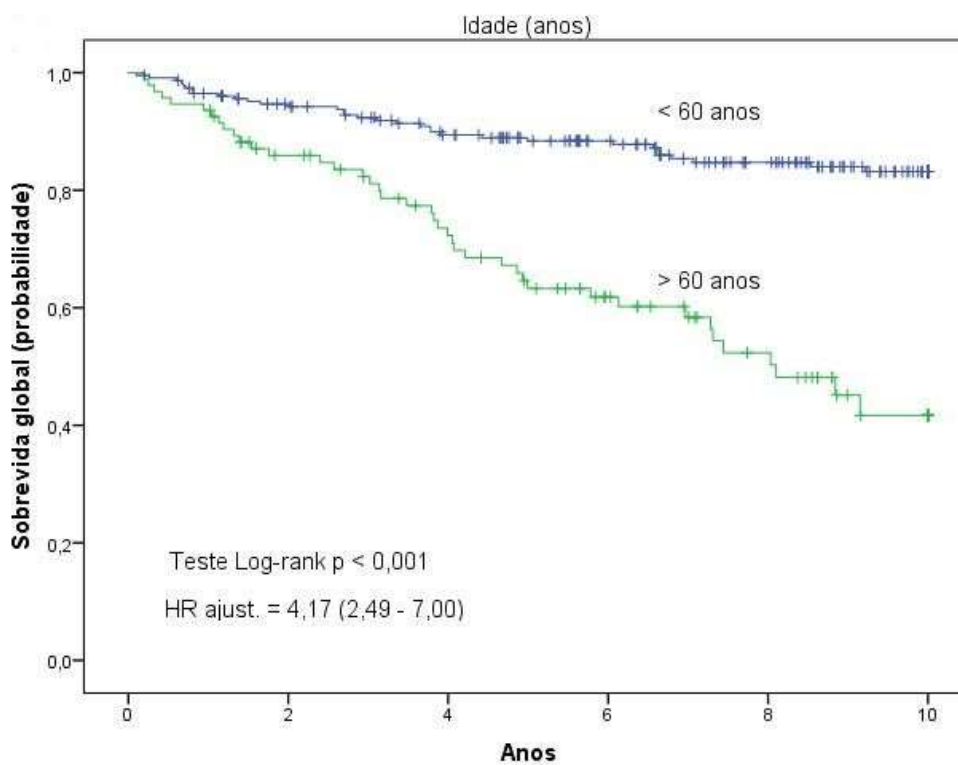


Figura 8: Curva de Sobrevida Livre de Eventos no tratamento de primeira linha da Leucemia Mieloide Crônica em relação ao *Medication Possession Ratio* (MPR).

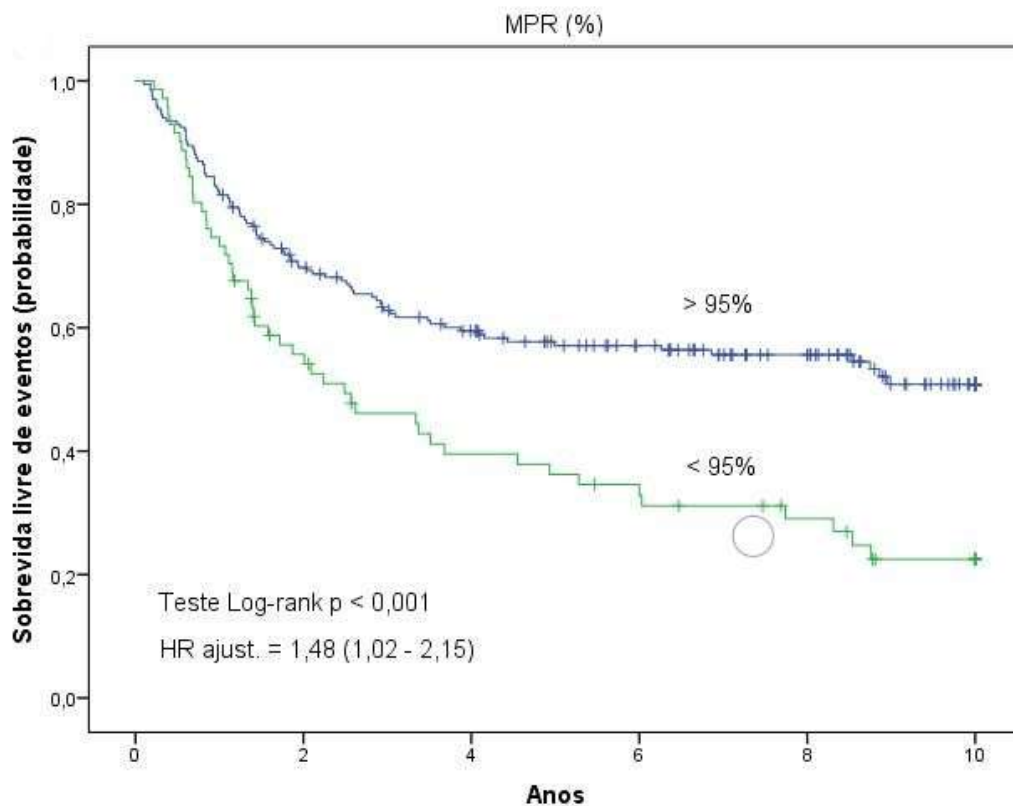


Figura 9: Curva de Sobrevida Global no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica em relação a fase da doença ao diagnóstico.

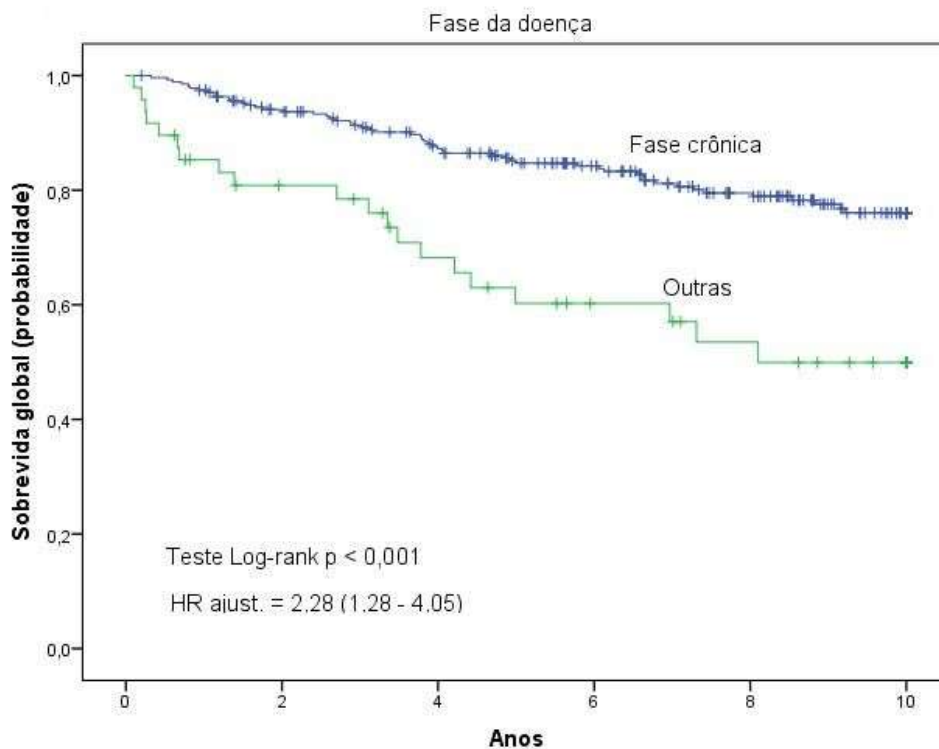


Tabela 4: Modelos multivariados de Cox para análise sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (SG) em dez anos na coorte de LMC

	Todos						Fase crônica					
	SLE			SG			SLE			SG		
	HR	95% CI	p-valor ^a	HR	95% CI	p-valor ^a	HR	95% CI	p-valor ^a	HR	95% CI	p-valor ^a
Resposta ótima (12meses)												
Sim	1,00			1,00			1,00			1,00		
Não	6,36	3,98 - 10,18	<0,001	3,19	1,81 - 5,62	<0,001	5,25	3,17-8,69	<0,001	2,52	1,37-4,66	0,003
Idade (anos)												
< 60	1,00			1,00			-			1,00		
≥ 60	1,49	1,02 - 2,19	0,030	4,17	2,49 - 7,0	<0,001	-	-	-	5,74	3,13-10,49	<0,001
MPR												
> 95%	1,00			-			1,00			-		
≤ 95%	1,48	1,02 - 2,15	0,030	-	-	-	1,90	1,25-2,89	0,003	-	-	-
Fase da LMC												
Fase Crônica	-			1,00			-			-		
Outras	-	-	-	2,28	1,28 - 4,05	0,005	-	-	-	-	-	-

^a Teste Wald; em negrito resultados com $p < 0,05$.

7 DISCUSSÃO

Este estudo é uma análise retrospectiva que incluiu 323 pacientes adultos com LMC tratados com imatinibe, num acompanhamento de quase duas décadas no âmbito do Hospital do Câncer I/INCA. O estudo foi desenhado com o objetivo de descrever a prática clínica e estimar os fatores preditivos dos desfechos precoces e de longo prazo, associados ao tratamento da LMC com imatinibe. Desta forma, optou-se por coletar a informação no sistema gerencial eletrônico do Serviço de Farmácia do Hospital do Câncer I/INCA, como registro mais fidedigno da disponibilidade e continuidade do tratamento, pelo ressurgimento da prescrição.

De acordo com a revisão de literatura realizada para elaboração desta tese, estudos conduzidos no Brasil com o objetivo de explorar fatores associados a eficácia do tratamento com ITQ na LMC a longo prazo são escassos. Dentre os estudos identificados com desenho do estudo semelhante ao desta tese (SILVEIRA; DALDEGAN; FERRARI, 2011; CID et al., 2013; REIS et al., 2013) em apenas um deles (SILVEIRA; DALDEGAN; FERRARI, 2011) os desfechos de longo prazo, SG e sobrevida livre de progressão em 5 anos, foram analisados.

Desde a introdução dos inibidores específicos da tirosina-quinase BCR-ABL no tratamento da LMC há mais de 20 anos, o INCA destacou-se tanto na disponibilidade do tratamento com ITQ de primeira geração, quanto na realização dos exames para o monitoramento hematológico, citogenético e molecular em laboratórios próprios e com tecnologia desenvolvida na instituição, em constante desenvolvimento da pesquisa aplicada (RENAULT et al., 2011; SILVA et al., 2013).

A coorte do presente estudo inclui pacientes que iniciaram tratamento com imatinibe ao final do ano 2000, através da participação do INCA em estudo de acesso expandido ou por investimento institucional, concomitante à publicação dos primeiros resultados de estudos clínicos e aprovação do primeiro inibidor específico da proteína tirosina-quinase BCR-ABL pelo FDA, com expressiva melhoria no prognóstico e evolução da LMC (KANTARJIAN et al., 2000; DRUKER et al. 2001).

Apesar das evidências demonstradas no estudo prospectivo randomizado (International Randomized Imatinibe Study - IRIS) de significativa superioridade para o imatinibe quando comparado ao interferon e citarabina em baixas doses como terapia inicial para LMC (O'BRIEN et al., 2003) e contrariamente ao que ocorreu na maioria de outros países, no Brasil, a utilização do imatinibe em pacientes recém diagnosticados na fase crônica da LMC, só foi aprovada a partir de novembro de 2008 (BRASIL, 2008). Até então,

era utilizado apenas em pacientes diagnosticados na fase acelerada e crise blástica, ou em pacientes na fase crônica da doença, intolerantes ou refratários ao interferon (Brasil, 2001). Isto explica a predominância do tratamento prévio com interferon no grupo de pacientes que iniciou imatinibe antes de 2009, e com tempo decorrido entre o diagnóstico e início do imatinibe superior a um ano na maioria dos tratamentos.

No entanto, apesar da diferença percentual estatisticamente significativa entre os grupos de início do tratamento com imatinibe, o uso prévio de interferon e o tempo decorrido entre o diagnóstico e o tratamento não foram associados a falha da resposta terapêutica aos 3 e 12 meses e nem a maior risco de óbito na análise de SG ou da ocorrência de eventos na análise de SLE. Este estudo sugere que o início do imatinibe mesmo em fase crônica tardia, após falha ou intolerância com interferon, não influenciou na resposta terapêutica. Este achado está coerente com estudo que incluiu 459 pacientes italianos adultos com LMC, acompanhados por 10 anos, cuja comparação de pacientes que iniciaram o imatinibe em primeira linha e após interferon demonstrou não haver diferença entre os grupos quanto à incidência cumulativa de RCC em 12 meses, RMP, RMM aos 6 meses e 12 meses (MOLICA et al. 2019). Também está coerente com o estudo de continuação do IRIS, com a observação de que a taxa de sobrevida global em longo prazo nos pacientes que receberam interferon alfa mais citarabina foi alta, sugerindo que o imatinibe pós interferon foi uma terapia eficaz em muitos desses pacientes (HOCHHAUS et al., 2017).

A partir de 2009, com a incorporação do imatinibe como primeira linha de tratamento em qualquer fase da LMC no SUS, observou-se neste estudo que o tempo decorrido entre o diagnóstico e o início do tratamento com imatinibe ocorreu predominantemente dentro de 30 dias. Um estudo recente da Universidade do Texas com objetivo de examinar custos diretos do tratamento e de cuidados de saúde em pacientes que iniciaram tratamento com ITQ dentro de 12 meses (PHUAR et al., 2019), apontou um percentual de 83,2% de início de tratamento dentro de 30 dias após o diagnóstico e demonstrou que os pacientes que iniciaram a terapia neste prazo foram menos propensos a hospitalizações por todas as causas (IRR = 0,35; P = 0,02) ou hospitalizações específicas da LMC (IRR = 0,27; P <0,01) (PHUAR et al., 2019). Desta forma, o início do tratamento da LMC quase que imediatamente ao diagnóstico no INCA foi indicativo de adequabilidade de acesso a nova tecnologia, e pode ter implicado em melhoria na qualidade da assistência e gestão de custos, não mensurada neste estudo.

O predomínio do sexo masculino e o maior percentual de pacientes na faixa etária entre 40 e 60 anos, com mediana de idade de 49,5 (IC95% 47,6-51,1) ao diagnóstico, na

população deste estudo, confirma resultados de estudos anteriores na população brasileira (CAMPOS et al., 2010; KOSHIYAMA et al., 2013; HAMERSCHLAK et al., 2015), com perfil de população mais jovem do que nos registros internacionais (NICOLINI, 2018; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2020).

Tanto um estudo retrospectivo na Suécia (BOWER et al., 2016), quanto o estudo clínico de atualização do estudo IRIS (HOCHHAUS et al., 2017) apontam para uma expectativa de vida próxima à da população em geral para os pacientes recém diagnosticados com LMC tratados com imatinibe, e que neste caso, os pacientes com resposta ideal provavelmente não morreriam de LMC. Isto quer dizer que se o tratamento eficaz faz com que as pessoas vivam mais, numa população com mediana de idade mais baixa ao diagnóstico da LMC como a brasileira, o impacto financeiro na saúde pública é maior. Daí a importância do melhor manejo da doença, da adesão ao tratamento e do suporte aos efeitos adversos, com o intuito de que os pacientes atinjam respostas moleculares profundas e duradoras, que viabilizem a remissão da doença livre de tratamento (SAUBELE et al., 2016; HOCHHAUS et al., 2020).

Com o decorrer dos anos após a introdução do primeiro inibidor de tirosina quinase e da marcante evolução das evidências científicas, já com a possibilidade de segunda linha de tratamento com ITQ de segunda geração, dasatinibe e nilotinibe, os critérios objetivos de resposta tornaram-se mais rígidos nas recomendações do ELN 2009, com definição de resposta subótima aos três meses e falha aos seis meses em caso de resistência citogenética (BACCARANI et al. 2009). O ELN 2013 recomendou avaliar e monitorar a resposta usando análise citogenética convencional e/ou RT-qPCR aos 3, 6 e 12 meses, dependendo das condições locais da instituição de assistência. Mediante evidências científicas da importância da avaliação citogenética para identificação do cromossoma Ph ao diagnóstico e de novas anomalias cromossômicas ao longo do tratamento, a recomendação é de que a análise citogenética seja realizada até que uma RCC seja alcançada e a avaliação por RT-qPCR, padronizada por Escala Internacional (HUGHES; DEININGER; HOCHHAUS, 2006) ocorra já aos 3 meses e não só a partir do alcance da RCC, dada a maior sensibilidade do método e comodidade da utilização de sangue periférico no exame. Apesar da sobrevida continuar sendo meta principal do tratamento, em 2013, o painel de especialistas já vislumbrou a obtenção de respostas moleculares profundas com níveis indetectáveis dos transcritos de BCR-ABL1, o monitoramento regular e precoce da resposta, como sendo fundamentais para intervenções clínicas precoces que garantam melhores resultados a longo

prazo e a possibilidade de remissão da doença livre de tratamento (BACCARANI et al. 2013).

Para elaboração desta tese foram colhidos os resultados de citogenética ou de RT-qPCR em tempo mais próximo possível ao cronograma recomendado para avaliação da resposta terapêutica, no ELN 2013, dentro das restrições de um estudo retrospectivo. Na avaliação aos 3 meses, a mediana do tempo decorrido do início do tratamento até a coleta foi 3,24 meses (IC 95% 3,23 - 3,48) e aos 12 meses foi de 12,12 meses (IC 95% 11,64 - 12,13). Quanto à prática de monitoramento de resposta, dentre os pacientes que iniciaram o tratamento com imatinibe no período de 2000 a 2008, 40% foram submetidos à avaliação de três meses e 64,7% aos 12 meses. Já nos que iniciaram tratamento a partir de 2009, a avaliação precoce foi realizada em 74,7% e em 94,2% dos pacientes em 12 meses. Neste grupo de pacientes, 90% da avaliação foi feita através de RT-qPCR, tanto na avaliação de resposta precoce quanto aos 12 meses. Estes resultados demonstram evolução da prática clínica no INCA, de acordo com os critérios mais rígidos impostos pelas diretrizes internacionais ao longo dos anos.

O padrão de monitoramento da resposta terapêutica no grupo de pacientes que iniciou tratamento a partir de 2009 no INCA foi semelhante ao encontrado em outro estudo retrospectivo que avaliou padrões de tratamento e monitoramento de resposta na prática clínica de rotina do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido (MILOJKOVIC et. al., 2021), no qual 79% dos pacientes tiveram avaliação precoce do tratamento de primeira linha da LMC. No marco terapêutico de 12 meses a avaliação de resposta foi 30% menor do que a realizada nos pacientes incluídos nesta tese. Desta forma, verifica-se evolução e adequação do INCA às diretrizes internacionais no monitoramento da LMC. Os exames de avaliação dos transcritos de BCR-ABL1 por RT-qPCR são realizados pelo Laboratório de Biologia Molecular do Centro de Transplante de Medula Óssea/INCA, desde 2005.

No SUS, os exames RT-PCR qualitativo e quantitativo e hibridização *in situ* (ISH) foram incorporados bem recentemente, através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mielóide Crônica do Adulto de 2020 (Brasil, 2021). Isto com certeza trará melhoria expressiva na assistência prestada ao paciente com LMC no Brasil.

Os resultados clínicos favoráveis associados ao tratamento com inibidores de tirosina quinase BCR-ABL específicos dependem de uma concentração plasmática mínima (VERHEIJEN et. al., 2017). Apesar das muitas variáveis para alcance desta concentração mínima, estudos anteriores já demonstraram a magnitude da adesão ao tratamento na

obtenção do nível plasmático ideal e eficácia da terapia da LMC (NOENS et al., 2009; MARIN et al., 2010; IBRAHIM et al., 2011, GREER J.A. et al., 2016).

O estudo ADAGIO (Adherence assessment with Glivec: Indicators and Outcomes) foi o primeiro estudo prospectivo que quantificou a prevalência de não adesão ao imatinibe em pacientes com LMC. O estudo identificou que apenas 14,2 % dos pacientes tinham adesão de 100 % e 71% tomaram menos do que a dose prescrita. Ao fazer correlação entre a resposta citogenética e o percentual de pílulas não ingeridas, foi evidenciado que pacientes com resposta subótima tinham tomado entre 74% e 76,8% da dose prescrita, em comparação a faixa de 89,9% a 92,7% para os pacientes que obtiveram resposta ótima ($p = 0,005$; NOENS et al., 2009).

Marin e colaboradores publicaram estudo em que a adesão foi o único preditor independente da obtenção de resposta molecular completa na análise multivariada. Apontaram mediana de adesão alta (98%, variação de 24 a 104%), e uma forte associação entre adesão > 90% e alcance de resposta molecular maior (RMM) em seis anos ($p < 0,0001$) ou entre nenhuma RMM e adesão < 80% ($p < 0,001$) (MARIN et al., 2010).

A falta de adesão ao tratamento é um problema de saúde pública, com estimativa percentual que pode ser menor que 50% no tratamento de doenças crônicas em países em desenvolvimento (OMS, 2003). Uma das estratégias para mensurar a adesão é a utilização de bancos de dados eletrônicos disponíveis nos serviços de Farmácia, utilizada especialmente em estudos retrospectivos onde outros métodos não se aplicam (ANGHEL, FARCAS, OPREAN, 2019). Na população de estudo da presente tese foi encontrado um percentual de 73,8% de pacientes com adesão ao tratamento (MPR > 95%) no primeiro ano de tratamento com imatinibe. Este resultado é similar a valores encontrados em estudos igualmente retrospectivos e cuja adesão também foi medida por recarga da prescrição: 70,9% (GANESAN et al., 2011), 73,1% (CHEN et al., 2014) ou 69,4% (ANDERSON et al., 2015).

No presente estudo, o modelo multivariado por regressão logística apontou o diagnóstico da doença na fase crônica e a adesão ao tratamento (MPR > 95%) como fatores preditivos de resposta terapêutica tanto aos 3 quanto aos 12 meses. Mediante o impacto da fase crônica ao diagnóstico reavaliemos os modelos considerando apenas os pacientes em fase crônica de LMC, e observamos que apenas a adesão ao tratamento (MPR > 95%) ao imatinibe e a escolaridade média ou superior foram preditores de resposta ótima tanto aos 3 quanto aos 12 meses.

O diferencial deste estudo foi mostrar o impacto contundente da alta adesão na resposta terapêutica, em concordância com resultados prévios de estudos clínicos (NOENS

et al, 2009; MARIN et al. 2010), bem como de estudos observacionais (REIS et al., 2013; ANDERSON et al., 2015). Observou-se que o $MPR \leq 95\%$ foi preditivo do não alcance de resposta terapêutica ótima aos 3 meses e aos 12 meses tanto para pacientes diagnosticados na fase crônica quanto em fases avançadas da doença ($p < 0,05$), com chance cinco vezes maior de falha terapêutica em relação ao $MPR > 95\%$ aos três meses e 3,0 vezes maior aos 12 meses. Estes resultados são compatíveis com estudo retrospectivo em que a não adesão de 29,1%, medida por recarga de medicamento, foi associada ao menor alcance de RCC em qualquer tempo em comparação aos pacientes com adesão ao tratamento: 47% vs 27%; $P = 0,001$ (GANESAN et al., 2011). De forma semelhante, outro estudo observacional demonstrou que a probabilidade de perda de resposta citogenética completa em dois anos foi significativamente maior em pacientes com taxa de adesão de 85% ou menos ($p = 0,0001$). Uma taxa de adesão de 85% ou menos (risco relativo = 27,8; $p = 0,002$) e nunca ter alcançado uma resposta molecular maior (risco relativo = 14,9; $p = 0,01$) foram os únicos preditores independentes para perda de resposta citogenética e falha terapêutica ao imatinibe na análise multivariada (IBRAHIM et al., 2011).

A despeito da relevante taxa de adesão encontrada no presente estudo, 73,8% ($MPR > 95\%$), com mediana de 100% (interquartil de 94,3% - 100%), sabemos que a análise retrospectiva tem limitações. No estabelecimento indireto da taxa de adesão através da posse do medicamento, existe o risco de que, mesmo os pacientes que tenham feito as recargas no tempo adequado, não sigam plenamente as prescrições médicas e a taxa de adesão real seja menor que o estimado. Por outro lado, o contrário não é verdadeiro, sem posse do medicamento não há adesão ao tratamento. Neste caso, o método atendeu a imposição do desenho retrospectivo do estudo e mostrou-se suficiente para estabelecer associação entre alto nível de adesão e alcance da resposta terapêutica ideal. Sabemos que não existe um padrão ouro para medição de adesão, cada método tem suas restrições de alcance e deve ser usado como indicador para fomentar a adesão com intervenções prospectivas (OMS, 2003; OSTERBERG, BLASCHE, 2005).

Os resultados encontrados no presente estudo apontam a necessidade de investimento na promoção da adesão ao tratamento no primeiro ano de tratamento na instituição. Vários estudos tem demonstrado que a adesão pode ser promovida com investimento na educação do paciente, utilização de recursos visuais e escritos, monitoramento por telefone e através de lembretes digitais. Um estudo para avaliar o efeito do envio de mensagens clínicas na adesão às terapias da LMC (SAWICKI et al., 2019), demonstrou que os pacientes que receberam mensagens clínicas tiveram em média uma pontuação $MPR 7,64\%$ maior (MPR :

73,94% vs. 66,30%, $P = 0,0063$) em comparação com o braço controle. Isso se traduz em uma probabilidade 22% maior de adesão ($P = 0,022$) nos pacientes expostos a mensagens clínicas.

ELIASSON et al., 2011, num estudo sobre adesão no tratamento da LMC, demonstrou que a ocorrência de efeitos adversos é a principal causa intencional da não adesão ao tratamento. Dentre os pacientes com $MPR < 95\%$ neste estudo, é possível que o tratamento tenha sido interrompido temporariamente devido a ocorrência de reações adversas. Um projeto internacional com o objetivo de investigar os padrões de adesão ao tratamento da LMC, que reuniu 2.151 pacientes com LMC de 63 países (GEISSLER et al., 2017) demonstrou através de análise de regressão logística multivariada que o manejo de efeitos adversas adequado aumenta a probabilidade de alta adesão ao tratamento (OR 1,679; IC 95% 1,366-2,064; $p < 0,0001$). Por isto, o manejo dos efeitos adversos, principalmente no primeiro ano de tratamento com imatinibe, em que a frequência de ocorrência dos efeitos adversos é maior (HOCHHAUS et al., 2017) é uma importante estratégia a ser implantada pela equipe multidisciplinar com o objetivo de promover a adesão ao tratamento.

Na promoção da adesão, é fundamental que o acompanhamento do paciente seja individualizado a fim de que as causas da não adesão sejam identificadas e resolvidas. No presente estudo, o serviço clínico farmacêutico direcionado ao paciente, Atenção Farmacêutica, não se confirmou como fator preditivo da resposta terapêutica na análise multivariada, apesar de numa primeira avaliação figurar com aparente associação positiva com a resposta terapêutica. Acredita-se que o pequeno volume do serviço clínico à época da avaliação não tenha sido suficiente para significância estatística. HAMERSCHLAK et al., 2015 entrevistaram 1.102 pacientes com o objetivo de avaliar as dificuldades enfrentadas pelos pacientes quanto ao acesso ao tratamento e à informação sobre a doença. Quanto à informação do paciente sobre a doença e tratamento, o estudo apontou que 43,2% não sabiam dizer sobre o resultado do exame de monitoramento da doença após início do tratamento; apenas 47% se mostraram convencidos de que existe um tratamento para a LMC que quando seguido, é capaz de controlar a doença, e 33,1% acreditavam que não havia tratamento nem mesmo para controlar a doença. Quanto à adesão ao tratamento, 24,4% revelaram que já haviam parado de tomar o medicamento por omissão ou falta do medicamento. A falta de informação por parte dos pacientes é um dos desafios que deve ser enfrentado pela equipe multidisciplinar, com o intuito de melhorar a adesão ao tratamento (ALMEIDA; FOGLIATO; COUTO, 2014) e a gestão da terapia medicamentosa pelo farmacêutico pode contribuir neste enfrentamento (LAM; CHEUNG, 2016).

O nível de escolaridade médio ou superior também foi apontado como fator preditivo independente da resposta terapêutica aos 3 meses e aos 12 meses para pacientes diagnosticados na fase crônica da LMC. Considerado um parâmetro socioeconômico, o nível de escolaridade baixo está relacionado a outras situações como acesso aos serviços de saúde e rede de apoio familiar, mas, também pode interferir no entendimento do paciente em relação a doença e ao tratamento e por isto, talvez impacte na adesão ao tratamento. A relação entre fatores socioeconômicos, dentre eles o nível de escolaridade e adesão ao tratamento é amplamente investigada e estudos prévios a esta tese encontraram associação entre essas variáveis, principalmente em doenças crônicas (OMS, 2003; TAVARES et al., 2016). A associação entre nível de escolaridade e resposta terapêutica encontrada nesta tese também foi apontada num estudo para avaliação de fatores sociodemográficos que influenciaram o sucesso da terapia da LMC em uma população da região Nordeste do Brasil (REGO; METZE; LORAND- METZE, 2015).

O valor prognóstico da taxa de resposta aos 3 meses ($BCR-ABL1 \leq 10\%$) para alcance de no mínimo RMM aos 12 meses, melhores índices de sobrevida global que já foi demonstrado em outros estudos (MARIN et. al., 2012, HANSFSTEIN et al., 2012, HUGHES et al., 2014, MOLICA et al. 2019), não foi confirmado no presente estudo. Possivelmente este resultado tenha sido influenciado pelo percentual expressivo de pacientes que não foram avaliados neste marco terapêutico (37%), com prejuízo do poder estatístico da análise. Ainda assim, observou-se neste estudo, que o não alcance da resposta terapêutica ótima aos três meses em 93,2% dos pacientes, foi determinante para o não alcance da resposta ótima aos 12 meses.

A influência das características sociodemográficas, clínicas e de tratamento da coorte deste estudo também foi verificada quanto aos desfechos de SLE e SG aos 10 anos. As variáveis que apresentaram aparente associação com algum dos desfechos foram então avaliadas em modelos multivariados de Cox. Para a coorte completa, com os pacientes diagnosticados em qualquer fase da doença a SLE foi de 48,0% (IC95%: 42,1% - 53,9%) e a SG foi de 72,0% (IC95%: 66,1% - 77,9%) aos 10 anos. Os fatores prognósticos de piores desfechos tanto para SLE quanto para SG foram idade > 60 anos e ausência resposta ótima aos 12 meses. A falha de adesão ($MPR \leq 95\%$) foi também fator prognóstico para pior SLE. Como o diagnóstico nas fases acelerada e crise blástica foi preditivo de pior SG, a análise foi feita apenas para os pacientes diagnosticados na fase crônica da LMC.

Para o grupo de pacientes diagnosticados em fase crônica a SLE se manteve em 48,0% (IC95%: 42,1% - 53,9%) enquanto a SG foi de 76,0% (IC95%: 70,1% - 81,9%) aos

10 anos. A ausência de resposta ótima aos 12 meses e a falha de adesão ($\text{MPR} \leq 95\%$) se mantiveram como fatores prognósticos para pior SLE, enquanto idade > 60 anos e ausência resposta ótima aos 12 meses continuaram como únicos fatores prognósticos para pior SG.

A SG estimada aos 10 anos para os pacientes diagnosticados em fase crônica neste estudo foi semelhante ao encontrado num estudo observacional realizado na Universidade de Sapienza (MOLICA et al., 2019) em que 459 pacientes com faixa etária semelhante a esta coorte, também foram tratados com imatinibe em primeira linha ou após falha ou intolerância ao interferon no período de 2000 a 2016. A SG estimada foi de 77,1% (IC 95% 73,1–81,5). Os fatores preditivos do desfecho no estudo não foram investigados. Em comparação com os dados da literatura na população brasileira, verificou-se que um estudo envolvendo 70 pacientes tratados com imatinibe pós tratamento com interferon (SILVEIRA; DALDEGAN; FERRARI, 2011) estimou a SG de 5 anos em 89.0%. Nesta tese a análise de sobrevida foi feita para o conjunto de pacientes tratados com imatinibe, com ou sem tratamento prévio com interferon, e apontou sobrevida estimada para 5 anos em taxa semelhante, 85% (IC95%: 81,1% - 88,9%).

Quanto à análise de SLE na coorte da presente tese, o $\text{MPR} \leq 95\%$ foi relacionado a aproximadamente duas vezes maior risco de ocorrência de eventos em relação ao $\text{MPR} > 95\%$. Um estudo retrospectivo para avaliação dos fatores que impactam nos resultados no tratamento da LMC (GANESAN et al., 2011) teve resultado semelhante ao desta tese, indicando que a SLE em 5 anos foi 20% menor em pacientes não aderentes ($P = 0,011$), sendo a não adesão o único fator prognóstico significativo (HR: 1,6, $P = 0,048$), na análise multivariada de regressão de Cox.

A associação entre ausência de resposta ótima aos 12 meses no tratamento com imatinibe e risco maior de ocorrência de eventos e risco de óbito encontrada nesta tese já foi bem documentada, tanto em estudos clínicos randomizados quanto em estudos observacionais. Numa análise que reuniu 559 pacientes de três estudos clínicos multicêntricos clínicos promovidos pelo Grupo Italiano de Doenças Hematológicas em Adultos (GIMEMA), CASTAGNETTI et al. (2015), concluiu que o alcance de RMM em 12 meses foi significativamente relacionado com maior SG (94% vs 84%, $P < 0,001$) em comparação com pacientes que não alcançaram a resposta ótima. No estudo de longo prazo em continuação ao estudo IRIS, HOCHHAUS et al. (2017) demonstrou que entre os pacientes com RMM aos 12 meses, a taxa de SG estimada em 10 anos foi de 91,1% em comparação com SG de 85,3% entre aqueles que não obtiveram resposta ótima aos 12 meses.

O resultado de associação do alcance da resposta terapêutica ótima aos 12 meses e melhor resultado a longo prazo obtido nesta tese também já foi apontado noutros estudos observacionais. Num estudo retrospectivo que incluiu todos os pacientes com LMC, em fase crônica ou acelerada, tratados com imatinibe no University of Malaya Medical Center, Malásia (BEE et. al., 2017), foi demonstrado que a SG dos pacientes que atingiram e mantiveram a RMM foi significativamente melhor do que a dos pacientes que não alcançaram a resposta ótima aos 12 meses (97,8% vs. 87,1%, respectivamente; $p = 0,012$). Noutro estudo retrospectivo em que pacientes tratados com imatinibe foram acompanhados por 10 anos (MOLICA et al. 2019), o alcance RMM em 12 meses foi associado a uma vantagem significativa em termos de SG de 10 anos ($p = 0,032$) e sobrevida livre de progressão de 10 anos ($p = 0,009$).

O estudo observacional, como um “estudo de mundo real”, tem a vantagem de refletir as condições reais a que os pacientes estiveram expostos, sem exclusão de pacientes por comorbidades ou estágios da doença, o seguimento de diretrizes internacionais na prática clínica e o tratamento no todo sem estar associado a um inibidor de tirosina quinase específico. No entanto, este estudo está sujeito a limitações inerentes ao desenho retrospectivo de falta de informação, como por exemplo do registro de fatores prognósticos dos desfechos terapêuticos. Além disto, a análise de dados retrospectivos pode apontar fatores determinantes, associação de variáveis aos desfechos, mas não revelam a causa do desfecho. Como por exemplo, uma associação explorada nesta tese, entre $MPR \leq 95\%$ e resposta terapêutica insatisfatória aos 3 e 12 meses, remete à necessidade de intervenção para melhoria da adesão ao tratamento de forma prospectiva, com aproximação do paciente e resolução das causas da não adesão ao tratamento. Neste sentido, os resultados podem indicar oportunidades de melhoria na gestão do tratamento da LMC.

Os resultados desta tese indicam que os pacientes diagnosticados com LMC necessitam de acompanhamento da equipe multidisciplinar principalmente no primeiro ano de tratamento, período de adaptação ao tratamento, em que estão sujeitos a maior frequência de efeitos adversos. A promoção da adesão ao tratamento neste período pode determinar o alcance da resposta ótima aos doze meses e consequentemente melhores resultados decorrentes do tratamento com ITQ a longo prazo. Neste aspecto, a Atenção Farmacêutica deve ser consolidada como estratégia para identificação e resolução de problemas relacionados aos medicamentos, dentre eles a falta de acesso ao medicamento, e para educação do paciente quanto a doença e riscos da não adesão ao tratamento, na melhoria da assistência ao paciente com LMC.

8 CONCLUSÃO

O tratamento da LMC no INCA tem evoluído conforme os padrões de monitoramento clínico determinado por diretrizes internacionais e a taxa de sobrevida global em 10 anos é semelhante a demonstrada em outros estudos observacionais.

Os fatores preditivos de resposta ideal aos três e 12 meses e de sobrevida livre de eventos e sobrevida global apontados por este estudo indicam a necessidade de acompanhamento dos pacientes com LMC pela equipe multidisciplinar, principalmente no primeiro ano de tratamento, a fim de que tenham adesão ao tratamento superior a 95%, fator determinante para alcance da resposta ótima aos 12 meses e consequentemente obtenham melhores resultados a longo prazo. Neste aspecto, a Atenção Farmacêutica focada na identificação e resolução de problemas relacionados aos medicamentos e na educação do paciente quanto a doença e riscos da não adesão ao tratamento pode contribuir para o alcance da melhor assistência ao paciente diagnosticado com LMC em tratamento com ITQ.

REFERÊNCIAS

ARBER D. A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood** v. 127, n.20, p. 2391-405, 2016.

ABOU DI et al. Efficacy and safety of generic imatinib after switching from original imatinib in patients treated for chronic myeloid leukemia in the United States. **J. Cancer Med.**;8(15):6559-6565, 2019.

AGUILERA D. G., TSIMBERIDOU A. M. Dasatinib in chronic myeloid leukemia: a review. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 5, p. 281–289, 2009.

AICHBERGER K. J. et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. **Am J Hematol**, v. 86, n. 07, p. 533-539, 2011.

ALMEIDA M. H.; FOGLIATO L.; COUTO, D. Importance of adherence to BCR-ABL tyrosine-kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leucemia. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 36, n. 01, p. 54-59, 2014.

ANDERSON K. R., CHAMBERS CR, LAM N, YAU PS, Cusano F, Savoie ML, et al. Medication adherence among adults prescribed imatinib, dasatinib, or nilotinib for the treatment of chronic myeloid leukemia. **J Oncol Pharm Pract.**, v. 21, p. 19–25, 2015.

ANGHEL L. A., FARCAS A. M. OPREAN R.N. An overview of the common methods used to measure treatment adherence. **Med Pharm Rep.**, v. 92, n. 2, p. 117-122, 2019.

APPERLEY J. F. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. **Lancet Oncol**, v. 8, n. 11, p. 1018-1029, 2007.

ATALLAH E. et al. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. **Blood**, v. 110, p. 1233–1237, 2007.

BALABANOV S.; BRAIG M.; BRÜMMENDORF T. H. Current aspects in resistance against tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 11, p. 89-99, 2014.

BACCARANI M. et al. Interferon alpha for chronic myeloid leukemia. **Seminars of Hematology**, v. 40, n. 01, p. 22- 33, 2003.

BACCARANI M. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European \LeukemiaNet. **Blood**, v. 108, n. 6, p. 1809-20, 2006.

BACCARANI M. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. **J Clin Oncol.**, v. 27, n. 35, p. 6041-6051, 2009.

BACCARANI M. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. **Blood**, v. 122, p. 872- 884, 2013.

BACCARANI M. et al. A review of the European Leukemia Net recommendations for the management of CML. **Ann Hematol.**, v. 94, n. 2, p. 141–147, 2015.

BEE et. Al. The predictive value of early molecular response in chronic myeloid leukaemia patients treated with imatinib in a single real-world medical centre in a developing country. **Singapore Med J.**, v. 58, n. 3, p. 150-154, 2017.

BONIFACIO M. et al. Safety and efficacy of switching from branded to generic imatinib in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated in Italy. **Leuk Res.**, v. 74, p. 75-79, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA SAS Nº 432, DE 03 DE OUTUBRO DE 2001. DOU DE 05/10/2001. Disponível em <http://fehosp.com.br/files/legislacoes/883c078b61001f4b8a66159125bfd787.doc>. Acessado em 26/07/2021.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mielóide Crônica do Adulto. Portaria nº 649, de 11 de novembro de 2008. Brasília, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde e SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da leucemia mieloide crônica do adulto. Portaria conjunta nº 04, de 01 de março de 2021. Brasília, 2021.

BRASIL. Diário Oficial da União. ISSN 1677-704. Nº 54, 21 de março de 2016.

BRECCIA M. et al. Cardiac events in imatinib mesylate-treated chronic myeloid leukemia patients: A single institution experience. **Leuk Res.**, v. 32, p. 835–836, 2008.

BOWER H. et al. Life Expectancy of Patients with Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 24, p. 2851-2857, 2016.

CAMPOS M. G. V., ARANTES A. M., OLIVEIRA J. S. R., CHAUFFAILLE M. L. Chronic myeloid leukemia: a disease of youth in Brazil. **Leuk Res.**, v. 34, n. 04, p. 542-544, 2010.

CASTAGNETTI et al. Long-term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. **Leukemia**, v. 29, p. 1823–1831, 2015.

CHAUFFAILLE M. L. L. F. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. **Rev. Bras. Hematol.Hemoter.**, v. 32, n. 04, p. 308-316, 2010.

CHECCHI K. D., HUYBRECHTS K. F., AVORN J., KESSELHEIM A. S. Electronic medication packaging devices and medication adherence: a systematic review. **JAMA**, v. 312, p. 1237–1247, 2014.

CHEN T. C. et. al. Imatinib adherence associated clinical outcomes of chronic myeloid leukaemia treatment in Taiwan. **Int J Clin Pharmacol.**, v.36, p. 172–81, 2014.

CHOPADE P., AKARD L. P. Improving Outcomes in Chronic Myeloid Leukemia Over Time in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors **Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia**, v. 18, n. 11, p. 710-723, 2018.

CID D. M. C. et al. Chronic myeloid leukemia: an overview of the determinants of effectiveness and therapeutic response in the first decade of treatment with imatinib mesylate in a Brazilian hospital. **Rev Bras Hematol Hemoter.**, v. 35, n. 6, p. 389-94, 2013.

CLARKSON B., et al. Chronic myelogenous leukemia as a paradigm of early cancer and possible curative strategies. **Leukemia**, v. 17, p. 1211–1262, 2003.

CORSO A. et al. Chronic myelogenous leukemia and exposure to ionizing radiation—a retrospective study of 443 patients. **Ann Hematol.**, v. 70, p. 79-82, 1995.

CORTES J. E. et al. Bosutinib Versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: Results from the BELA Trial. **J Clin Oncol.**, v. 30, n. 28, p. 3486–3492, 2012.

CUTLER R. L. et al. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. **BMJ Open**, v. 8: e016982, 2018.

DADER, M. J. F.; ROMERO, F. M. La Atención Farmacéutica en farmacia comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación, modalidades y estrategias para su puesta en marcha. **Pharm Care Esp.**, v. 1, p. 52-61, 1999.

DALEY G. Q., VAN ETTEN R. A., BALTIMORE D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. **Science**, v. 247, p. 824-830, 1990.

DARKOW T., Henk H. J., Thomas S. K., et al. Treatment Interruptions and Non-Adherence with Imatinib and Associated Healthcare Costs. **Pharmacoeconomics**, v. 25, p. 481–496, 2007.

DEININGER, M. W. N., DUKER, B. J. Specific Target therapy of chronic myelogenous leukemia with Imatinib. **Pharmacol. Rev.**, v. 55, n. 3, p. 401-23, 2003.

DEININGER M. W. N., GOLDMAN, J. M., MELO, J. V. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. **Blood**, v. 96, n. 10, p. 3343-3354, 2000.

DEININGER M., et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. **Blood** (ASH Annual Meeting Abstracts) v. 114, n. 22, p. 1126. Abstract 1126, 2009.

DEININGER M et al. National Comprehensive Cancer Network: **NCCN clinical practice guidelines in oncology**. Chronic myelogenous leukemia. Version 3.2021. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf. Acessado em 15/05/2021

DESHPANDE S., et al. A systematic review to assess adherence and persistence with statins. **Curr Med Res Opin.**, v. 33, p. 769–778, 2017.

DRUKER B. J., LYDON N. B. Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leucemia. **J Clin Invest.**, v. 105, n. 01, p. 3–7, 2000.

DRUKER B. J., et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. **N Engl J Med.**, v. 344: 1038-1042, 2001.

DRUKER B. J., et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med.**, v. 355, n. 23, p. 2408-2417, 2006.

DRUKER, B. J., et al. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. **Blood**, v. 112, n. 13, p. 4808–4817, 2008.

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

ERNST T., LA ROSÉE P, MÜLLER MC, HOCHHAUS A. BCR-ABL mutations in chronic myeloid leukemia. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, v. 25, n. 05, p. 997-1008, 2011.

ESKAZAN A. E., SADRI S., KESKIN D., et al. Outcomes of chronic myeloid leukemia patients with early molecular response at 3 and 6 months: a comparative analysis of generic imatinib and glivec. **Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.**, v. 17, p. 804-11, 2017.

ETIENNE, G. et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 03, p. 298–305, 2016.

FADERL S. Chronic myelogenous leucemia: biology and therapy. **Ann Inter Med**, v. 131, p. 207-219, 1999.

FORBES C. A., et al. A systematic literature review comparing methods for the measurement of patient persistence and adherence. **Curr Med Res Opin.**, v. 34, p. 1613–1625, 2018.

GANESAN P. et al. Nonadherence to Imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leucemia. **Am. J. Hematol.**, v. 86, p. 471–474, 2011.

GEISSLER et al. Factors influencing adherence in CML and ways to improvement: Results of a patient-driven survey of 2546 patients in 63 countries. **J. Cancer Res. Clin. Oncol.**, v. 143, p.1167–1176, 2017.

GOLDMAN J. M., MELO J. V. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. **N Engl J Med.**, v. 349, n. 15, p. 1451-1464, 2003.

GRATWOHL A., PFIRMANN M., ZANDER A., et al. Long-term outcome of patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a randomized comparison of stem cell transplantation with drug treatment. **Leukemia.**, v. 30, p. 562–569, 2016.

GREER J.A., et. al. A systematic review of adherence to oral antineoplastic therapies. **Oncologist**, v. 21, p. 354-76, 2016.

HANSFSTEIN et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). **Leukemia**, v. 26, n. 9, p. 2096-2102, 2012.

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

HAOUALA A. et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib and nilotinib. **Blood.**, v.117, n. 08, p. e75- e87, 2011.

HENK J. et al. Real-world analysis of tyrosine kinase inhibitor treatment patterns among patients with chronic myeloid leukemia in the United States. **Clin. Ther.**, v. 37, p. 124–133, 2015.

HEHLMANN R. et al. Randomized Comparison of Interferon-alpha with Busulfan and Hydroxyurea in Chronic Myelogenous Leukemia. The German CML Study Group. **Blood**, v. 84, n. 12, p. 4064- 4077, 1994.

HEHLMANN R. et al. Chronic myeloid leukaemia. **The Lancet**, v. 370, n. 9584, p. 342-350, 2007.

HEHLMANN R. CML—where do we stand in 2015? **Ann Hematol.**, v. 94 (Suppl 2) p. S103–S105, 2015.

HEHLMANN R. et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. **Leukemia**, v. 31, p. 2398–406, 2017.

HEHLMANN R. The New ELN Recommendations for Treating CML **J. Clin. Med.**, v.9, n. 11, p. 3671, 2020.

HOCHHAUS A., LA ROSÉE P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. **Leukemia**, v. 18, n. 08, p. 1321-1331, 2004.

HOCHHAUS A. Dasatinib for the treatment of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia after imatinib failure. **Expert Opinion**, v. 08, n. 18, p. 3257-3264, 2007a.

HOCHHAUS A. et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. **Blood**, v. 109, n. 06, p. 2303-2309, 2007b.

HOCHHAUS A. Educational Session: Managing Chronic Myeloid Leukemia a Chronic Disease. **Hematology American Society of Hematology Educational Program**. p. 128-135, 2011.

HOCHHAUS A. et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. **Leukemia**, v. 30, p. 1044-1054, 2016.

HOCHHAUS A. et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 10, p. 917-927, 2017.

HOCHHAUS A., et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leucemia. **Leukemia**, v. 34, p. 966–984, 2020.

HÖGLUND M., SANDIN F., SIMONSSON B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. **Ann Hematol.**, v. 94, Suppl 2, p. 241–247, 2015.

HUGHES T. P. et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. **Blood**, v. 123, n. 9, p. 1353–1360, 2014.

HUGHES T. P., DEININGER M., HOCHHAUS A., et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for Expressing results. **Blood**, v. 108, n.1, p.28-37, 2006.

HU B., SAVANI B. N. Impact of risk score calculations in choosing front-line tyrosine kinase inhibitors for patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in the chronic phase. **Eur. J. Haematol.**, v. 93, p. 179–186, 2014.

IBRAHIM R. A. et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. **Blood**, v. 117, n. 14, p. 3733- 3736, 2011.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção. Estimativas 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2020.

JABBOUR E. et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. **Leukemia**, v. 20, n. 10, p. 1767-1773, 2006.

JABBOUR E. et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). **Blood**, v. 123, n. 4, p. 494-500, 2014.

JABBOUR E., KANTARJIAN H., CORTES J. Use of Second- and Third-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia: An Evolving Treatment Paradigm. **J.Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.**, v. 15, n. 06, p. 323–334, 2015.

JABBOUR E., KANTARJIAN H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. **Am. J. Hematol.**, v. 93, p. 442–459, 2018.

JABBOUR E, KANTARJIAN H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. **Am. J. Hematol.**, v. 95, n. 6, p. 691-709, 2020.

KALIDAS M., KANTARJIAN M. D. H., TALPAZ M. Chronic Myelogenous Leukemia **JAMA**, v. 286, n. 08, p. 895- 898, 2001.

KANTARJIAN H., et al. Phase II study of STI-571, a tyrosine kinase inhibitor, in patients with resistant or refractory Philadelphia chromosome- positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) [abstract]. **Blood.**, 96 (suppl 1), p. 470a., 2000.

KANTARJIAN H., et al. STI571 CML Study Group. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. **N. Engl. J. Med.**, v. 346, p. 645–652, 2002.

KANTARJIAN H., et al. Imatinib mesylate (STI571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. **Blood**, v. 99, p. 3547–3553, 2002.

KANTARJIAN H., et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. **Blood**, v. 110, p. 3540–3546, 2007.

KANTARJIAN H., et al. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) with imatinib resistance or intolerance: 2-year follow-up results of a phase 2 study [abstract] **Blood**, v. 112, Abstract 3238, 2008.

KANTARJIAN, H et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2- year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). **Blood**, v. 119, n. 05, p. 1123- 1129, 2012.

KENNEDY-MARTIN T., BOYE K. S., PENG X. Cost of medication adherence and persistence in type 2 diabetes mellitus: a literature review. **Patient Prefer. Adherence**, v. 11, p. 1103–1117, 2017.

KOSHIYAMA D. B. et al. Cytogenetic response to imatinib treatment in Southern Brazilian patients with chronic myelogenous leukemia and variant Philadelphia chromosome. **Ann. Hematol.**, v. 92, p. 185-189, 2013.

LAM WY, FRESCO P. Medication Adherence Measures: An Overview. **Biomed. Res. Int.**, v. 2015, p. 1- 12, 2015.

LAM M. S., CHEUNG N. Impact of oncology pharmacist-managed oral anticancer therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. **J. Oncol. Pharm. Pract.**, v. 22, n. 06, p.741-748, 2016.

LE COUTRE P. D. et al., Nilotinib in patients with Ph⁺ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. **Leukemia**, v. 26, n. 06, p. 1189-1194, 2012.

MAIA R. C. et. al. Towards Comprehension of the ABCB1/P-Glycoprotein Role in Chronic Myeloid Leukemia. **Molecules**, v. 23, n.1, p. 119, 2018.

MARIN D. et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. **J. Clin. Oncol.**, v. 30, n.3, p.232-238, 2012.

MARIN D. et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. **J Clin Oncol.**, v. 28, p. 2381-2388, 2010.

MARINS L. M. S. et al. Performance of HIV pre- exposure prophylaxis indirect adherence measures among men who have sex with men and transgender women: results from the PrEP Brasil Study. **Plos One**, v. 14, n. 08, 2019.

MAURO M. J. et. al. The role of observational studies in optimizing the clinical management of chronic myeloid leukemia. **Ther Adv Hematol.**, v. 6, n. 01, p. 3–14, 2015.

MEDEIROS B. C., POSSICK J., FRADLEY M. Cardiovascular, pulmonary, and metabolic toxicities complicating tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: Strategies for monitoring, detecting, and managing. **Blood Rev.**, v. 32, n. 04, p. 289-299, 2018.

MILOJKOVIC D., APPERLEY J. Mechanisms of Resistance to Imatinib and Second-Generation Tyrosine Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. **Clin. Cancer Res.**, v. 15, n. 24, p.7519–7527, 2009.

MILOJKOVIC D. et. al. Real-world tyrosine kinase inhibitor treatment pathways, monitoring patterns and responses in patients with chronic myeloid leukaemia in the United Kingdom: the UK TARGET CML study. **British Journal of Haematology**, v. 192, p. 62–74, 2021.

MOLICA M. et. Al. Ten-year outcome of chronic-phase chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib in real life. **Annals of Hematology**, v. 98, p. 1891–1904, 2019.

NOENS L. et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. **Blood**, v. 113, n. 22, p. 5401- 5411, 2009.

NOENS L., et al. Measurement of adherence to BCR-ABL inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: current situation and future challenges. **Haematologica**, v. 99, n. 03, p. 437-447, 2014.

NICOLINI F. A. et al. Long-term follow-up of de novo chronic phase chronic myelogenous leukemia patients on imatinib first-line. **Exp. Hematol.**, v. 64 p. 97-105, 2018.

O'BRIEN S. G., et al. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, p. 994-1004, 2003.

O'HARE T, et al. In vitro activity of BCR-ABL inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. **Cancer Res.**, v. 65, p. 4500- 4505, 2005.

O'HARE T, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutationbased resistance. **Cancer Cell.**, v. 16, n. 05, p. 401-12, 2009.

OSTERBERG L, BLASCCKE T. Adherence to Medication. **N Engl J Med.**, v. 353, p. 487–497, 2005.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica: proposta. Atenção Farmacêutica no Brasil: “Trilhando Caminhos”. Brasília: OPAS, 2002.

PFIRMAN M., et al. The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leucemia. *Leukemia*, v. 34, n. 8, p. 2138–2149, 2020.

PETERSON A. M., et al. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. **Value Health.**, v. 10, n. 01, p. 03-12, 2007.

PHUAR H.L., et al. Tyrosine Kinase Inhibitors Initiation, Cost Sharing, and Health Care Utilization in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: A Retrospective Claims-Based Study. **J Manag Care Spec Pharm**, v. 25, n.10, p. 1140-1150, 2019.

PULTE D. et al. Survival of patients with chronic myelocytic leukemia: comparisons of estimates from clinical trial settings and population-based cancer registries. **Oncologist.** v. 16, n. 05, p. 663–671, 2011.

PUTTINI M., COLUCCIA A. M., BOSCHELLI F. et al. In vitro and in vivo activity of SKI606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinib-resistant Bcr-Abl⁺ neoplastic cells. **Cancer Res.**, v. 66, n. 23, p. 11314-22, 2006.

QUINTA'S- CARDAMA A., Cortes J. Nilotinib: A phenylamino-pyrimidine derivative with activity against BCR-ABL, KIT and PDGFR kinases. **Future Oncol.**, v.4, p. 611–621, 2008.

RADICH J. P., et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019. **Journal of the National Comprehensive Cancer**, v. 16, n. 09, p. 1108-1135, 2018.

RAEBEL M. A., SCHMITTDIEL J., KONIECZNY J. L., KAR - TER A. J., STEINER J. F. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. **Med. Care**, Suppl 3, p. 11-21, 2013.

RAMIREZ P., DiPERSIO J. F. Therapy options in imatinib failures. **Oncologist.**, v. 13, n. 04, p. 424-434, 2008.

RASHID N., et al. Real world treatment patterns in chronic myeloid leukemia patients newly initiated on tyrosine kinase inhibitors in an U.S. integrated healthcare system **J. Oncol. Pharm. Practice**, v. 24, n. 04, p. 253–263, 2018.

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

RENAULT I. Z., et al. The significance of major and stable molecular responses in chronic myeloid leucemia in the tyrosine kinase inhibitor era. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 33, n. 06, p. 455-460, 2011.

REDAELLI S., et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. **J. Clin. Oncol.**, v. 27, p. 469–471, 2009.

RUDDY K, MAYER E, PATRIDGE A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. **CA Cancer J. Clin.**, v. 59, n. 01, p. 56-66, 2009.

REIS S. R. C., et al. Adherence to treatment with imatinib in chronic myeloid leukemia: a study of the first decade of responses obtained at a Brazilian hospital. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 35, n. 3, p. 174-79, 2013.

SILVEIRA C.A.P., DALDEGAN M.B and FERRARI I. Response to treatment with imatinib mesylate in previously treated chronic-phase chronic myeloid leukemia patients in a hospital in Brazil. **Genetics and Molecular Research**, v.10, n. 3, p. 2038-2048, 2011.

SACHA T., GÓRA-TYBOR J., SZAREJKO M., et al. A multicenter prospective study on efficacy and safety of imatinib generics: a report from Polish Adult Leukemia Group imatinib generics registry. **Am. J. Hematol.**, v. 92, p. 125-8, 2017.

SACCHI S. et al. Chronic myelogenous leukemia in nonlymphoid blastic phase: analysis of the results of first salvage therapy with three different treatment approaches for 162 patients. **Cancer**, v.86, n.12. p. 2632-2641, 1999.

SAGLIO G. et al., ENESTnd Investigators Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leucemia. **N Engl J Med.**, v. 362, p. 2251-2259, 2010.

SALEH, et al. Assessment of treatment and monitoring patterns and subsequent outcomes among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib in a community setting. **Curr Med Res Opin.**, v. 30, n. 04, p.529-536, 2014.

SÁNCHEZ E. G. Y., PRADOS Y. A. Revisión de las interacciones farmacológicas de los fármacos antineoplásicos orales dispensados en un servicio de farmacia. **Farm Hosp.** v. 38, n. 04, p. 338-363, 2014.

SAUBELE S. et al. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, v. 30, n. 08, p. 1638-1647, 2016.

SAUSSELE, Susanne et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. **The Lancet Oncology**, [S. l.], v. 19, n. 6, p. 747–757, 2018.

SAWICKI C. et al. Two-Way Clinical Messaging in a CML Specialty Pharmacy Service Model. **J. Manag. Care Spec. Pharm.**, v. 25, n. 11, p. 1290-1296, 2019.

SAWYERS C. L. Chronic myeloid leukemia. **N. Engl. J. Med.**, v. 29, n. 340, p. 1330-1340, 1999.

SCOPEL C. T., CHAVES, G. C. Indução de endividamento hospitalar na compra de medicamento em situação de monopólio: o caso do mesilato de imatinibe. **Cad. Saúde Pública**, v. 31, n.3, p. 575-585, 2015.

SHAH, N. et al. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. **Cancer Cell.**, v. 02, n. 02, p. 117-125, 2002.

SHAH N. P. et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. **Science**, v. 16, n. 305(5682), p. 399-401, 2004.

SHAH, N. P. et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. **Blood**, v. 123, n. 15, n. 2317-24, 2014.

STAGNO F., et al. Imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia: frontline treatment and long-term outcomes. **Rev. Anticancer Ther.**, v. 16, n. 03, p. 273-8, 2016.

SESSIONS J. Chronic myeloid leukemia in 2007. **J Manag Care Pharm.**, v. 13, n. 08 (Suppl A), p. 4-7, 2007.

SHAH, N. et al. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. **Cancer Cell.**, v. 02, n. 02, p. 117-125, 2002.

SIEGEL R. L., MILLER K. D., JEMAL A. Cancer statistics. **CA Cancer J. Clin.**, v. 70, p. 7-30, 2020.

SILVA K. L. et al. XIAP and P-glycoprotein co-expression is related to imatinib resistance in chronic myeloid leukemia cells. **Leukemia Research**, v. 37, n.10, p. 1350-1358, 2013.

SOKAL J. E. et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. **Blood**, v. 63, n. 04, p. 789-99, 1984.

SOVERINI S., DE BENEDITTIS C., MANCINI M., MARTINELLI G., Best practices in chronic myeloid leukemia monitoring and management. **Oncologist**, v. 21, n. 05, p. 626-33, 2016.

STEINER J. F., PROCHAZKA. A. V. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. **J. Clin. Epidemiol**, v. 50, p. 105– 116, 1997.

SUH K. J. et al., Analysis of adverse events associated with dasatinib and nilotinib treatments in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients outside clinical trials. **Int. J. Hematol.**, v. 106, n. 02, p. 229-239, 2017.

TALPAZ M. et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. **Blood**, v. 99, p. 1928–1937, 2002.

TALPAZ M. et al. Dasatinib in imatinib- resistant Philadelphia chromosome positive leukemias. **N. Engl J Med.**, v. 35, p. 2531-41, 2006.

TANAKA K. et al. 9;22 translocation and bcr rearrangements in chronic myelocytic leukemia patients among atomic bomb survivors. **J. Radiat. Res.**, v. 30, p. 352-358, 1989.

TAVARES N. et al. Fatores associados à baixa adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas no Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 50 (supl 2) p. 10, 2016.

WEISBERG E. et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. **Cancer Cell**, v. 7, p. 129–141, 2005.

WINTROBE, M. M. et. al. Nitrogen mustard as a therapeutic agente for Hodkin's disease, lymphosarcoma and leukemia. **Ann. Intern. Med.**, v. 27, p. 529-540, 1947.

WHO, World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: **World Health Organization**, 2003. Disponível em <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf>. Acessado em 13 de maio de 2021

WONG S., WITTE O. N. The BCR-ABL story: bench to bedside and back. **Annu Rev Immunol.**, v. 22, p. 247-306, 2004.

VRIJENS B. et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. **Br. J. Clin.Pharmacol.**, v. 73, p. 691-705, 2012.

VERHEIJEN R. B. et. al. Practical recommendations for therapeutic drug monitoring of kinase inhibitors in oncology. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v.102, p. 765–76, 2017.

WU E. Q. et al. Healthcare resource utilization and costs associated with non-adherence to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients. **Curr. Med. Res. Opin.** v. 26, n. 01, p. 61-9, 2010.

YOO H. L. et al. Optimal Time Points for BCR-ABL1 Tyrosine Kinase Domain Mutation Analysis on the Basis of European LeukemiaNet Recommendations in Chronic Myeloid Leukemia. **Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia**, v. 19, n. 07, p. 406-12, 2019.

YOOD M., et al. Adherence to treatment with second-line therapies, dasatinib and nilotinib, in patients with chronic myeloid leukemia. **Curr. Med. Res. Opin.**, v. 28, n. 02, p. 213-219, 2012.