

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Gustavo dos Santos Catarina de Jesus

Monitorização farmacoterapêutica do uso de inibidores de tirosina quinase em pacientes com leucemia mieloide crônica: a proposição de um modelo integrativo.

Florianópolis

2023

Gustavo dos Santos Catarina de Jesus

Monitorização farmacoterapêutica do uso de inibidores de tirosina quinase em pacientes com leucemia mieloide crônica: a proposição de um modelo integrativo.

Monografia submetida ao curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Farmacêutico.

Orientadora: Prof.^a Marina Rajiche Mattozo Rover,
Dr.^a

Florianópolis

2023

dos Santos Catarina de Jesus, Gustavo

Monitorização farmacoterapêutica do uso de inibidores de tirosina quinase em pacientes com leucemia mieloide crônica: :a proposição de um modelo integrativo. / Gustavo dos Santos Catarina de Jesus ; orientadora, Marina Raijche Mattozo Rover, 2023.

83 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Leucemia Mieloide Crônica. 3. Cuidado Farmacêutico. 4. Inibidores de Tirosina Quinase. I. Raijche Mattozo Rover, Marina . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Gustavo dos Santos Catarina de Jesus

Monitorização farmacoterapêutica do uso de inibidores de tirosina quinase em pacientes com leucemia mieloide crônica: a proposição de um modelo integrativo.

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Farmacêutico e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia.

Florianópolis, 01 de dezembro de 2023.



Coordenação do Curso

Banca examinadora

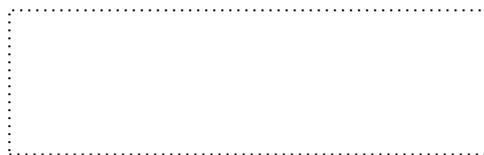


Prof.(a) Marina Rajche Mattozo Rover, Dr^a.

Orientadora



Prof.(a) Filipe Carvalho Matheus, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina



Prof.(a) Maria Claudia Santos da Silva, Dr^a.
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2023.

Dedico este trabalho àqueles que lutam todos os dias para transpor as barreiras da desigualdade social.

“The most beautiful experience we can have is the mysterious. It is the fundamental emotion that stands at the cradle of true art and true science.”

— Albert Einstein, The World As I See It

RESUMO

Descrita há mais de 170 anos, a Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica caracterizada pelo extravasamento dos progenitores mieloides na corrente sanguínea. O tratamento é baseado majoritariamente no uso de Inibidores de Tirosina Quinase (ITQ). No Brasil, as diretrizes para o diagnóstico e tratamento são instituídas pela Portaria Conjunta nº 4, de 1º de março de 2021 do Ministério da Saúde. Nessa Diretriz são estabelecidos parâmetros para a avaliação da efetividade e segurança da terapia com ITQs. Entretanto, a diretriz não traz instrumentos práticos que permitam acompanhar esses parâmetros, tampouco ferramentas de mensuração da adesão aos regimes terapêuticos estipulados. Nesse contexto, sabendo que a resistência aos ITQs está intimamente relacionada com a não adesão e à intolerância às reações adversas da terapia, o objetivo deste trabalho consiste na proposição de um instrumento para a monitorização farmacoterapêutica do uso de ITQs no tratamento de pacientes que vivem com LMC. Para tal, realizou-se uma revisão narrativa da literatura em busca de informações para a proposição de um modelo de instrumento. Para estruturar o instrumento foi proposto 3 diferentes fluxogramas: avaliação da adesão, avaliação da efetividade e avaliação da segurança. Utilizou-se para a criação dos fluxogramas a ferramenta de arte criativa *Canva*®. O instrumento completo foi validado por 10 profissionais com experiência clínica ou laboratorial em onco-hematologia. Após validado, pretende-se disponibilizar para acesso pelos profissionais farmacêuticos de diferentes serviços que realizam dispensação ou acompanhamento do uso de ITQs por pacientes que vivem com LMC. Instrumentos como este têm como objetivo final contribuir para tratamentos mais efetivos e seguros, e com isso, para melhores resultados terapêuticos.

Palavras-chave: Leucemia mieloide crônica; inibidores de tirosina quinase; cuidado farmacêutico.

ABSTRACT

Described over 170 years ago, Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a hematological neoplasm characterized by the release of myeloid progenitors into the bloodstream. Treatment is primarily based on the use of Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). In Brazil, guidelines for diagnosis and treatment are established by Joint Ordinance No. 4, dated March 1, 2021, from the Ministry of Health. This directive sets parameters for evaluating the effectiveness and safety of TKI therapy. However, it lacks practical instruments for monitoring these parameters, as well as tools for measuring adherence to prescribed therapeutic regimens. In this context, recognizing that resistance to TKIs is closely related to non-adherence and intolerance to therapy's adverse reactions, this study aims to propose an instrument for pharmacotherapeutic monitoring of TKI use in the treatment of patients living with CML. A narrative literature review was conducted to gather information for the instrument's model. To structure the instrument, three different flowcharts were proposed: adherence assessment, effectiveness assessment, and safety assessment. The creative art tool Canva® was used to create the flowcharts. The complete instrument was validated by 10 professionals with clinical or laboratory experience in onco-hematology. Once validated, it is intended for access by pharmacists in various services involved in dispensing or monitoring the use of TKIs by patients living with CML. Instruments like this aim to contribute to more effective and safer treatments, ultimately leading to better therapeutic outcomes.

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia; Tyrosine Kinase Inhibitors; pharmaceutical care.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Asparto aminotransferase
CYP	Enzima microssomal (citocromo P)
DDT	Diretriz diagnóstica e terapêutica
DeSC	Descritores em saúde
EMR	Reposta molecular precoce
EUA	Estados Unidos da América
INCA	Instituto nacional do câncer
IS	Escala internacional
ITQ	Inibidor de tirosina quinase
LMC	Leucemia mieloide crônica
LMC-B	Fase blástica da LMC
LMC-C	Fase crônica da LMC
LMC-T	Fase de transformação da LMC
MPR%	Taxa de posse de medicamento
PCR	Reação da cadeia da polimerase qualitativo
Ph1	Cromossomo filadélfia
q-PCR	Igual a qRT-PCR. PCR quantitativo com transcriptase reversa
RAM	Reação adversa a medicamentos
RCC	Resposta citogenética completa
RCP	Resposta citogenética parcial
RHC	Resposta hematológica completa
RM	Resposta molecular
RMM	Resposta molecular maior
RMP	Resposta molecular parcial
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
1.1	EPIDEMIOLOGIA NO BRASIL E NO MUNDO	12
1.2	A LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA ATRAVÉS DO TEMPO	14
1.3	HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA	16
1.3.1	Mecanismos genéticos e moleculares	16
1.3.2	Apresentação clínico-laboratorial e diagnóstico	18
1.4	TRATAMENTO E MONITORAMENTO DA TERAPIA.....	19
1.4.1	Revolução no manejo farmacoterápico da LMC: o surgimento dos inibidores de tirosinoquinase e outras opções de tratamento	20
1.4.2	Monitorização da efetividade dos inibidores de tirosinoquinase	21
1.4.3	Principais problemas relacionados à terapia: o monitoramento da adesão e da segurança como etapas críticas.....	22
2	OBJETIVO GERAL	25
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
3	JUSTIFICATIVA	26
4	MÉTODO	27
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
5.1	REVISÃO NARRATIVA.....	38
5.2	ESTRUTURAÇÃO DO MODELO DE INSTRUMENTO	46
5.2.1	Adesão	46
5.2.2	Segurança.....	51
5.2.3	Efetividade	54
5.3	VALIDAÇÃO DO INSTRUMENTO	57
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
	ANEXOS	72

1 INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença que foi descrita há mais de 170 anos, que acomete predominantemente pessoas entre 40 e 70 anos, e é mais comum entre os homens (HÖGLUND *et al.*, 2021). No Brasil, há falta de dados epidemiológicos, mas foi estimado cerca de 11.000 novos casos de leucemias a cada ano no triênio 2020-2022 (INCA, 2020).

Caracterizada pela presença do cromossomo Filadélfia (Ph1), a LMC resulta de uma translocação entre regiões específicas dos cromossomos 9 e 22, formando o oncogene BCR-ABL1. Essa mutação desencadeia uma série de eventos celulares, levando à expansão descontrolada das células precursoras mieloides na medula óssea, resultando em sintomas inespecíficos, como esplenomegalia, fadiga e alterações hematológicas (MINCIACCHI; KUMAR; KRAUSE, 2022).

O diagnóstico precoce da LMC é crucial antes da evolução da doença para fases mais avançadas. O hemograma e exames de biologia molecular, como a citogenética, são ferramentas essenciais para identificar o cromossomo Ph1 e quantificar a presença do oncogene (SHIMAZU *et al.*, 2022).

O tratamento evoluiu drasticamente com o advento dos inibidores de tirosina quinase (ITQ), como o imatinibe, melhorando significativamente a expectativa de vida destes pacientes (SHIMAZU *et al.*, 2022).

Nesse sentido, a adesão ao tratamento é fundamental para o sucesso terapêutico. No entanto, alguns pacientes apresentam dificuldades em mantê-la, o que pode comprometer as respostas ao tratamento (NOENS *et al.*, 2009). O papel do farmacêutico, portanto, é vital no acompanhamento da terapia, monitorando a adesão, identificando e intervindo sobre riscos e, assim, visando tratamentos mais efetivos e seguros.

Apesar dos avanços no tratamento da LMC, não há instrumentos práticos para avaliar a efetividade e segurança dos tratamentos, bem como para a mensuração da adesão aos regimes terapêuticos. Essa carência destaca a importância do farmacêutico na equipe de cuidados ao paciente, contribuindo para a oferta de um serviço integral de saúde. Apesar da existência de diretrizes mais gerais, ainda há lacunas que precisam ser abordadas para um monitoramento efetivo do tratamento da LMC.

1.1 EPIDEMIOLOGIA NO BRASIL E NO MUNDO

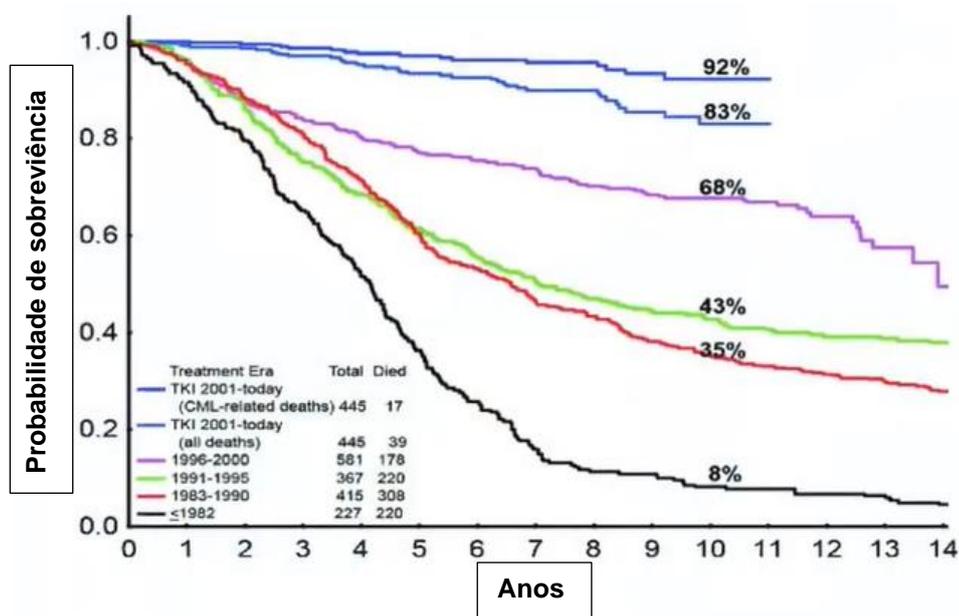
Do ponto de vista epidemiológico, a LMC geralmente é diagnosticada em indivíduos com idades entre 40 e 70 anos, com uma média de 56 anos para novos casos da doença. A taxa de incidência é de aproximadamente 0,4 casos por ano a cada 100.000 habitantes, sendo mais prevalente em homens, com uma razão homens/mulheres variando de 1,2 a 1,7. Essa taxa pode chegar a 1,75-2,00 nos Estados Unidos da América (EUA) (SEER, 2023). Por estar relacionada a indivíduos com idades superiores a 40 anos, a incidência da doença aumenta de acordo com a idade.

Cerca de 95% dos casos de LMC apresentam positividade em relação ao cromossomo Ph1. Entretanto, 5% manifestam alterações distintas, em que não há a identificação do cromossomo Ph1, mas sim em outros tipos aberrantes que formam enzimas mutantes com hiperatividade do tipo tirosina quinase.

No decorrer dos anos, a taxa de morbimortalidade mundial da doença tem caído, principalmente a partir do fim do século XX, com o advento do primeiro ITQ, o imatinibe (Glivec®). Nos EUA, a taxa de mortalidade caiu de 0,9 por 100.000 habitantes para 0,3 (SEER, 2023).

Assim, após o advento dos ITQ, a sobrevida dos pacientes com LMC quase se equipara à sobrevida da população livre da doença, representando uma revolução no tratamento dessa neoplasia (Figura 1) (MUGHAL *et al.*, 2016). Ao nível nacional, essa queda nas taxas de mortalidade datam o fim da primeira década do século XXI, em 2008, com a aprovação do imatinibe pela agência reguladora nacional (Figura 2). Anteriormente, os tratamentos eram baseados no uso de interferon alfa e transplante alogênico ou autólogo de células tronco hematopoiéticas. Por isso, a taxa de sobrevida era substancialmente menor, beirando os 40% (LOUISE, 2021).

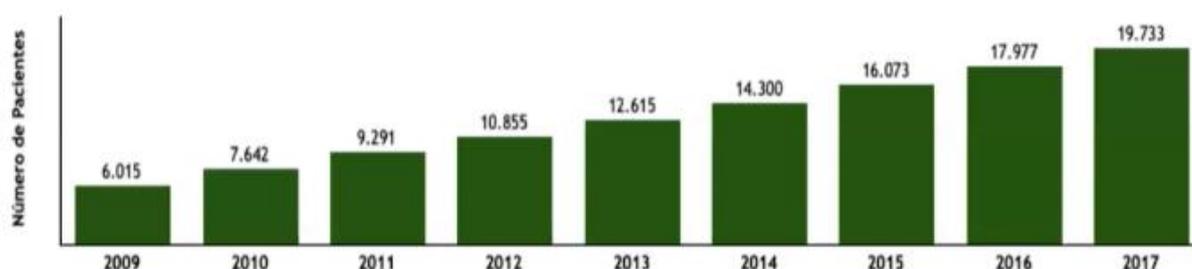
FIGURA 1 – TAXA DE SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES COM LMC TRATADOS COM DIFERENTES TERAPIAS ENTRE 1993 A 2013.



Fonte: MUGHAL, Tariq I. *et al.* Chronic myeloid leukemia: reminiscences and dreams. *Haematologica*, v. 101, n. 5, p. 541, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5004358/>. Acesso em: 14 out. 2023. Modificado pelo autor (2023)

No Brasil, há uma carência de dados epidemiológicos consistentes sobre a LMC, o que sugere espaço para novos estudos de saúde pública e epidemiologia a fim de entender melhor a distribuição da doença. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (2020), estima-se que a quantidade anual de novos casos nos últimos três anos (2020-2022) seja próxima a 11.000 indivíduos.

FIGURA 2 – NÚMERO DE PACIENTES COM LMC TRATADOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE NOS PERÍODOS ENTRE 2009 e 2017.



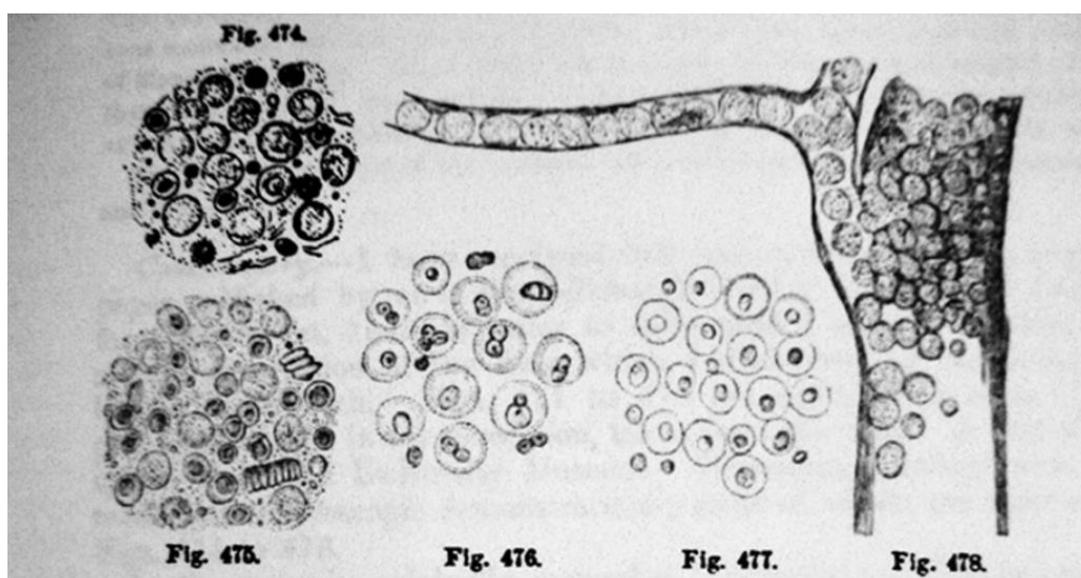
Fonte: Tabnet (Datasus) *apud* LOUISE, Ingrid. Atualizações no tratamento da LMC. **Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO)**, 26 jul. 2021. Disponível em: <https://acesse.dev/7px8R>. Acesso em: 14 out. 2023.

1.2 A LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA AO LONGO DO TEMPO

A LMC foi descrita pela primeira vez por dois patologistas, em 1845: o inglês John Hughes Bennet e o alemão Rudolf Ludwig Karl Virchow. Há bastante controvérsia histórica no que se refere ao mérito do legítimo relator da doença em termos cronológicos, todavia, os relatos de casos mais compatíveis clinicamente com a doença datam do século XIX.

Bennet expôs, no fim de outubro de 1845, um estudo de caso de um paciente do sexo masculino, de 28 anos, com esplenomegalia acompanhada de linfadenopatia generalizada e numerosos corpúsculos incolores; o que seria descrito como glóbulos brancos por Paul Erlich (Erlich, 1880 *apud* BARRY, 2017), quase 30 anos depois. Em seu relato de caso, Bennet descreveu a morfologia desses corpúsculos como sendo células de núcleos ora segmentados, ora não, acompanhadas de granulações finas ou grosseiras, compatível com elementos celulares que hoje conhecemos como componentes da linhagem mieloide (Figura 3) (KAMPEN, 2012).

FIGURA 3 – REPRESENTAÇÃO ORIGINAL DOS CORPÚSCULOS INCOLORES DE BENNET E DOS COÁGULOS ENCONTRADOS NA EXAMINAÇÃO *POST MORTEM*.



Fonte: Bennet, 1845 *apud* KAMPEN, Kim R. The discovery and early understanding of leukemia. *Leukemia research*, v. 36, n. 1, p. 6-13, 2012.

Não mais que uma semana após o relato da leucocitemia de Bennet, Virchow, em novembro de 1845, publicou o caso de uma paciente em seus 50 anos de idade que apresentava manifestações clínicas semelhantes, acompanhadas de leucocitose. Para Virchow, todavia, a enfermidade não se tratava de um quadro infeccioso/supurativo (como hipotetizou Bennet). Na perspectiva de Virchow, tratava-se de uma leucemia; termo que não havia sido usado até ser cunhado por ele (KAMPEN, 2012; MINCIACCHI; KUMAR; KRAUSE, 2022). Segundo o *Online Etymology Dictionary* (2023), a palavra “leucemia” vem do grego *leukos* (branco) e *haima* (sangue), que significa “sangue branco”; o nome foi pensado por Rudolf com base na leucocitose característica encontrada na doença (KAMPEN, 2012).

Apenas em 1871, com os estudos do patologista alemão Ernest Neumann, estabeleceu-se a relação entre os distúrbios leucocitários apresentados por esses pacientes e uma possível disfunção na medula óssea. Neumann trabalhou em colaboração com seu colega Nikolaus Friedreich, médico alemão especializado em patologia e neurologia. Juntos, eles diferenciaram as leucemias agudas e crônicas, além de delinear critérios para distinguir as leucemias esplênicas (hoje conhecidas como mieloides) das linfoides (FREIREICH; WIERNIK; STEENSMA, 2014).

Um hiato temporal de quase um século se instalou na história, sendo quebrado pela descoberta do cromossomo Ph1, primeiro indício registrado de que uma anormalidade cromossomal estivesse relacionada ao desenvolvimento de neoplasias. Peter Nowell e David Hungerford, ambos médicos americanos, por meio de estudos citogenéticos em células isoladas de 7 pacientes com LMC, na Universidade da Pensilvânia, Filadélfia, foram capazes de identificar um cromossomo 22 modificado. O nome do cromossomo aberrante foi dado em homenagem ao local no qual foi descoberto (Figura 4) (NOWELL *et al.* 2007).

FIGURA 4 – PREPARAÇÃO DE CÉLULAS EM METÁFASE TRATADAS COM GIEMSA MOSTRANDO O CROMOSSOMO 22 ABERRANTE.



Fonte: NOWELL, Peter C. *et al.* Discovery of the Philadelphia chromosome: a personal perspective. *The Journal of clinical investigation*, v. 117, n. 8, p. 2034, 2007. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/31771>. Acesso em: 14 out. 2023.

Não muito tempo depois, com os avanços nas técnicas de biologia molecular, Rowley (1980), geneticista americana, determinou que o cromossomo Ph1 era produto de uma translocação recíproca entre os braços longos e curtos dos cromossomos 9 e 22, respectivamente. A formação deste cromossomo se tornou um sinal patognomônico da LMC.

Quatro anos após os estudos de Rowley, Groffen e colaboradores identificaram as regiões limitadas do cromossomo Ph1 presentes nos pacientes doentes, o gene BCR-ABL1. Essa descoberta foi extremamente importante para Lugo e colaboradores (1990), que determinaram logo em seguida, em seu trabalho intitulado *Tyrosine kinase activity and transformation potency of BCR-ABL oncogene products*, os produtos transcricionais desse gene aberrante: uma proteína tirosina quinase mutante hiperativa.

Muitos estudos foram desenvolvidos após o breve histórico aqui delineado, entretanto, os trabalhos aqui destacados desempenharam um papel chave para o grupo de Ducker e colaboradores, em 1999, desenvolverem a primeira terapia específica direcionada diretamente à proteína mutante: o Glivec® (ver item 1.4.1).

1.3 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

1.3.1 Mecanismos genéticos e moleculares

Em um escopo geral, a LMC dita típica é caracterizada pela presença do cromossomo Ph1, originado em detrimento de uma translocação recíproca entre duas regiões (BCR e ABL1), localizadas nos braços longo e curto dos cromossomos 9 e 22, respectivamente. Esse oncogene BCR-ABL1 é responsável pela formação de transcritos que serão traduzidos em uma proteína quimérica aberrante com atividade tirosina quinase, fundamental na fisiopatologia da doença (MINCIACCHI; KUMAR; KRAUSE, 2021).

Em consequência dessa alteração gênica, considerada uma assinatura clássica da LMC, a função modificada da oncoproteína P210^{BCR-ABL-1} leva a alterações na dinâmica celular dos precursores mieloides, que culminam em uma expansão clonal, sem bloqueio maturativo das linhagens celulares oriundas de progenitores mieloides multipotentes, na medula óssea. Nesse contexto, há perda relativa da capacidade dessas células imaturas de sofrerem apoptose, bem como de permanecerem aderidas ao microambiente medular, levando ao seu extravasamento para o sangue periférico e a uma multiplicação extramedular desenfreada (NARDINELLI, 2009).

Em síntese, as alterações relacionadas à adesão dos progenitores e precursores mieloides ao estroma medular e à matriz extracelular do microambiente da medula envolvem vias tirosina quinase-dependentes e não dependentes. Idealmente, progenitores saudáveis se aderem ao estroma através de integrinas (a saber, $\alpha 4\beta 1$ e $\alpha 5\beta 1$) que apresentam alta afinidade com estruturas da membrana basal local, como o colágeno do tipo IV. O que ocorre, todavia, nos clones neoplásicos é a perda da capacidade de manter essas interações adesivas, haja vista que proteínas como a P210^{BCR-ABL1} (entre outras, como a P190 e a P230) atuam desregulando os sistemas de adesão e motilidade focal mediado por integrinas. Em contrapartida, modificações funcionais nas vias JAK-STAT e PI3K-AKT, parecem ser responsáveis, respectivamente, pela ativação mitogênica das vias de proliferação celular e pela inibição dos mecanismos de morte celular associados à apoptose, principalmente (NARDINELLI, 2009; MINCIACCHI; KUMAR; KRAUSE, 2021).

Mesmo depois de quase 200 anos de estudos acerca dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos com a LMC, não se sabe ao certo o fator que leva à formação do Ph1 e conseqüente alteração nas vias descritas. Alguns estudos apontam a radiação ionizante como desencadeadora das mutações presentes na

doença, relacionando a incidência de novos casos a pacientes que foram submetidos a procedimentos radioterápicos ou, ainda, a populações próximas às regiões atingidas pelas bombas atômicas nucleares durante a década de 40 (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

1.3.2 Apresentação clínico-laboratorial e diagnóstico

Grande parte da sintomatologia da doença é inespecífica, sendo o diagnóstico realizado majoritariamente em pacientes assintomáticos em exames de rotina (MINCIACCHI; KUMAR; KRAUSE, 2021). As manifestações clínicas mais comuns da LMC, quando presentes, são esplenomegalia e/ou hepatomegalia associadas ou não à dor abdominal, queixas de fadiga e cansaço, febrícula, sudorese noturna e perda ponderal. Laboratorialmente, há alterações hematológicas clássicas como anemia, trombocitose (ou, em alguns casos, trombocitopenia), leucocitose absoluta com desvio à esquerda não escalonado, basofilia e, não muito raro, eosinofilia absoluta (OSMAN; DEININGER, 2021; BRASIL, 2021)

Tradicionalmente, a LMC é uma doença trifásica, podendo apresentar uma fase crônica (LMC-C), a de transformação ou acelerada (LMC-T) e a blástica (LMC-B). A primeira fase, após instalada e sem tratamento, cursa por um período de até 5 anos para a LMC-T. Uma taxa de 0,25 a cada 100 pacientes pode alcançar a LMC-B sem passar pela fase acelerada. A fase blástica (ou crise blástica), é determinada pela presença de um número superior de 20% de blastos no sangue periférico e representa um mau prognóstico aos pacientes que vivem com LMC (KHOURY et al., 2022). Sem tratamento, um indivíduo na fase LMC-B tem uma expectativa de vida de 3 a 6 meses (YILMAZ et al., 2022).

Recentemente, de acordo com a atualização do consenso internacional de classificação de neoplasias hematológicas, da Organização Mundial da Saúde (2022), a LMC-T passou a não ser mais considerada para fins de tratamento e diagnóstico.

Nesse sentido, faz-se fulcral o diagnóstico precoce da LMC e a adequada estratificação de risco do paciente, previamente à evolução da doença. Assim, o hemograma, com a contagem global de leucócitos e plaquetas, representa uma

ferramenta de triagem importante para a detecção dos pacientes em curso insidioso da doença. Como instrumentos laboratoriais para fins confirmatórios da suspeita diagnóstica, exames complementares como citogenética e de biologia molecular (q-PCR) são essenciais para a qualificação e a quantificação da presença do cromossomo Ph1 e das cópias do oncogene BCR-ABL1, respectivamente. Outros métodos podem ser úteis para o acompanhamento do indivíduo, como a imunofenotipagem por citometria de fluxo, FISH e PCR convencional (MINCIACCHI; KUMAR; KRAUSE, 2021).

1.4 TRATAMENTO E MONITORAMENTO DA TERAPIA

Há algumas décadas, o tratamento da LMC era considerado apenas suportivo, na tentativa da manutenção da vida do paciente por um curto período de aproximadamente 5 anos. A concepção clínica dos profissionais de saúde que tinham contato com novos diagnósticos era de que se tratava de uma doença sabidamente fatal, com poucos (ou quase nenhum) recursos disponíveis (PARALIKAR, 2023). Essa realidade mudou drasticamente, no final do século XX, após os estudos de Lugo e colaboradores (1990) que definiram a enzima quinase de tirosina como principal alvo farmacológico para tratamento da doença.

No Brasil, as recomendações de diagnóstico e tratamento com ITQs no Sistema Único de Saúde (SUS) foi instituída pelo Ministério da Saúde, por meio da Portaria Conjunta nº 1.219, de 04 de novembro de 2013 que, mais recentemente, foi revogada e atualizada pela Portaria Conjunta nº 4, de 1º de março de 2021. Nessa Diretriz são estabelecidos os parâmetros para avaliação da efetividade da terapia com ITQs de primeira e segunda geração, bem como informações gerais de diagnóstico laboratorial e manejo de intercorrências decorrentes de fenótipos de resistência às terapias preconizadas.

1.4.1 Revolução no manejo farmacoterapêutico da LMC: o surgimento dos inibidores de tirosinoquinase e outras opções de tratamento

Revolucionando completamente as terapias vigentes, a era pós-Imatinibe (aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2008 (COUTO, 2021)) mudou o paradigma que envolvia o manejo da LMC, aumentando em até 93% a expectativa de vida dos pacientes diagnosticados com a doença num período de 10 anos (HEHLMANN, 2020).

Seu sucesso terapêutico se deve ao caráter alvo-específico dos ITQs, consistindo em inibidores competitivos seletivos do sítio de ligação ao ATP da enzima P210^{BCR-ABL-1}, impedindo, portanto, a proliferação clonal das células neoplásicas e proporcionando ao indivíduo respostas hematológica, citogenética e molecular satisfatórias (RÉA; HUGHES, 2022).

Atualmente, no Brasil, as opções disponíveis no SUS aprovadas pela ANVISA para o tratamento da doença incluem os ITQs de primeira e segunda geração, a saber: imatinibe (primeira geração), nilotinibe e dasatinibe (segunda geração). Além destes, há também agentes citorreduzores (nos casos de leucocitose e/ou trombocitose) como a hidroxiureia e alternativas aos casos de resistência ao imatinibe, como a interferona. Por fim, em casos de múltiplas resistências ou falhas terapêuticas, sugere-se o transplante de células tronco hematopoiéticas. Entretanto, além dos riscos associados, precisa haver doador compatível, o paciente precisa ter condições de suportar o procedimento e não pode estar em crise blástica, a menos que ela regrida, pelo efeito de poliquimioterapia, a uma fase anterior. Até a realização do transplante, o doente deverá ser mantido sob tratamento (ITQ ou quimioterapia) (BRASIL, 2021).

Além dessas opções terapêuticas, padronizadas nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDTs) nacionais, há, ainda, novas gerações de ITQs sendo utilizados nas Américas e ao redor do mundo, tais como os de terceira e quarta gerações (a saber: ponatinibe e asciminibe, respectivamente) (SENAPATI *et al.*, 2023; CROSS *et al.*, 2023).

1.4.2 Monitorização da efetividade dos inibidores de tirosinoquinase

De forma geral, o paciente submetido à terapia baseada em ITQ, nos primeiros meses, é monitorado por meio da avaliação das respostas hematológica e citogenética, principalmente. Essa estratégia é comumente utilizada em função de essas respostas, no início da terapia, serem mais sensíveis (quando comparadas à PCR quantitativa (q-PCR)) à efetividade dos medicamentos utilizados, fornecendo indícios importantes de resistência inicial à terapia. Essa sensibilidade permite à equipe multiprofissional a identificação precoce de falha terapêutica e troca imediata do medicamento, possibilitando ao paciente alcançar as respostas esperadas em menor tempo.

Em resumo, a resposta hematológica completa (RHC) reflete a ausência de sintomas da doença, caracterizada como um número de plaquetas menor ou igual a $450 \times 10^9/L$, leucometria absoluta menor ou igual a $10 \times 10^9/L$, basófilos menor que 5% e ausência de manifestações esplênicas. Via de regra, a RHC deve ser alcançada em um período médio de 28 dias e mantida por pelo menos quatro semanas para a sua consolidação efetiva (NCCN, 2023).

A resposta citogenética, em contrapartida, trata da porcentagem de cromossomo Ph1 restante pós-tratamento. Só há resposta citogenética quando há uma redução no número de cromossomos Ph1 pós-tratamento. Ela é dita resposta citogenética parcial (RCP), quando a presença de cromossomos Ph1 detectados em pelo menos 20 metáfases analisadas é menor ou igual a 35% e, por fim, resposta citogenética completa (RCC), quando não é detectado Ph1 em metáfase na análise (NCCN, 2023). Segundo as DDTs nacionais (2022), aos 3 meses, espera-se que o paciente alcance a RCP e, aos 6 meses, a RCC.

Ao fim do primeiro trimestre de tratamento, após alcançada a RHC (acompanhada de uma RCC ou RCP), o exame mais específico para acompanhamento passa a ser o monitoramento da resposta molecular (RM), realizada por meio da qRT-PCR. Esta pode ser denominada resposta molecular maior (RMM), caracterizada por uma taxa entre os transcritos detectados de BCR-ABL1 pelo número de transcrito detectado do gene controle normal (ABL1, por exemplo) menor ou igual a 0,1% (na escala internacional (IS) ou, ainda, uma RM de 3 logs). Por conseguinte, em uma menor proporção, o paciente pode alcançar uma

resposta molecular profunda (RMP), definida como uma resposta molecular de 4.0 ou 4.5 logs (na IS, 0,01 ou 0,0032%, respectivamente) (HOCHHAUS *et al.*, 2020).

De forma geral, assim sendo, pacientes que alcançam uma porcentagem menor ou igual a 10% de BCR-ABL1 (resposta molecular precoce (EMR)) nos 3 primeiros meses apresentam um ótimo prognóstico. A EMR, portanto, está associada a maior sobrevida e a maiores taxas de remissão livre de eventos relacionados à doença (RFS) (HAZNEDAROGLU; KUZU; ILHAN, 2020).

1.4.3 Principais problemas relacionados à terapia: o monitoramento da adesão e da segurança como etapas críticas

Desde o surgimento dos ITQs, houve um aumento substancial na qualidade de vida dos pacientes que vivem com LMC, com um impacto direto no aumento da sobrevida desses indivíduos (HEHLMANN, 2020). Mesmo sendo um sucesso terapêutico, há muita discussão no que concerne à manutenção do tratamento nesses pacientes.

Cerca de 33,3% dos pacientes que estão sob terapia com ITQs declararam não serem persistentes no uso desses medicamentos (NOENS *et al.*, 2009 *apud* NALLEY, 2021). Sabendo que uma adesão aos ITQs próxima de uma taxa de 100% está associada ao dobro de chance de alcance de uma RMM⁴ duradoura, é fundamental a monitorização cautelosa desse parâmetro pelos profissionais de saúde envolvidos no cuidado e manejo do tratamento, com destaque ao papel do farmacêutico (NALLEY, 2021). Assim, isso representa uma problemática importante do ponto de vista do cuidado farmacêutico em hematologia oncológica, pois repercute tanto na sustentação das respostas citogenética e molecular, quanto na prevenção do ingresso do paciente à LMC-B e, por conseguinte, diminuição da sua sobrevida.

Um dos maiores estudos de monitoramento da adesão (definida como o grau de conformidade apresentado pelo paciente às orientações prescritas) aos ITQs em pacientes que vivem com LMC, ADAGIO (do inglês *Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes*), mostrou dados alarmantes: menos de 15% dos pacientes do estudo apresentaram-se 100% aderentes à terapia. Dentre os

pacientes com resposta subótima, um percentual de quase 25% se mostrou não aderentes, tornando clara a necessidade de intervenção em prol da manutenção de respostas terapêuticas (PIN *et al.*, 2023), haja vista que taxas de aderência inferiores a 90% refletem em perdas parciais de respostas (BRASIL, 2021; MARIN *et al.*, 2010; NANINO, 2023).

Analogamente, sabe-se também que, em conjunto com a adesão, problemas de segurança associados ao tratamento representam uma etapa crítica no cuidado desses pacientes. Mesmo que muitas reações adversas (principalmente as associadas ao trato gastrointestinal) se manifestem de forma autolimitada, desaparecendo depois de alguns meses de uso, o desconhecimento dos pacientes acerca dessas manifestações e a identificação precoce dessas reações contribuem diretamente para a manutenção da terapia ao longo do tempo (DÜRR, 2021).

Nos estágios iniciais da terapia, é comum observar alterações hematológicas que raramente levam à necessidade de troca de tratamento. De forma semelhante, podem ocorrer manifestações não hematológicas tais como: elevação das transaminases (AST e ALT), lesões dermatológicas de graus variados (prurido, exantema, erupções macular, papular ou vesicular generalizada, úlceras, descamação etc.) além de eventos gastrointestinais como intolerância ou desconforto gástrico, constipação ou diarreia (SUNDER; SHARMA; POKHAREL, 2023). Essas reações adversas, por influenciar diretamente na qualidade de vida do paciente durante o tratamento, devem ser manejadas visando também facilitar a adesão.

O risco de interações também deve ser avaliado, pois podem levar ao aumento ou diminuição dos níveis plasmáticos dos ITQs, o que repercute em toxicidade ou redução da efetividade, respectivamente. Como são metabolizados primariamente pela CYP3A4 deve-se evitar o uso concomitante com indutores ou inibidores da CYP3A4. Esta é a isoenzima mais abundante do citocromo P450 e de extrema importância no metabolismo hepático de muitos fármacos (KUMAR *et al.*, 2022).

Nestes cenários, a equipe multidisciplinar se empenha em ajustar a terapia, considerando manejos de dose que permitam o controle da progressão da doença, ao mesmo tempo em que aumentam a tolerância do paciente à potencial toxicidade dos ITQs (RUIZ *et al.*, 2015). Assim, falhas na educação de profissionais e pacientes

e/ou no monitoramento pelas equipes podem comprometer a segurança, e consequentemente, a adesão e a efetividade dos tratamentos.

Ainda que a implementação das DDTs nacionais represente um avanço em termos de políticas públicas de acesso à saúde, nos termos da Lei nº 12.401/11, a diretriz nacional vigente não traz instrumentos práticos que permitam avaliar a efetividade e a segurança dos tratamentos, tampouco ferramentas de mensuração da adesão aos regimes terapêuticos estipulados. Esse limbo de informações representa um importante desafio aos profissionais farmacêuticos, responsáveis pelo monitoramento desses parâmetros durante a dispensação de ITQs, haja vista a importância do acompanhamento para a manutenção das respostas citogenética e molecular à terapia.

Nesse sentido, o farmacêutico pode desempenhar um papel chave ao garantir a sustentação das respostas terapêuticas, colaborando com a equipe no cuidado ao paciente. Sua importância, já demonstrada por alguns estudos, ganhou ainda mais destaque após a pandemia do SARS-CoV-2 (BARROS, 2019; FRANÇA; FRANÇA, 2023). Portanto, a inserção do farmacêutico no acompanhamento da adesão, segurança e efetividade dos tratamentos, inclusive de ITQs, dos pacientes onco-hematológicos qualifica, em última análise, a oferta de um serviço integral à saúde (D'ANDRÉA, WAGNER, SCHVEITZER, 2022; BRASIL, 2014).

Desse modo, é imperiosa a padronização de instrumentos práticos que permitam ao farmacêutico desenvolver essas atividades de forma dinâmica durante o atendimento, ou seja, identificar e manejar adequadamente os problemas que possam ser identificados de efetividade, adesão e de segurança as terapias.

2 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho é a proposição de um instrumento para a monitorização farmacoterapêutica do uso de ITQs em de pacientes que vivem com LMC.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Selecionar de evidências e sistematizar informações clinicamente pertinentes para a avaliação da adesão, efetividade e segurança do tratamento com ITQs;
- b) Propor um modelo de instrumento para monitorização farmacoterapêutica do uso de ITQs em pacientes com LMC;
- c) Validar o modelo de monitorização proposto com profissionais da saúde com experiência clínica ou laboratorial em onco-hematologia.

3 JUSTIFICATIVA

A literatura, de modo geral, é escassa no que tange à disponibilidade de instrumentos para a avaliação e o monitoramento de tratamentos, entre os quais para LMC. Também é recente no país a inclusão dos farmacêuticos no cuidado direto aos pacientes, principalmente em se tratando de doenças atendidas na alta complexidade, apesar da regulamentação dessas atividades datarem de 2013 (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013). Complementarmente, o farmacêutico é um profissional fundamental no manejo e cuidado em oncologia, sendo sua inserção na equipe multidisciplinar e atribuições profissionais estabelecidas pela Resolução nº 640/17, nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada nº 220/04.

Dessa forma, desempenhando um papel chave no cuidado aos pacientes oncológicos, o farmacêutico pode e deve atuar otimizando a terapia antineoplásica e, por conseguinte, garantir a adesão e segurança no uso dos medicamentos. Também tem papel de colaborar com a identificação precoce de casos de resistência ao tratamento. Assim sendo, é vital a qualificação desses profissionais e o uso de instrumentos que os permitam gerenciar os principais aspectos envolvidos no uso de medicamentos, como os ITQs, em pacientes que vivem com LMC.

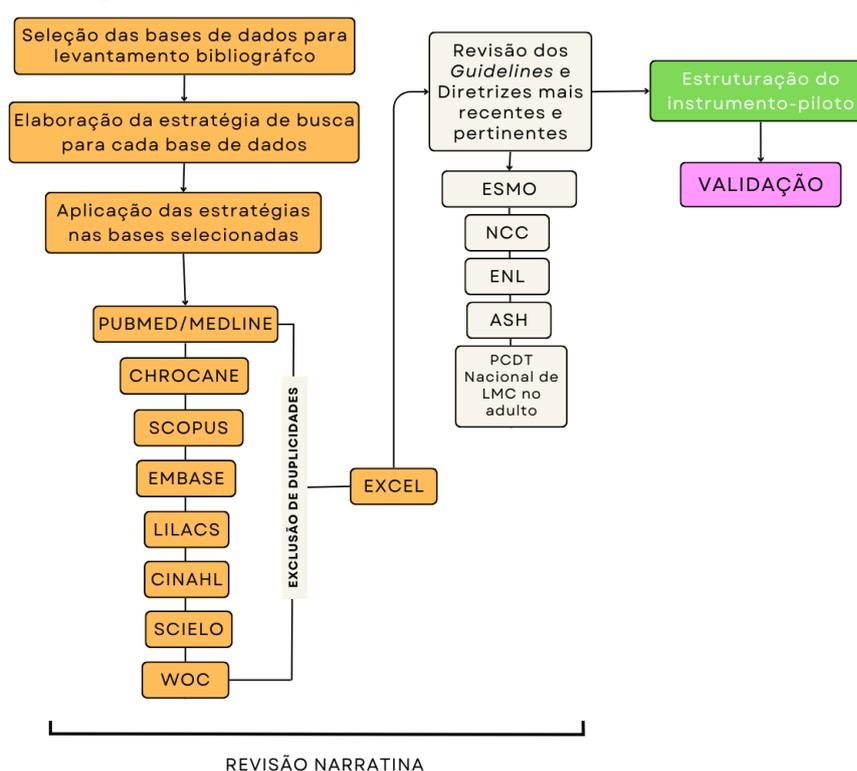
Portanto, tendo em vista a importância da persistência do uso de ITQ durante o tratamento da LMC e a influência direta que a adesão do paciente tem sobre o alcance da meta terapêutica, principalmente, na forma de uma RMM, este trabalho visa fornecer subsídio ao profissional farmacêutico, por meio da proposição de um modelo de instrumento para o monitoramento farmacoterapêutico no uso dos ITQs na LMC.

4 MÉTODO

A fim de atingir os objetivos propostos, iniciou-se uma abordagem exploratória qualitativa, por meio de uma revisão narrativa, visando a seleção de publicações científicas acerca da avaliação da efetividade, segurança e adesão ao tratamento com ITQ por pacientes com LMC. Com base nessas informações, foi proposto um modelo de instrumento de monitorização.

A busca foi realizada nas bases de dados: *Pubmed, Lilacs, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL/EBSCO), Cochrane Library, Embase, Scielo, Scopus e Web of Science* (Figura 5). Para tal, foi utilizada a estratégia de busca com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e/ou *Medical Subject Headings (MeSH)*, relacionados ao tema, e operadores booleanos. A estratégia foi elaborada pelo discente com auxílio da equipe de apoio à pesquisa em bancos de dados da Biblioteca Universitária do Centro de Ciências da Saúde, como observada no Quadro 1. Para as bases de dados latino-americanas (Lilacs e Scielo), foram incluídos, descritores na língua espanhola, além de em inglês e português, a fim de aumentar o número de artigos recuperados durante a busca.

FIGURA 5 – Fluxograma de elaboração do instrumento.



Fonte: material elaborado pelo autor (2023).

Quadro 1 – Estratégia de busca aplicada nas bases de dados selecionadas.

Base	Estratégia de busca	Filtros aplicados	Sistema de acesso
Pubmed/ MEDLINE	<p>("Tyrosine Protein Kinase Inhibitors"[Mesh] OR "Tyrosine Protein Kinase Inhibitors" OR "Tyrosine Kinase Inhibitors" OR "Tyrosine Kinase Inhibitor") AND ("Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh] OR "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive" OR "Chronic Granulocytic Leukemia" OR "Chronic Granulocytic Leukemias" OR "Chronic Myeloid Leukemia" OR "Chronic Myeloid Leukemias" OR "Chronic Myelocytic Leukemia" OR "Chronic Myelocytic Leukemias" OR "Chronic Myelogenous Leukemia" OR "Chronic Myelogenous Leukemias" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemias" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemia" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemias" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemia" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemias") AND ("Evidence-Based Pharmacy Practice"[Mesh] OR "Evidence-Based Pharmacy Practice" OR "Evidence Based Pharmacy Practice" OR "Evidence-Based Pharmacy Practices" OR "Evidence-Based Pharmacy" OR "Evidence Based Pharmacy" OR "Evidence-Based Pharmacies" OR "Drug Therapy"[Mesh] OR "Drug Therapy" OR "Drug Therapies" OR "Drug treatment" OR "Pharmacotherapies" OR "Pharmacotherapy" OR "Pharmacists"[Mesh] OR "Pharmacists" OR "Pharmacist" OR "Pharmaceutical Services"[Mesh] OR "Pharmaceutical Services" OR "Pharmaceutical") AND ("Protocols" OR "Protocol" OR "Clinical Protocols"[Mesh] OR "Clinical Protocols" OR "Instrument" OR "Instruments" OR "Checklist"[Mesh] OR "Checklist" OR "Checklists" OR "Tool" OR "Tools" OR "Materials" OR "devices" OR "Triage"[Mesh] OR "Triage" OR "User Embracement" OR "Guideline" OR "Guidelines")</p>	Idiomas (língua inglesa, portuguesa ou espanhola) e recorte temporal (2013-2023).	Acesso gratuito: <i>National Center for Biotechnology Information</i> (NCBI)
Embase (Elsevier)	<p>("Tyrosine Protein Kinase Inhibitors" OR "Tyrosine Kinase Inhibitors" OR "Tyrosine Kinase Inhibitor") AND ("Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive" OR "Chronic Granulocytic Leukemia" OR "Chronic Granulocytic Leukemias" OR "Chronic Myeloid Leukemia" OR "Chronic Myeloid Leukemias" OR "Chronic Myelocytic Leukemia" OR "Chronic Myelocytic Leukemias" OR "Chronic Myelogenous Leukemia" OR "Chronic Myelogenous Leukemias" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemias" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemia" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemias" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemia" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemias")</p>	Idiomas (língua inglesa, portuguesa ou espanhola), tipo de estudo (revisão, revisão sistemática ou metanálise) e recorte temporal	Base de dados de acesso restrito/pago. Acesso via Portal de Periódicos da CAPES

	Leukemias") AND (" Evidence-Based Pharmacy Practice " OR "Evidence Based Pharmacy Practice" OR "Evidence-Based Pharmacy Practices" OR "Evidence-Based Pharmacy" OR "Evidence Based Pharmacy" OR "Evidence-Based Pharmacies" OR "Drug Therapy" OR "Drug Therapies" OR "Drug treatment" OR "Pharmacotherapies" OR "Pharmacotherapy" OR " Pharmacists " OR "Pharmacist" OR " Pharmaceutical Services " OR "Pharmaceutical") AND (" Protocols " OR "Protocol" OR " Clinical Protocols " OR "Instrument" OR "Instruments" OR " Checklist " OR "Checklists" OR "Tool" OR "Tools" OR "Materials" OR "devices" OR "Triage" OR " User Embracement " OR "Guideline" OR "Guidelines")	(2013-2023).	
Scopus (Elsevier)	("Tyrosine Protein Kinase Inhibitors" OR "Tyrosine Kinase Inhibitors" OR "Tyrosine Kinase Inhibitor") AND (" Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive " OR "Chronic Granulocytic Leukemia" OR "Chronic Granulocytic Leukemias" OR "Chronic Myeloid Leukemia" OR "Chronic Myeloid Leukemias" OR "Chronic Myelocytic Leukemia" OR "Chronic Myelocytic Leukemias" OR "Chronic Myelogenous Leukemia" OR "Chronic Myelogenous Leukemias" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemias" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemia" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemias" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemia" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemias") AND (" Evidence-Based Pharmacy Practice " OR "Evidence Based Pharmacy Practice" OR "Evidence-Based Pharmacy Practices" OR "Evidence-Based Pharmacy" OR "Evidence Based Pharmacy" OR "Evidence-Based Pharmacies" OR "Drug Therapy" OR "Drug Therapies" OR "Drug treatment" OR "Pharmacotherapies" OR "Pharmacotherapy" OR " Pharmacists " OR "Pharmacist" OR " Pharmaceutical Services " OR "Pharmaceutical") AND (" Protocols " OR "Protocol" OR " Clinical Protocols " OR "Instrument" OR "Instruments" OR " Checklist " OR "Checklists" OR "Tool" OR "Tools" OR "Materials" OR "devices" OR "Triage" OR " User Embracement " OR "Guideline" OR "Guidelines")	Idiomas (língua inglesa, portuguesa ou espanhola), tipo de estudo (revisão, revisão sistemática, protocolos clínicos ou metanálise) e recorte temporal (2013-2023).	Base de dados de acesso restrito/pago. Acesso via Portal de Periódicos da CAPES
Web of Science (Clarivate Analytics)	("Tyrosine Protein Kinase Inhibitors" OR "Tyrosine Kinase Inhibitors" OR "Tyrosine Kinase Inhibitor") AND (" Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive " OR "Chronic Granulocytic Leukemia" OR "Chronic Granulocytic Leukemias" OR "Chronic Myeloid Leukemia" OR "Chronic Myeloid Leukemias" OR "Chronic Myelocytic Leukemia" OR "Chronic Myelocytic Leukemias" OR "Chronic Myelogenous Leukemia" OR "Chronic Myelogenous Leukemias" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemias" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemia" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemias" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemia" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemias") AND (" Evidence-Based Pharmacy Practice " OR "Evidence Based	Idiomas (língua inglesa, portuguesa ou espanhola), tipo de estudo (revisão) e recorte temporal (2013-2023).	Base de dados de acesso restrito/pago. Acesso via Portal de Periódicos da CAPES

Pharmacy Practice" OR "Evidence-Based Pharmacy Practices" OR "Evidence-Based Pharmacy" OR "Evidence Based Pharmacy" OR "Evidence-Based Pharmacies" OR "Drug Therapy" OR "Drug Therapies" OR "Drug treatment" OR "Pharmacotherapies" OR "Pharmacotherapy" OR "**Pharmacists**" OR "Pharmacist" OR "**Pharmaceutical Services**" OR "Pharmaceutical") AND ("**Protocols**" OR "Protocol" OR "**Clinical Protocols**" OR "Instrument" OR "Instruments" OR "**Checklist**" OR "Checklists" OR "Tool" OR "Tools" OR "Materials" OR "devices" OR "Triage" OR "**User Embrace**" OR "Guideline" OR "Guidelines") AND ("**Review**")

SciELO

("Tyrosine Protein Kinase Inhibitors" OR "Tyrosine Kinase Inhibitors" OR "Tyrosine Kinase Inhibitor" OR "**Inibidores de Proteína Tirosina Quinase**" OR "Inibidor de Tirosina Quinase" OR "Inibidores de Proteína Tirosina Quinases" OR "Inibidores de Tirosina Quinase" OR "Inibidor de Tirosinoquinase" OR "**Inhibidores de la Tirosina Proteína Quinasa**" OR "inhibidor de la proteína-tirosina-cinasa" OR "inhibidor de la tirosina-cinasa" OR "inhibidor de proteína-tirosina-cinasas" OR "inhibidores de la proteína-tirosina-cinasa" OR "inhibidores de la tirosina-cinasa (TKI)" OR "inhibidores de proteína-tirosina-cinasas" OR "inhibidores de tirosina-cinasas") AND ("**Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive**" OR "Chronic Granulocytic Leukemia" OR "Chronic Granulocytic Leukemias" OR "Chronic Myeloid Leukemia" OR "Chronic Myeloid Leukemias" OR "Chronic Myelocytic Leukemia" OR "Chronic Myelocytic Leukemias" OR "Chronic Myelogenous Leukemia" OR "Chronic Myelogenous Leukemias" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemias" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemia" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemias" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemia" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemias" OR "**Leucemia Mielogênica Crônica BCR-ABL Positiva**" OR "Leucemia Crônica Granulocítica" OR "Leucemia Crônica Mielocítica" OR "Leucemia Crônica Mielogênica" OR "Leucemia Crônica Mieloide" OR "Leucemia Crônica Mielógena" OR "Leucemia Granulocítica Crônica" OR "Leucemia Mielocítica Crônica" OR "Leucemia Mielogênica Crônica" OR "Leucemia Mieloide Crônica" OR "Leucemia Mielógena Crônica" OR "**Leucemia Mielógena Crônica BCR-ABL Positiva**" OR "leucemia crônica mielogenosa" OR "leucemia mielogenosa crônica") AND ("**Evidence-Based Pharmacy Practice**" OR "Evidence Based Pharmacy Practice" OR "Evidence-Based Pharmacy Practices" OR "Evidence-Based Pharmacy" OR "Evidence Based Pharmacy" OR "Evidence-Based Pharmacies" OR "Drug Therapy" OR "Drug Therapies" OR "Drug treatment" OR "Pharmacotherapies" OR "Pharmacotherapy" OR "**Pharmacists**" OR "Pharmacist" OR "**Pharmaceutical Services**" OR "Pharmaceutical" OR "**Prática Farmacêutica Baseada**")

Não se aplicou

Acesso gratuito: *Scientific Electronic Library Online*(SCIELO)

em Evidências" OR "**Tratamento Farmacológico**" OR "Farmacoterapia" OR "Terapia Farmacológica" OR "Terapia Medicamentosa" OR "Terapia com Drogas" OR "Terapia com Fármacos" OR "Terapia com Medicamentos" OR "Terapia por Drogas" OR "Tratamento Medicamentoso" OR "Tratamento com Drogas" OR "Tratamento com Fármacos" OR "Tratamento com Medicamentos" OR "**Farmacêutica**" OR "**Farmacêuticas**" OR "**Farmacêutico**" OR "**Farmacêuticos**") AND ("**Protocols**" OR "Protocol" OR "**Clinical Protocols**" OR "Instrument" OR "Instruments" OR "**Checklist**" OR "Checklists" OR "Tool" OR "Tools" OR "Materials" OR "devices" OR "Triage" OR "**User Embracement**" OR "Guideline" OR "Guidelines" OR "**Protocolos**" OR "Protocolo" OR "**Protocolos Clínicos**" OR "**Lista de Checagem**" OR "Lista de Conferência" OR "Lista de Verificação" OR "Instrumento" OR "Instrumentos" OR "Ferramenta" OR "Ferramentas" OR "**Acolhimento**" OR "**Triagem**" OR "**Lista de Verificación**" OR "herramienta" OR "herramientas" OR "**Acogimiento**" OR "**Triaje**")

LILACS

("Tyrosine Protein Kinase Inhibitors" OR "Tyrosine Kinase Inhibitors" OR "Tyrosine Kinase Inhibitor" OR "**Inibidores de Proteína Tirosina Quinase**" OR "Inibidor de Tirosina Quinase" OR "Inibidores de Proteína Tirosina Quinases" OR "Inibidores de Tirosina Quinase" OR "Inibidor de Tirosinoquinase" OR "**Inibidores de la Tirosina Proteína Quinasa**" OR "inhibidor de la proteína-tirosina-cinasa" OR "inhibidor de la tirosina-cinasa" OR "inhibidor de proteína-tirosina-cinasas" OR "inibidores de la proteína-tirosina-cinasa" OR "inibidores de la tirosina-cinasa (TKI)" OR "inibidores de proteína-tirosina-cinasas" OR "inibidores de tirosina-cinasas") AND ("**Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive**" OR "Chronic Granulocytic Leukemia" OR "Chronic Granulocytic Leukemias" OR "Chronic Myeloid Leukemia" OR "Chronic Myeloid Leukemias" OR "Chronic Myelocytic Leukemia" OR "Chronic Myelocytic Leukemias" OR "Chronic Myelogenous Leukemia" OR "Chronic Myelogenous Leukemias" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemias" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemia" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemias" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemia" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemias" OR "**Leucemia Mielogênica Crônica BCR-ABL Positiva**" OR "Leucemia Crônica Granulocítica" OR "Leucemia Crônica Mielocítica" OR "Leucemia Crônica Mielogênica" OR "Leucemia Crônica Mieloide" OR "Leucemia Crônica Mielógena" OR "Leucemia Granulocítica Crônica" OR "Leucemia Mielocítica Crônica" OR "Leucemia Mielogênica Crônica" OR "Leucemia Mieloide Crônica" OR "Leucemia Mielógena Crônica" OR "**Leucemia Mielógena Crônica BCR-ABL Positiva**" OR "leucemia crônica mielogenosa" OR "leucemia mielogenosa crônica") AND ("**Evidence-Based Pharmacy Practice**" OR

Idiomas (língua inglesa, portuguesa ou espanhola) e recorte temporal (2013-2023).

Acesso gratuito:
<http://bvvsalud.org/>

"Evidence Based Pharmacy Practice" OR "Evidence-Based Pharmacy Practices" OR "Evidence-Based Pharmacy" OR "Evidence Based Pharmacy" OR "Evidence-Based Pharmacies" OR "Drug Therapy" OR "Drug Therapies" OR "Drug treatment" OR "Pharmacotherapies" OR "Pharmacotherapy" OR "**Pharmacists**" OR "Pharmacist" OR "**Pharmaceutical Services**" OR "Pharmaceutical" OR "**Prática Farmacêutica Baseada em Evidências**" OR "**Tratamento Farmacológico**" OR "Farmacoterapia" OR "Terapia Farmacológica" OR "Terapia Medicamentosa" OR "Terapia com Drogas" OR "Terapia com Fármacos" OR "Terapia com Medicamentos" OR "Terapia por Drogas" OR "Tratamento Medicamentoso" OR "Tratamento com Drogas" OR "Tratamento com Fármacos" OR "Tratamento com Medicamentos" OR "**Farmacêutica**" OR "**Farmacêuticas**" OR "**Farmacêutico**" OR "**Farmacêuticos**") AND ("Protocols" OR "Protocol" OR "**Clinical Protocols**" OR "Instrument" OR "Instruments" OR "**Checklist**" OR "Checklists" OR "Tool" OR "Tools" OR "Materials" OR "devices" OR "Triage" OR "**User Embracement**" OR "Guideline" OR "Guidelines" OR "**Protocolos**" OR "Protocolo" OR "**Protocolos Clínicos**" OR "**Lista de Checagem**" OR "Lista de Conferência" OR "Lista de Verificação" OR "Instrumento" OR "Instrumentos" OR "Ferramenta" OR "Ferramentas" OR "**Acolhimento**" OR "**Triagem**" OR "**Lista de Verificación**" OR "herramienta" OR "herramientas" OR "**Acogimiento**" OR "**Triaje**")

Cochrane
Library

("Tyrosine Protein Kinase Inhibitors" OR "Tyrosine Kinase Inhibitors" OR "Tyrosine Kinase Inhibitor") AND ("**Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive**" OR "Chronic Granulocytic Leukemia" OR "Chronic Granulocytic Leukemias" OR "Chronic Myeloid Leukemia" OR "Chronic Myeloid Leukemias" OR "Chronic Myelocytic Leukemia" OR "Chronic Myelocytic Leukemias" OR "Chronic Myelogenous Leukemia" OR "Chronic Myelogenous Leukemias" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemias" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemia" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemias" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemia" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemias") AND ("**Evidence-Based Pharmacy Practice**" OR "Evidence Based Pharmacy Practice" OR "Evidence-Based Pharmacy Practices" OR "Evidence-Based Pharmacy" OR "Evidence Based Pharmacy" OR "Evidence-Based Pharmacies" OR "Drug Therapy" OR "Drug Therapies" OR "Drug treatment" OR "Pharmacotherapies" OR "Pharmacotherapy" OR "**Pharmacists**" OR "Pharmacist" OR "**Pharmaceutical Services**" OR "Pharmaceutical") AND ("**Protocols**" OR "Protocol" OR "**Clinical Protocols**" OR "Instrument" OR "Instruments" OR "**Checklist**" OR "Checklists" OR "Tool" OR "Tools" OR "Materials" OR "devices" OR "Triage" OR "**User Embracement**" OR "Guideline" OR "Guidelines")

Não se aplicou.

Base de dados de acesso restrito/pago. Acesso via Portal de Periódicos da CAPES não foi possível: base em processo de renovação.

CINAHL (EBSCO)	<p>("Tyrosine Protein Kinase Inhibitors" OR "Tyrosine Kinase Inhibitors" OR "Tyrosine Kinase Inhibitor") AND ("Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive" OR "Chronic Granulocytic Leukemia" OR "Chronic Granulocytic Leukemias" OR "Chronic Myeloid Leukemia" OR "Chronic Myeloid Leukemias" OR "Chronic Myelocytic Leukemia" OR "Chronic Myelocytic Leukemias" OR "Chronic Myelogenous Leukemia" OR "Chronic Myelogenous Leukemias" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemias" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemia" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemias" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemia" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemias") AND ("Evidence-Based Pharmacy Practice" OR "Evidence Based Pharmacy Practice" OR "Evidence-Based Pharmacy Practices" OR "Evidence-Based Pharmacy" OR "Evidence Based Pharmacy" OR "Evidence-Based Pharmacies" OR "Drug Therapy" OR "Drug Therapies" OR "Drug treatment" OR "Pharmacotherapies" OR "Pharmacotherapy" OR "Pharmacists" OR "Pharmacist" OR "Pharmaceutical Services" OR "Pharmaceutical") AND ("Protocols" OR "Protocol" OR "Clinical Protocols" OR "Instrument" OR "Instruments" OR "Checklist" OR "Checklists" OR "Tool" OR "Tools" OR "Materials" OR "devices" OR "Triage" OR "User Embracement" OR "Guideline" OR "Guidelines")</p>	Idiomas (língua inglesa, portuguesa ou espanhola) e recorte temporal (2013-2023).	Base de dados de acesso restrito/pago. Acesso via Portal de Periódicos da CAPES
-------------------	--	---	---

Legenda: Estratégia de pesquisa aplicada em bases de dados distintas. No banco de dados da MEDLINE, foram incluídos termos MeSH para aumentar o número de trabalhos recuperados. Para as bases latino-americanas, aplicou-se descritores em espanhol, com o mesmo objetivo.

Fonte: material elaborado pelo autor (2023).

Os critérios de inclusão e de exclusão utilizados estão apresentados no Quadro 2.

Quadro 2 – Lista de Critérios de Inclusão e Exclusão para a seleção de evidências no Projeto.

Parâmetro	Critério de Inclusão	Critério de Exclusão
Desenho do estudo	Revisões narrativa, integrativa, de escopo, Revisão Sistemática com ou sem Metanálise; Protocolos Clínicos de Diretrizes Terapêuticas vigentes.	Estudos observacionais e experimentais.
Data de publicação	Últimos 10 anos	Tempo superior a 10 anos
Tratamentos abordados	Inibidores de Tirosoquinase	Tratamentos com outras opções terapêuticas
Temática	Manejo e/ou monitorização de ITQ	Ausência de menção ao monitoramento da efetividade, segurança ou adesão.
Idioma	Língua portuguesa, espanhola e/ou língua inglesa	Demais línguas

Fonte: material elaborado pelo autor (2023).

Os artigos identificados foram tabulados em planilha do programa Microsoft Excel®, com posterior remoção das duplicidades. Na sequência, foi realizada a leitura dos títulos e dos resumos a fim de identificar quais preencheram os critérios pré-definidos. Finalizada essa etapa, os artigos foram lidos na íntegra para a identificação das estratégias relacionadas à avaliação da adesão, da efetividade e da segurança dos ITQs.

Complementarmente, foram revisados e levados em consideração os *guidelines* nacionais e internacionais de manejo da LMC dos últimos 5 anos, para a seleção de informações referentes aos parâmetros selecionados. As principais sociedades científicas ativas no tratamento da LMC estão elencadas no Quadro 3. Além disso, as DDTs nacionais foram consideradas.

A partir dos trabalhos obtidos, elaborou-se uma proposição de instrumento integrativo para o monitoramento farmacoterapêutico do uso de ITQs por pacientes com LMC na forma, principalmente, de 3 fluxogramas, um para cada parâmetro: efetividade, adesão e segurança. Para tal, utilizou-se a ferramenta de arte criativa Canva®.

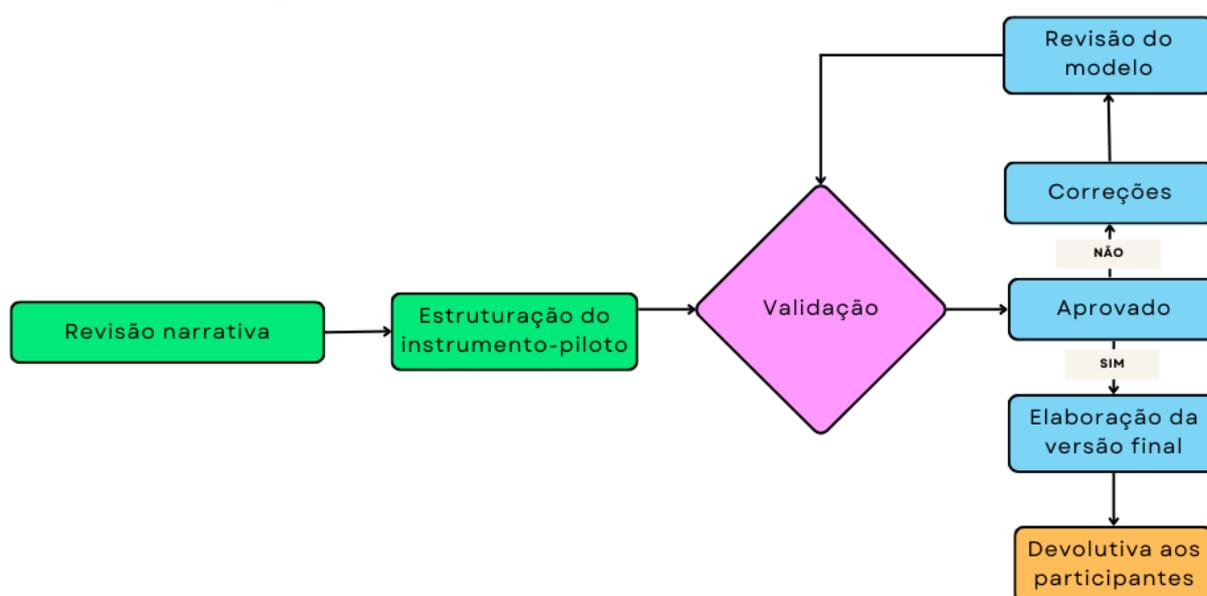
Quadro 3 – Lista de sociedades científicas ativas no manejo da LMC mundialmente.

Entidade	Origem	Protocolos disponíveis
European Society for Medical Oncology – ESMO.	Instituição de origem suíça com abrangência aos demais países europeus.	<i>Chronic Myeloid Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines.</i>
National Comprehensive Cancer Network – NCCN.	Estados Unidos da América.	<i>NCCN clinical practice guidelines in oncology.</i>
The European LeukemiaNet – ELN.	União Europeia.	<i>Management of chronic myeloid leukemia (CML): recommendations from the European LeukemiaNet (ELN).</i>
American Society of Hematology – ASH.	Estados Unidos da América.	<i>Management of TKI-resistant chronic phase CML.</i>

Fonte: material elaborado pelo autor (2023).

Após elaborado e revisado, o instrumento foi validado (Figura 6 e 7). Para tal, foi elaborado um formulário online para avaliação (*Google Forms*) e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ambos disponíveis em anexos). O modelo do instrumento (piloto) e o formulário de avaliação foram organizados em três tópicos (adesão, efetividade e segurança). Os convites, o instrumento, o TCLE e o link para preenchimento do formulário foram enviados por e-mail (Anexos).

FIGURA 6 – Fluxograma de trabalho.



Fonte: material elaborado pelo autor (2023).

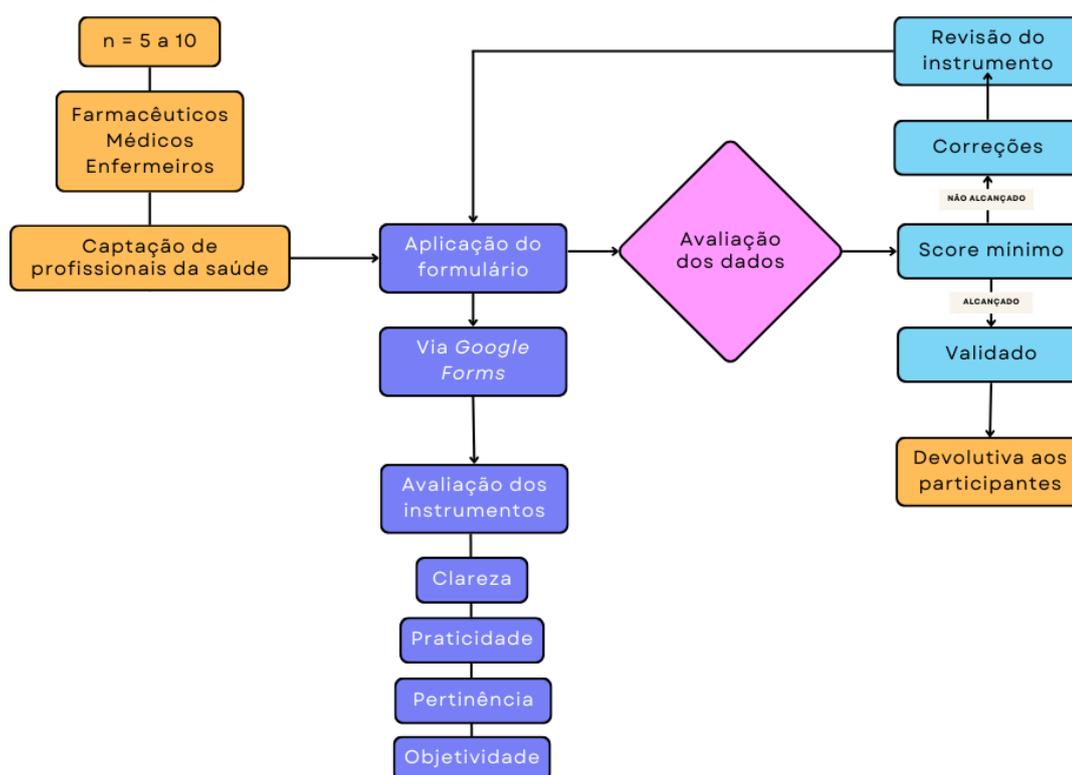
Cada um dos participantes avaliou o instrumento quanto à clareza, objetividade, praticidade/aplicabilidade por meio de escala Likert (Quadro 4). A

pertinência de cada tópico foi avaliada de acordo com a visão do participante sobre a relevância do item para os desfechos clínicos associados à LMC (Quadro 5).

Para tal foram convidados profissionais de saúde com experiência clínica ou laboratorial em onco-hematologia, incluindo farmacêuticos, médicos e enfermeiros (Figura 7), Como critério de inclusão estes deveriam atuar ou ter atuado no manejo, diagnóstico e/ou monitoramento clínico-laboratorial de neoplasias hematológicas por um período mínimo de 3 anos nos últimos 10 anos. O intuito de convidar diferentes profissionais foi reforçar o caráter multidisciplinar do monitoramento dos tratamentos e incrementar o instrumento com a visão de diferentes profissionais, de modo a construir um instrumento plural e que atenda integralmente às especificidades do uso de ITQs por pacientes que vivem com LMC.

No total foram enviados 20 convites. Para uma validação satisfatória, esperava-se um retorno entre mínimo de 5 avaliações.

FIGURA 7 – Fluxograma de validação do instrumento.



Fonte: material elaborado pelo autor (2023).

Foram considerados aprovados os itens com média de pontuação superior ou igual a dois em todos os quatro critérios (clareza, objetividade, praticidade e pertinência) e, portanto, mantidos na versão final do instrumento. Ao fim do formulário, foi disponibilizada uma caixa de texto livre para sugestões que foram moderadas posteriormente durante a revisão do instrumento. Caso algum dos quatro

parâmetros não obtivesse o percentual mínimo de algum dos critérios, este seria revisado e novamente submetido aos participantes, a fim de validá-lo.

Após análise das considerações dos participantes, o instrumento foi novamente revisado. Por fim, o instrumento foi redigido em sua versão final e enviado aos participantes por e-mail.

Este trabalho foi aprovado (disponível em anexos) pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da UFSC (CEPSH-UFSC) sob o número 74240923.9.0000.0121. Todos os participantes assinaram o TCLE antes de participarem da pesquisa.

QUADRO 4 – Itens e escala para avaliação de cada tópico do instrumento (adesão, efetividade e segurança).

Escala Likert	Itens avaliados		
	Clareza	Objetividade	Praticidade/Aplicabilidade
0	Nada claro	Sem objetividade	Impraticável
1	Pouco claro	Pouco objetivo	Pouco aplicável
2	Razoavelmente claro	Razoavelmente objetivo	Razoavelmente aplicável
3	Claro	Objetivo	Aplicável
4	Muito claro	Muito objetivo	Facilmente aplicável

Fonte: material elaborado pelo autor (2023).

QUADRO 5 – Índice de Pertinência à finalidade de cada instrumento para os diferentes parâmetros avaliados.

Pertinência	Escala Likert	Repercussão clínica
Nenhuma pertinência	0	Nenhuma.
Pouco pertinente	1	Em raros casos.
Moderadamente pertinente	2	Raro, porém pertinente em populações especiais.
Pertinente	3	Influencia diretamente na qualidade do manejo.
Muito pertinente	4	Influencia diretamente no prognóstico e/ou configura risco crítico ao paciente.

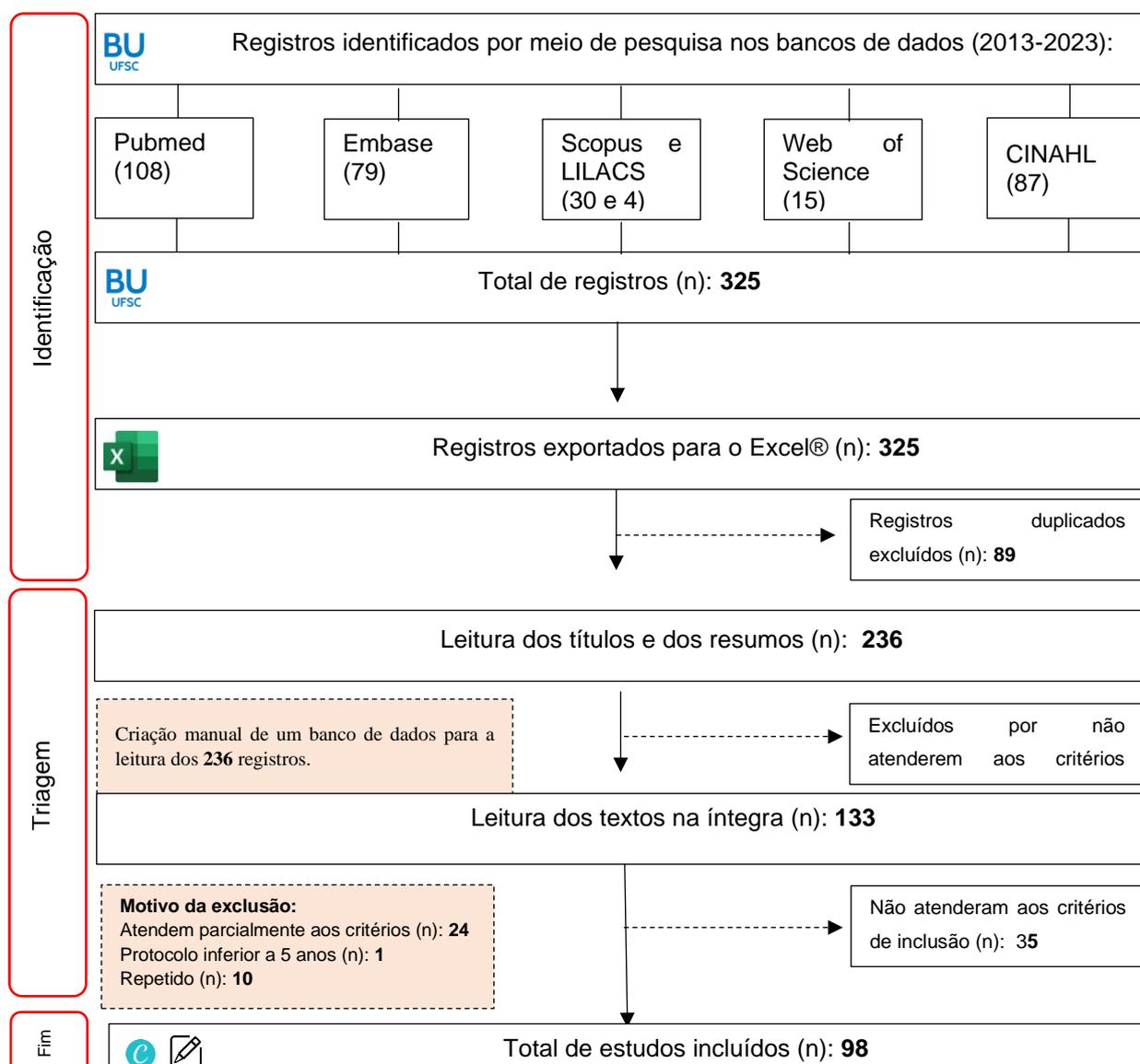
Fonte: material elaborado pelo autor (2023).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 REVISÃO NARRATIVA

Foram recuperados 323 artigos durante a busca nas bases descritas. Após a triagem inicial, foram mantidos 139. Por conseguinte, eliminadas as duplicidades, 98 artigos restaram para a leitura integral.

FIGURA 8 – Fluxograma de recuperação e seleção dos trabalhos.



Legenda: fluxograma da seleção de estudos (seleção, triagem e total de estudos incluídos.). **Fonte:** Layout desenhado por Martin Benitez Ramos (2023) e gentilmente cedido ao autor. Material modificado pelo autor (2023).

Os estudos e selecionados datam em sua maioria dos últimos 3 anos, com mais de 50% das publicações feitas em países americanos (USA, Canadá, Argentina e Brasil) ou europeus (Reino Unido, Suíça, Alemanha e Itália). Outros estudos oriundos de territórios como Turquia, Austrália e República Checa fizeram parte da amostra.

Os principais aspectos sobre cada um dos parâmetros (efetividade, segurança e adesão) abordados em estudos selecionados, assim como algumas características dos mesmos são apresentadas no Quadro 5. Os trabalhos que discutiram apenas as diretrizes internacionais dos principais órgãos mencionados, sem trazer informações aquém das fornecidas por esses protocolos, foram levados em consideração durante a construção do modelo de instrumento, porém não foram registrados no quadro, a fim de tornar mais objetiva a documentação das informações recuperadas durante a pesquisa.

Quadro 5 – Características dos principais estudos recuperados.

Autor, ano	Tipo de estudo	Objetivo do estudo	Parâmetros abordados			Observações
			Efetividade	Segurança	Adesão	
THOMPSON ; KANTARJIAN; CORTES, 2015.	Revisão narrativa.	Agrupar as principais informações acerca do manejo da LMC: recomendações atuais de manejo e discussão de questões em aberto na literatura.	RHC e RCP em 3 meses. RMM em 12 meses. Abordou alguns esquemas terapêuticos ideais para imatinibe, nilotinibe, dasatinibe e ponatinibe com base em estudos diversos.	Apontou as principais contraindicações, porém não abordou estratégias direcionadas de manejo a reações adversas. Apontou que a dose de 600 mg/dia de imatinibe apresentou uma boa tolerabilidade em 82% dos pacientes.	Apresentou a adesão como principal causa de falha terapêutica e ressaltou a importância do monitoramento frequente. Discutiu que pacientes que esqueceram de tomar 20% das doses tiveram uma menor chance de atingir a resposta ótima ao tratamento.	Informações baseadas em diretrizes anteriores a 2013. Outros trabalhos já atualizam alguns parâmetros de efetividade e definições de classificação laboratorial das fases da doença.
ÖZDEMIR et al., 2023.	Revisão narrativa.	Discutir as principais diferenças e similaridades entre os <i>guidelines</i> da NCCN e ELN.	Apontou as principais diferenças em termos de acompanhamento da terapia e correlaciona com estudos recentes de grandes grupos.	Trouxe as principais contraindicações, porém não abordou estratégias direcionadas de manejo de reações adversas.	Não tratou de adesão. Apenas informou que a adesão deve ser avaliada antes da troca de ITQ.	
MOROTTI; FAVA; SAGLIO et al., 2015.	Revisão narrativa.	Revisar os principais pontos acerca do acompanhamento/monitoramento da efetividade do tratamento.	RHC e RCC em 3 meses e uma quantidade de 10% de BCR-ABL (ERM). Aos 6 meses, espera-se manutenção da RCC e 1% de BCR-ABL. Aos 12, < 0,1% de BCR-ABL (RMM). Mostrou divergências entre NCCN e ELN na tomada de decisão de troca de ITQ. Se em 3 meses não for alcançado um número de cópias < 10%, para NCCN, deve-se trocar.	Não trata de reações adversas ou risco de interações.	Não tratou de adesão.	Os autores destacaram que metas que visem a RCC e o número de cópias de BCR-ABL de 1% são mais realistas e estão associadas a maiores probabilidades de aumento da sobrevida.

			Para ELN, é um sinal de alerta que deve ser monitorado por mais 3 meses antes da troca.			
Rosti et al., 2016.	Revisão narrativa.	Discutir os principais pontos acerca dos benefícios e riscos dos diferentes ITQs disponíveis e os aspectos primordiais nas tomadas de decisões relacionadas à escolha do ITQ.	Apontou as respostas esperadas (RHC, RCM, RCC, RCP, EMR, RMM, RMP) e trouxe os tempos preconizados para atingi-las. Discutiu ajustes de dose em detrimento à falha terapêutica.	Trouxe a toxicidade como um causador da não adesão.	Delineou as repercussões de uma baixa adesão para o prognóstico, remissão livre de eventos associados à doença, sobrevida e altos riscos de desenvolvimento de resistência à terapia.	Apresentou os esquemas terapêuticos sugeridos pelos principais estudos de acompanhamento dos pacientes em uso de ITQ.
GARCÍA-GUTIÉRREZ et al., 2022.	Revisão narrativa.	Abordar pontos sobre a tomada de decisão na escolha dos diferentes ITQs e trazer informações relevantes para as tomadas de decisões em casos de resistência à primeira linha de tratamento.	Discutiu que nenhum dos ITQs de 2ª geração se mostram superiores ao imatinibe em termos de aumento da sobrevida ou remissão livre da doença. Todavia, os pacientes que fizeram uso dos ITQs de 2ª geração como primeira linha alcançaram mais precocemente as RCC e RMM.	Tratou dos principais riscos associados aos ITQs de 1ª e 2ª geração em relação as reações adversas. Explorou como esses fatores, em conjunto com os escores de riscos, influenciam na escolha do tratamento.	Indicou que uma adesão superior a 90% ao imatinibe esteve associada a maior probabilidade de alcançar a RMP em um período de 6 anos. Apontou os principais fatores que afetam adesão: reações adversas, educação do paciente em relação à doença, esquecimento e inconveniência dos esquemas terapêuticos etc.	–
SENAPATI, 2023.	Revisão narrativa.	Identificar e discutir as condutas baseadas em senso comum em relação às baseadas em evidências sólidas.	Além de discutir as diretrizes do NCCN e da ELN, abordou estudos como o estudo German CML IV <i>experience</i> que reforçaram o benefício de esperar até os 3 meses para atingir < 10% de BCR-ABL. Apresentou pontos a serem levados em consideração na escolha de ITQs em	Apontou as principais RAM e sistematizou a correlação com as doses utilizadas.	Trouxe a baixa adesão como grande contribuidor para as falhas terapêuticas.	

diferentes idades.						
LEVÊQUE et al., 2020.	Revisão narrativa.	Tratar dos aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos do dasatinibe.	Tratou apenas dos regimes terapêuticos do ITQ.	Abordou os principais riscos associados ao uso do dasatinibe, porém não trouxe estratégias de manejo.	Reforçou que regimes terapêuticos simplificados estão associados a maior chance de adesão ao tratamento.	–
JAVIDI-SHARIFI; HOBBS, 2021.	Revisão narrativa.	Discutir sobre paradigmas acerca do manejo do uso de ITQs em FC-LMC.	Tratou de estratégias que estão sendo discutidas acerca do uso de asciminibe como 1ª ou 2ª linha de tratamento visando uma maior chance de alcance da RMP e de interrupção a terapia.	Citou as principais RAM das diferentes gerações de ITQs apresentadas, porém não sugeriu manejo.	Não tratou de adesão.	
KARAKULA K; HAZNEDAR OGLU, 2019.	Revisão narrativa.	Elencar as estratégias de manejo do uso de ITQs mais utilizados atualmente.	Citou os parâmetros de acompanhamento da ELN, dando enfoque nos principais exames necessários (hemograma, análise citogenética, qRT-PCR, exame físico etc.)	Apenas citou algumas RAM mais comuns.	Citou a adesão como fator relante para escolha do tratamento mais adequado. Não discutiu outros aspectos relacionados à adesão.	Apresentou as conclusões dos principais estudos que avaliaram o uso de ITQs: IRIS, TOPS, SPIRIT, TIDEL, ENESTnd etc.
HAZNEDAR OGLU; KUZU; ILHAN, 2020.	Revisão narrativa.	Elencar as principais recomendações da OMS para o manejo e monitoramento da LMC.	Citou os parâmetros de acompanhamento sugeridos pela OMS, dando enfoque nos principais exames necessários (hemograma, análise citogenética, qRT-PCR, exame físico etc.) e nos aspectos referentes às mutações.	Não tratou de RAM e risco de interações.	Citou a adesão como fator relante para escolha do tratamento mais adequado. Não discutiu outros aspectos relacionados à adesão.	
CIFTCILER et al., 2023.	Revisão sistemática.	Avaliar as características individuais dos pacientes para a descontinuação do tratamento de ITQ de	Discutiu a possibilidade de descontinuação de ITQs de 2ª geração, além de novas tentativas mesmo após uma 1ª tentativa com resultado	Não tratou de RAM e risco de interações	Não tratou de adesão.	

		2ª geração (TFR2), os fatores que preveem o sucesso do TFR2, o monitoramento, as consequências da interrupção do tratamento, e estudos sobre o TFR2.	negativo.		
TAN et al., 2021.	Revisão sistemática.	Identificar estudos que avaliaram intervenções para melhorar a adesão ao medicamento realizadas por profissionais de saúde e determinar seu efeito na adesão à terapia e nos resultados clínicos de pacientes com LMC.	Não tratou de efetividade diretamente.	Não tratou de RAM e risco de interações	Definiu adesão mínima de 90% de acordo com medidas mensais (a partir de instrumentos como MPR%). Recomendou a aplicação dos 4Es (Educar, Encorajar, Empoderar e Executar). Estipulou a necessidade de pelo menos dois métodos de aferição da adesão para um monitoramento adequado.
MCCUE; LOHR; PICK, 2014.	Revisão narrativa.	Reunir os principais trabalhos acerca da adesão ao uso de antineoplásicos orais para o tratamento de neoplasias.	Não tratou de efetividade diretamente.	Apenas citou que RAM podem ser causa de não adesão.	Trouxe que a adesão mínima aos ITQs deve ser de 90% e que estratégias como educação, simplificação do esquema terapêutico, aconselhamento, lembretes, boa comunicação e programas de cuidado farmacêutico podem melhorar a adesão em doenças crônicas.

Fonte: material elaborado pelo autor (2023).

Nos estudos selecionados percebeu-se haver muitos dados a respeito do acompanhamento da efetividade e sobre as principais reações adversas (RAM) decorrentes do uso desses medicamentos. Fato esse também identificado na DDT nacional, a qual contempla, ainda, instruções acerca do manejo da terapia nos casos de falha terapêutica e/ou intolerância aos medicamentos.

Em se tratando de efetividade, houve uma concordância quase que absoluta em relação ao tempo médio de alcance das metas terapêuticas descritas na DDT nacional. Já em relação a alertas e/ou falhas terapêuticas, algumas organizações como a NCCN se mostraram menos conservadoras e mais flexíveis do que outras (ELN). A NCCN, diferentemente das demais organizações citadas, inclui o paciente como objeto ativo nas decisões do tratamento. Essa premissa é interessante, do ponto de vista da persistência do tratamento, uma vez que o paciente passa a ser o protagonista da terapia.

Estudos como o de Richard, Glasser e Lussier (2017) têm mostrado que a participação ativa do paciente durante as decisões dos esquemas terapêuticos resulta em maior entendimento das orientações, dadas pelos profissionais da saúde, o qual é necessário para atingir as metas terapêuticas. Outros pesquisadores, como Jørgensen e Rendtorff (2018), discutem as principais implicações da participação ativa do paciente nas tomadas de decisões relacionadas ao manejo da doença, incluindo desde os aspectos éticos em respeito à vontade do paciente, até o melhor entendimento da sua condição de saúde e do tratamento a ele prescrito.

Uma das razões pelas quais se justifica essa prática é pelo impacto que a adesão apresenta no sucesso terapêutico, uma vez que o conhecimento adequado acerca da terapia e da doença leva a um melhor perfil de *concordance* (ou concordância). Nesse sentido, na visão de Herledan e colaboradores (2023), a figura do farmacêutico desempenha um papel importantíssimo na educação do paciente sobre a terapia, orientando adequadamente o uso, informando as possíveis RAM, instituindo estratégias de manejo adequadas sempre que necessárias, e esclarecendo as repercussões clínicas do tratamento.

Apesar da reconhecida importância, foi escasso o número de trabalhos recuperados que tratassem da adesão e todos os aspectos que devem ser considerados na avaliação e na proposição de estratégias para enfrentar os

desafios. Assim, há uma lacuna da literatura que precisa ser sanada, haja vista que a não adesão é uma das principais causas de perda das respostas terapêuticas (THOMPSON; KANTARJIAN; CORTES, 2015.), intimamente relacionada à resistência à terapia.

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

Nos aspectos relativos à segurança dos tratamentos, o principal ponto presente nos artigos foi sobre as principais RAM, sem apontar manejos para redução do risco. Interações potenciais não foram abordadas nos estudos selecionados, fato que chamou a atenção, pois o metabolismo dos ITQs é pela mesma via que muitos outros fármacos comumente utilizados (cetoconazol, carbamazepina, fenitoina, eritromicina, itraconazol, dexametasona etc.). Na ocorrência de interação, os níveis plasmáticos podem ser severamente aumentados ou diminuídos, o que tende a acarretar toxicidade (podendo comprometer a adesão) ou efetividade (podendo comprometer a resposta terapêutica e sobrevida do paciente). Assim, é um ponto que não pode ser negligenciado durante o acompanhamento destes tratamentos (ZHAO, 2022).

Boa parte dos estudos identificados não trouxeram informações adicionais acerca do tratamento, sendo escassa a publicação de informações que não sejam contempladas pelos *guidelines* internacionais.

A partir desta etapa, obteve-se um conjunto de informações que foram utilizadas para estruturar o modelo de instrumento de monitoramento farmacoterapêutico do uso de ITQs por paciente com LMC.

5.2 ESTRUTURAÇÃO DO MODELO DE INSTRUMENTO

Durante a estruturação do modelo, verificou-se que visualmente seria mais interessante a apresentação dos parâmetros separadamente, visando tornar mais clara e objetiva a avaliação de cada um. Assim, o instrumento foi organizado em três partes, contendo as informações de caráter imprescindível e clinicamente relevantes recuperadas durante a etapa anterior.

Os fluxogramas foram escolhidos como a base para a organização das informações. Para tal, seguiu-se as recomendações da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) apresentadas na NBR12607. Os fluxogramas de segurança e efetividade foram direcionados exclusivamente à interpretação dos dados subjetivos e objetivos coletados do paciente pelo farmacêutico durante o atendimento, a fim de fornecer subsídio ao profissional para uma avaliação adequada. O de adesão, semelhantemente, é composto de uma parte exclusiva para o profissional e outra direcionada à aplicação do instrumento junto ao paciente (questionário *Arms* (AGUIAR, 2019) modificado).

5.2.1 Adesão

A adesão representa um parâmetro multifatorial e de difícil definição. Por isso, na literatura, encontram-se diferentes conceitos. Segundo a OMS *apud* Côco e colaboradores (2008), ela pode ser melhor definida como “a medida em que o comportamento de uma pessoa - tomar o medicamento, seguir a dieta recomendada e/ou implementar mudanças de estilo de vida - corresponde às recomendações fornecidas por um profissional da saúde”. Ela é considerada complexa, à medida que envolve fatores diversos: relacionados à doença propriamente dita, às condições socioeconômicas do paciente, ao acesso aos medicamentos e à qualidade do serviço ofertado durante a dispensação, à comunicação

interprofissional e ao perfil de toxicidade do regime terapêutico (HYVERT *et al.*, 2023)

Dependendo do tratamento instituído, a adesão pode ser mensurada de forma direta, por exemplo, por meio da determinação laboratorial da concentração em fluidos biológicos, ou, ainda, de forma indireta (através de questionários, contagem de comprimidos, razão de refil de medicamentos (Medication Possession Ratio% ou MPR%), entrevista etc.).

Nesse sentido, dada a sua complexidade e relevância no sucesso da terapia, sugere-se que a monitorização da adesão se dê por meio da combinação de dois ou mais métodos. Isso aumenta as chances de detectar um problema de adesão, bem como auxilia o profissional na escolha da intervenção mais adequada.

Entretanto, como já discutido, a literatura traz poucos estudos sobre adesão à terapia direcionados ao uso de ITQs na LMC. Revisões sistemáticas recentes, como a de Tan e colaboradores (2021), discutem a adesão como um fator crítico e indica o uso de instrumentos como, por exemplo, a MPR%. Entretanto seu uso no Brasil apresenta entraves, pois diferentemente do contexto norte-americano e europeu, não há sistemas que integram todas as informações de saúde dos pacientes nos serviços. Isso impossibilita verificar a quantidade de medicamentos retirados pelo paciente em um dado período. Outra desvantagem desse instrumento é a baixa acurácia na detecção de desvios específicos do parâmetro avaliado, tornando-o inadequado em situações pontuais, sendo mais propício para a avaliação da persistência do tratamento.

Tendo como base os aspectos discutidos, o instrumento de adesão elaborado propôs a utilização de dois modelos de avaliação da adesão combinados: a contagem de comprimidos e o questionário *Arms* modificado. O primeiro possibilita obter dados relacionados às tomadas dos medicamentos em si, ao passo de que o segundo trata da identificação das causas mais prováveis que levam o paciente a cometer um desvio na adesão, se são intencionais ou não, facilitando a definição da estratégia a ser adotada. Apesar de existirem outros métodos que exploram de forma mais completa os possíveis problemas de adesão, incluindo dificuldades e crenças, objetivou-se a proposição de um instrumento prático pois, na realidade profissional, o tempo necessário para aplicar alguns modelos de mensuração da

adesão dificulta ao profissional a implementação deles nos serviços ambulatoriais (DRUMMOND, 2020).

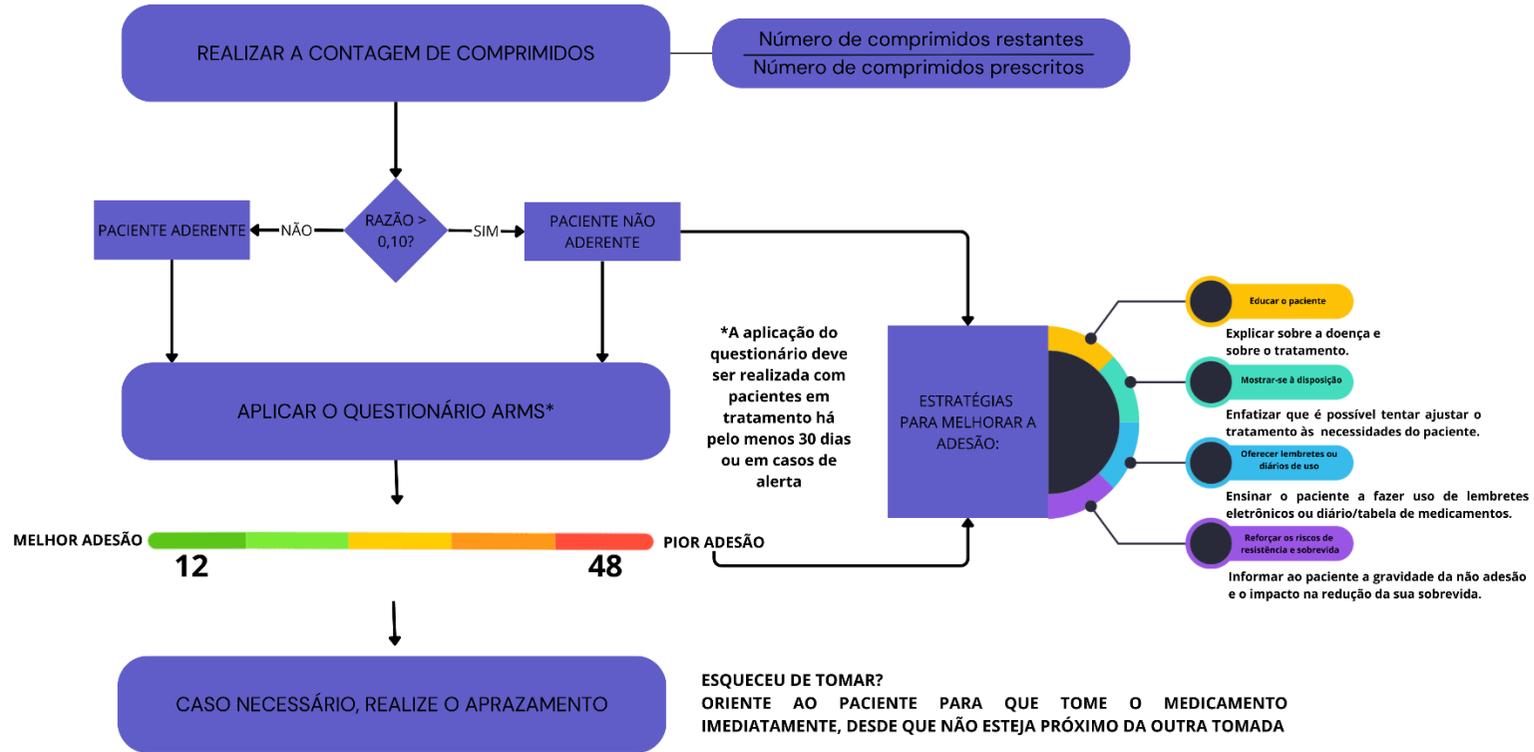
Essa problemática representa um grande (se não o maior) paradigma no tratamento da LMC, pois uma das principais causas de falha terapêutica, podendo chegar a 56% dos pacientes que fazem uso de ITQ, é a baixa ou não adesão (TAN *et al.*, 2021). Aspectos como horários de administração, necessidade de afastar as tomadas das refeições e número de tomadas diárias, os quais são diferentes entre os ITQ, precisam ser consideradas também na avaliação da adesão e na definição da melhor opção terapêutica em algumas situações.

Outros estudos, como o de Jabbour e colaboradores (2014), mostraram que a adesão tende a cair no decorrer do tempo de tratamento da LMC, reforçando a necessidade de monitoramento contínuo desse parâmetro. Esse mesmo trabalho destaca dados alarmantes do estudo ADAGIO: cerca de 71% dos pacientes que faziam uso de imatinibe tomavam menos comprimidos do que o prescrito, com um percentual de quase 15% que tomavam comprimidos a mais.

É curioso, e por vezes paradoxal, pensar que uma das causas da redução das chances em se alcançar respostas moleculares duradouras e consistentes (ou até mesmo de desenvolver resistência secundária à terapia) seja tão negligenciada na prática, sendo necessária a priorização sobre esta temática. Isso porque uma pior adesão está associada a maiores chances de surgimento de mutações pontuais que possam conferir resistência ao ITQ utilizado, como destacado por Apperley (2007).

Assim, é essencial que os farmacêuticos no atendimento destes pacientes avaliem periodicamente a adesão e, a partir do cenário identificado proponham as medidas necessárias, sempre de forma individualizada. Entre as estratégias citadas na literatura destacam-se: a educação do paciente sobre a doença e seu tratamento; o aprazamento considerando os demais medicamentos em uso, visando facilitar o uso pelo paciente (menor número de tomadas diárias e em horários mais cômodos de acordo com a rotina de cada paciente); e o uso de lembretes diários e quadros que auxiliem os pacientes a não esquecerem dos horários das tomadas (HEINEY *et al.*, 2021; JABBOUT *et al.*, 2023).

FIGURA 09 – Fluxograma de avaliação da adesão.



MEDICAMENTO	FASE CRÔNICA	FASE DE TRANSFORMAÇÃO OU CRISE BLÁSTICA	COMO TOMAR
IMATINIBE	400 mg/dia, 1 vez ao dia	300 até 400 mg, 2 vezes ao dia	Após a maior refeição
NILOTINIBE	400 mg, 2 vezes ao dia	400 mg, 2 vezes ao dia	Em jejum
DASATINIBE	140 mg, 1 vez ao dia	100 a 180 mg, 1x ao dia	Independente do estado prandial

CONDUTA FARMACÊUTICA

Fonte: material elaborado pelo autor (2023). Disponível em: <https://1drv.ms/b/s!AsppivYVKOrbmEzvrnVnAcEJMy4p?e=yRu68v>

FIGURA 10 – Questionário ARMS modificado.

FREQUÊNCIA	NUNCA	ALGUMAS VEZES	NA MAIORIA DAS VEZES	SEMPRE
Com que frequência você se esquece de tomar os seus medicamentos?	1	2	3	4
Com que frequência você decide não tomar seus medicamentos?	1	2	3	4
Com que frequência você esquece de buscar os seus medicamentos na farmácia?	1	2	3	4
Com que frequência você deixa acabar os seus medicamentos?	1	2	3	4
Com que frequência você deixa de tomar os medicamentos antes de ir a uma consulta médica?	1	2	3	4
Com que frequência você deixa de tomar seus medicamentos quando se sente melhor?	1	2	3	4
Com que frequência você deixa de tomar seus medicamentos quando se sente doente?	1	2	3	4
Com que frequência você deixa de tomar seus medicamentos quando está descuidado consigo mesmo?	1	2	3	4
Com que frequência você muda a dose do seu medicamento de acordo com as suas necessidades? (ex.: quando você toma mais ou menos comprimidos do que estava na prescrição)?	1	2	3	4
Com que frequência você esquece de tomar os seus medicamentos quando deveria ser tomado mais de uma vez por dia?	1	2	3	4
Com que frequência você deixa de buscar os seus medicamentos na farmácia por problemas de transporte ou locomoção?	1	2	3	4
Com que frequência você se planeja e busca seus medicamentos na farmácia antes que eles acabem	1	2	3	4

Fonte: *Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) apud AGUIAR (2019).*

Modificado pelo autor (2023).

5.2.2 Segurança

Intimamente relacionada à adesão, a segurança no tratamento desempenha um papel crucial na persistência do uso dos medicamentos, principalmente nas fases iniciais de adaptação à terapia. O perfil de toxicidade de um medicamento é o fator que limita a segurança do uso. Nesta situação clínica, os benefícios superam em muito os riscos.

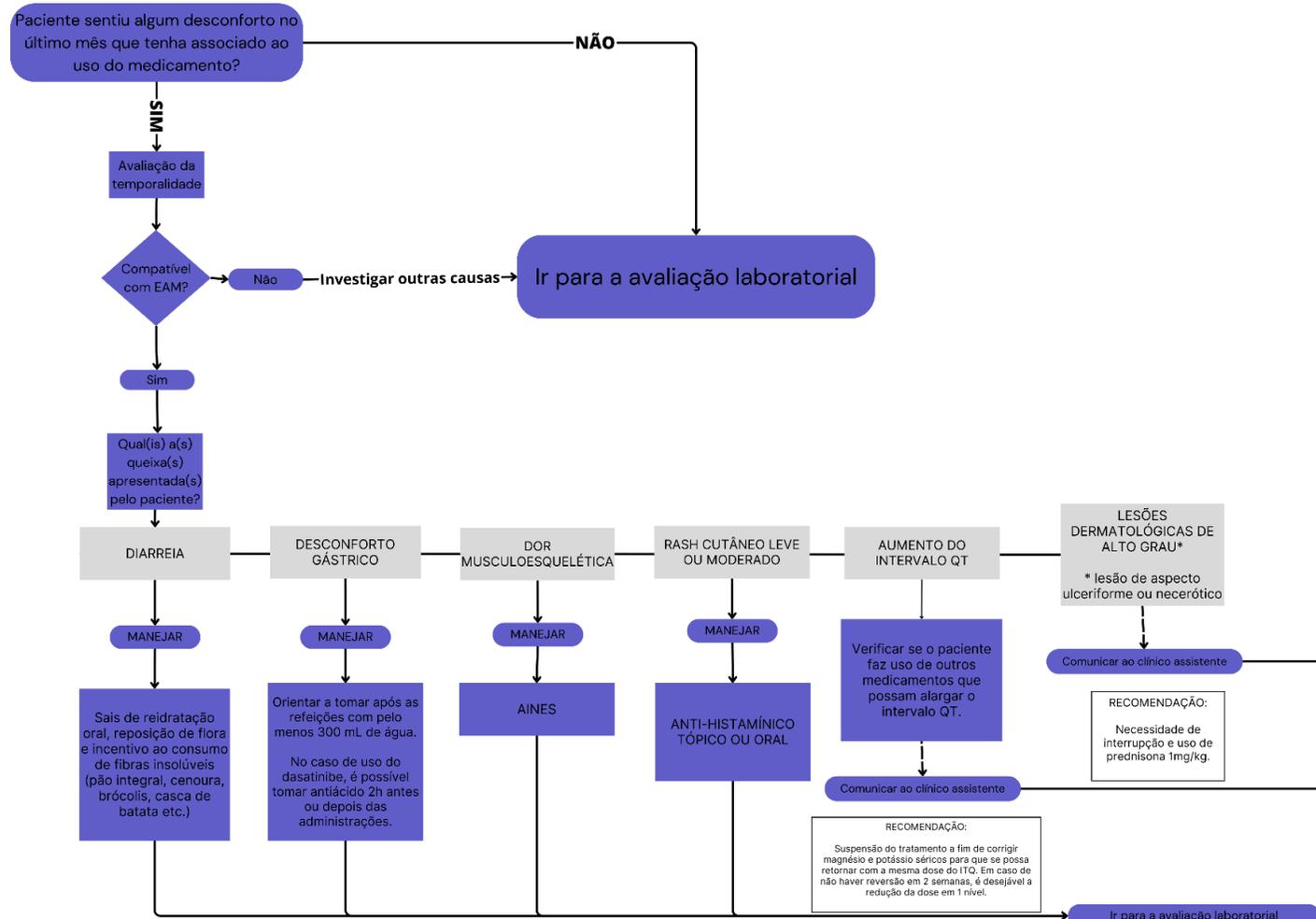
Nesse sentido, a terapia baseada em ITQ apresenta um bom perfil de segurança, sendo satisfatoriamente bem tolerados pela população em uso. Todavia, mesmo apresentando RAM, em boa parte, moderadas e de fácil manejo (seja pelo farmacêutico ou pelos demais profissionais da equipe multidisciplinar), a existência de sintomas indesejados pode levar ao abandono ou à interrupção da terapia, afetando diretamente a manutenção das respostas terapêuticas.

Destaque também deve ser dada à análise do risco de interações, as quais podem comprometer a segurança ou a efetividade dos tratamentos. Por isso, a sistematização das informações referentes à segurança do uso desses medicamentos é fulcral para manutenção de respostas duradouras. O protocolo de segurança elaborado buscou elencar as principais estratégias de manejo, separando as intervenções regulamentadas para farmacêuticos, daquelas que são atribuições médicas. Assim, facilita a identificação e intervenção pelo farmacêutico, além do entendimento sobre as situações em que o encaminhamento ao médico é necessário e quais as condutas são recomendadas frente às situações apontadas.

Para melhor organizar este tópico, foram desenvolvidos dois fluxogramas, um para avaliação clínica dos sinais e sintomas, como diarreia e *rash* cutâneo, e um para avaliação de exames laboratoriais, especialmente as transaminases hepáticas e hemograma. O objetivo é que estes tratamentos sejam os mais seguros possíveis, e desta forma, a adesão e a efetividade possam ser alcançadas.

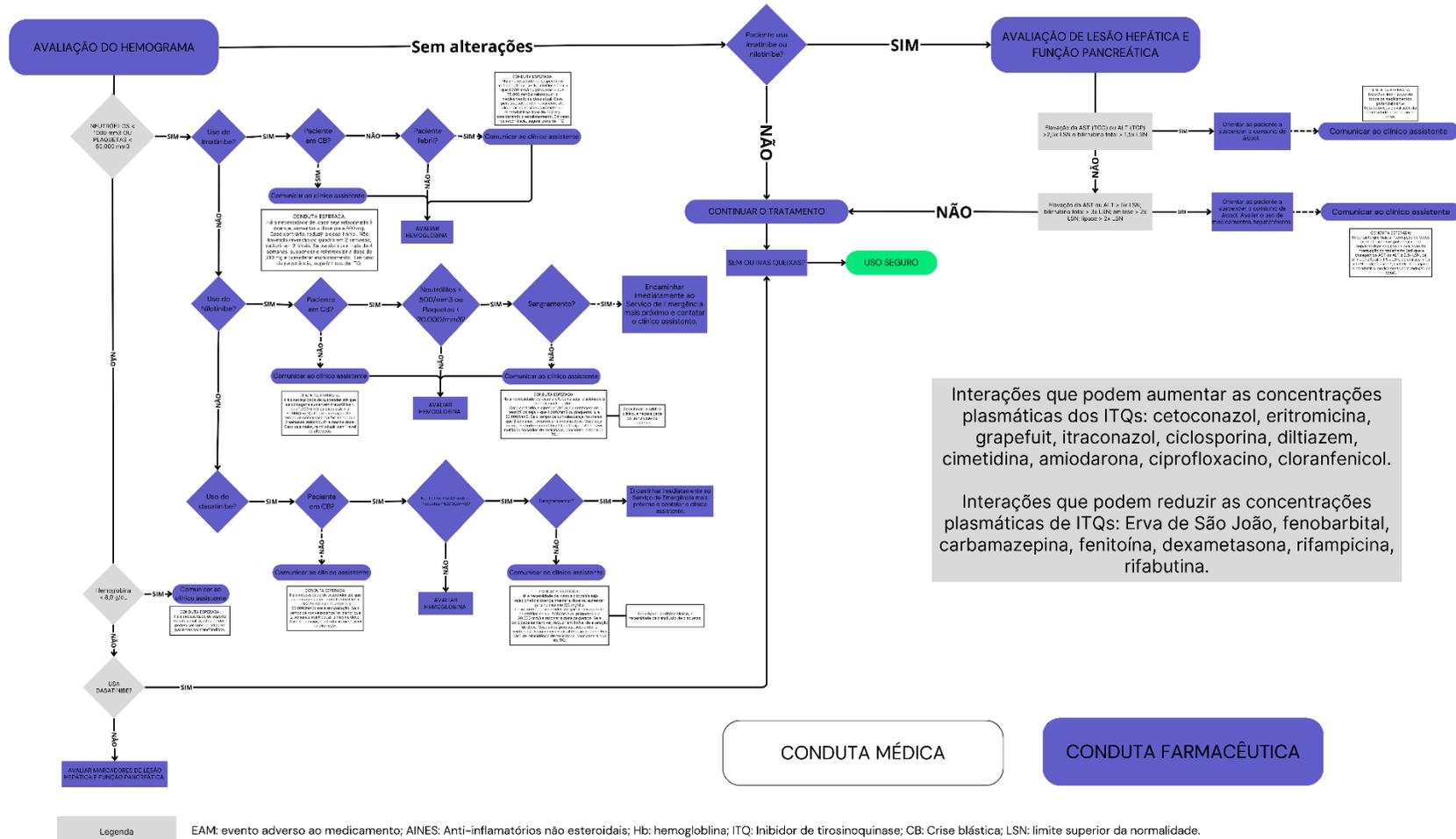
Recomenda-se que o instrumento seja utilizado de forma digital, ou seja impresso em formatos de documentos maiores, como folhas A3. Incorporar esse instrumento em aplicativos de navegação representariam um avanço na prática clínica e na instituição de cuidado aos pacientes que vivem com LMC.

FIGURA 11 – Fluxograma de avaliação clínica dos sinais e sintomas.



Fonte: material elaborado pelo autor (2023). Disponível em: https://www.canva.com/design/DAFwKb9gmbk/GK7sxUcp2hcL8UcOT4CIHQ/edit?utm_content=DAFwKb9gmbk&utm_campaign=designshare&utm_medium=link2&utm_source=sharebutton.

FIGURA 11 – Fluxograma de avaliação laboratorial.



Fonte: material elaborado pelo autor (2023). Disponível em: https://www.canva.com/design/DAFwKb9gmbk/GK7sxUcp2hcL8UcOT4CIHQ/edit?utm_content=DAFwKb9gmbk&utm_campaign=designshare&utm_medium=link2&utm_source=sharebutton.

5.2.3 Efetividade

Constatou-se uma homogeneidade acerca do monitoramento da efetividade da terapia nos artigos e documentos analisados. De modo geral, os trabalhos de revisão (THOMPSON; KANTARJIAN; CORTES, 2015; MOROTTI; FAVA; SAGLIO *et al.*, 2015), os *guidelines* internacionais (principalmente o ELN e o NCCN) e os estudos clínicos discutidos nas revisões (ÖZDEMIR *et al.*, 2023) evidenciaram concordância em relação às respostas esperadas e aos tempos necessários, para alcançar as RHC (2 semanas a 1 mês) e RCC (até 3 meses). Alguns pontos divergentes foram identificados em se tratando de resposta molecular, apenas.

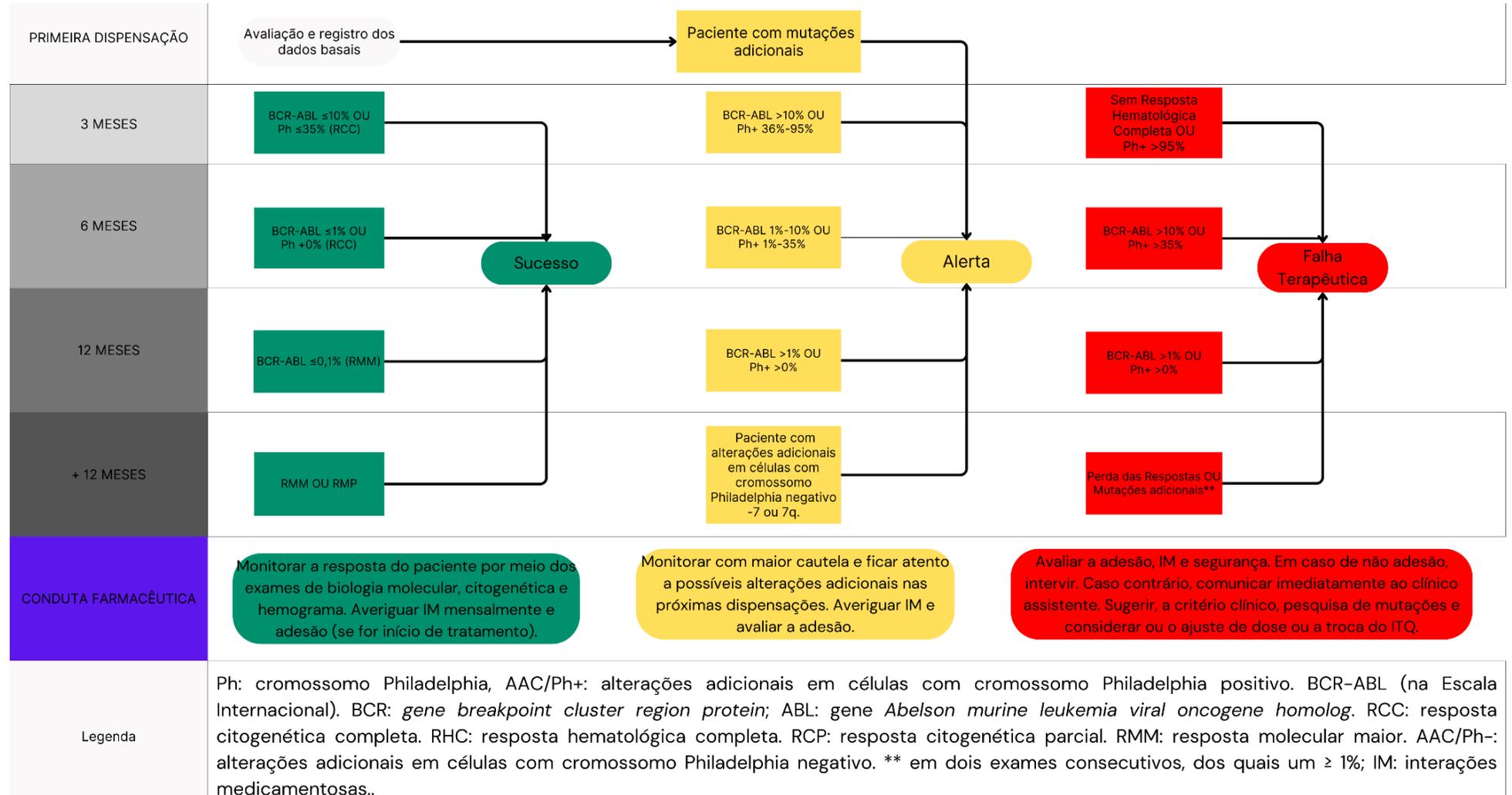
O *German CML IV Experience* (2017) *apud* Senapati e colaboradores (2023), evidenciou que pacientes que atingiram uma RM com menos de 10% de transcritos BCR-ABL detectados nos primeiros 3 meses (EMR) de tratamento, apresentaram uma taxa de sobrevida média superior, quando comparados àqueles que registraram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

O cerne da discussão envolve, em suma, a hora certa da tomada de decisão a respeito da troca do ITQ em detrimento à resistência secundária à terapia. A pauta é demonstrada através do tempo prolongado de alguns pacientes em alcançar as respostas preconizadas no intervalo estipulado após o início do tratamento. A divergência se encontra no fato de que, para a sociedade norte-americana (NCCN), a RMM pode ser alcançada até o fim do quinto trimestre de tratamento, sem necessariamente implicar em falha ou resistência iminente, haja vista que quase 60% dos pacientes que alcançaram EMR obtiveram RMM até o 15º mês de terapia. Ou seja, esse *outcome* é interpretado apenas como comando de alerta para investigação de não adesão ou problemas de IM, i.e., relacionados à segurança do tratamento. Contrariamente à NCCN, o LCN sugere a troca imediata do ITQ na ausência de RMM em 12 meses em detrimento à resistência secundária ao medicamento utilizado.

Segundo outros *guidelines* como a ESMO e a DDT nacional um valor de cópias de BCR-ABL > 0,1% (desde que inferior a 1%, no caso da ESMO) não

representa falha terapêutica *per se*; mas sim traz a necessidade de um monitoramento mais cauteloso, sem relação direta com uma resistência secundária à terapia. Ou seja, entende-se como uma possível particularidade farmacodinâmica intrínseca a um grupo de paciente que tardam em atingir a RMM antes dos 12 meses de tratamento, mas que, eventualmente, atingi-la-ão.

FIGURA 12 – Instrumento de monitorização da efetividade.



Fonte: material elaborado pelo autor (2023). Disponível em: <https://1drv.ms/b/s!AsppivYVKOrbmEtvdfNwZ5cRCmSd?e=ShZAZE>.

5.3 VALIDAÇÃO DO INSTRUMENTO

O modelo de instrumento foi avaliado por 10 profissionais. Dentre os participantes 7 eram farmacêuticos (farmacêuticos clínicos, generalistas e bioquímicos), e os outros 3 eram médicos hematologistas. Infelizmente, nenhum profissional da enfermagem respondeu ao convite enviado no período estipulado.

Todos os parâmetros avaliados obtiveram índice médio superior a 2 na escala Likert preconizada (Tabela 2), sendo considerados aprovados no processo de validação. As sugestões enviadas pelos profissionais de melhorias do instrumento incluíram aspectos de formatação e apresentação estética do modelo. Houve registro de apenas uma consideração acerca da adição de instruções sobre o esquecimento de doses durante ao tratamento e quanto às principais interações medicamentosas descritas. Essas informações foram adicionadas ao instrumento a fim de atender às contribuições realizadas pelos participantes do estudo.

TABELA 2 – Média dos índices obtidos na validação dos instrumentos

	Clareza	Objetividade	Praticidade	Pertinência
Efetividade	3,0	3,7	3,4	3,6
Segurança	3,2	3,6	3,4	3,6
Adesão	3,3	3,3	3,4	3,5

Fonte: material elaborado pelo autor (2023).

Assim, o fluxograma de efetividade poderá auxiliar farmacêutico do cuidado na avaliação da resposta esperada a cada período de tratamento. E poderá auxiliar também na coleta e registro dos dados e monitoramento, como aqueles relativos ao hemograma, ao qRT-PCR (BCR-ABL1) e à citogenética, basais.

Subsequentemente, a avaliação da resposta é dada trimestralmente, sendo a meta terapêutica determinada de acordo com o período. Por exemplo, preconiza-se o alcance de uma RCC aos 3 meses, seguida de um número de transcritos BCR-ABL1 detectados inferior a 10% aos 6 meses de tratamento e assim por diante. Após o primeiro ano de tratamento, se o paciente apresentar resposta ótima, seu acompanhamento é realizado semestralmente.

Em se tratando de segurança, todavia, sua avaliação deve ser realizada mensalmente, haja vista que o uso do medicamento deve ser constante, idealmente

atingir uma taxa de 95%, em relação à quantidade prescrita, para manutenção de uma resposta ótima, sem queda nas taxas de sobrevida ou RFS.

Sabendo que o aparecimento de RAM durante o uso de ITQ representa importante causa de desistência ou falhas nas tomadas, como destacado por Rosti e colaboradores (2016), a sua identificação precoce e manejo deve ser prioridade. Durante o atendimento, na identificação de sinais e sintomas (queixa) que podem ser associadas ao tratamento, o farmacêutico deve avaliar a relação causal e, por conseguinte, sempre que possível, orientar os manejos ou realizar o encaminhamento, a fim de reduzir as chances de desistência por intolerância às RAM.

Nesse sentido, portanto, o instrumento fornece as principais estratégias de manejo que podem (e devem) ser executadas pelos profissionais farmacêuticos, dentro dos limites de suas atribuições clínicas. Em se tratando de RAM não manejáveis pelo farmacêutico, o protocolo traz as principais recomendações sobre condutas a serem realizados pelos médicos. O encaminhamento nestes casos (de preferência por escrito) devem conter a avaliação adequada do quadro, e o motivo do encaminhamento, de acordo com as melhores evidências e recursos disponíveis.

O risco de interações também deve ser avaliado, sempre que mudanças nos medicamentos prescritos forem realizadas. Na identificação de risco potencial, a equipe deve ser contatada. Como são metabolizados primariamente pela CYP3A4 deve-se evitar o uso concomitante com indutores, e considerar aumento da dose se essa coadministração não puder ser evitada. Também é necessário cautela com inibidores da CYP3A4. Cetoconazol, claritromicina e toranja podem aumentar os níveis plasmáticos de ITQs, ao passo que carbamazepina, dexametasona e erva de São João podem diminuí-los (BRUNTON *et al.*, 2019; QIU *et al.*, 2023)

Como já delineado, a adesão ao tratamento representa o ponto crítico no tratamento. Segundo Nanino (2023), médico hematologista, o profissional farmacêutico desempenha um papel crucial no acompanhamento de pacientes com LMC, sendo os profissionais mais bem treinados para detectar problemas de adesão ao tratamento.

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

A resistência secundária à terapia está associada diretamente à não adesão. Segundo Rosti e colaboradores (2016), a baixa adesão implica diretamente na redução da sobrevida, RFS e em chances diminuídas de alcançar uma resposta ótima nos próximos 5 anos de tratamento. Desse modo, o instrumento buscou trazer um método combinado de avaliação e monitoramento da adesão, a fim de aumentar a acurácia do instrumento em detectar falhas relacionadas à adesão.

Algumas limitações destes métodos incluem fraudes, tal qual a omissão de informações por parte do paciente, como o número de comprimidos restantes, reforçando a necessidade de um vínculo profissional-paciente efetivo para monitoramento adequado do tratamento. A contagem de comprimidos é uma forma prática e objetiva para avaliação da adesão, mas não traz informações acerca das causas de não adesão. Desse modo, foi associada a aplicação do questionário *ARMS*, com o intuito de dar subsídio ao profissional para a identificação das possíveis causas dos problemas de adesão, suspeitos ou identificados.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sem sombra de dúvidas, o cuidado farmacêutico pode trazer muitos benefícios diretos para os pacientes que vivem com LMC, assim como, para toda a equipe de saúde envolvida. A postura ativa do profissional farmacêutico durante o atendimento dos pacientes permite auxiliar na identificação precoce de problemas de adesão, efetividade e segurança nos tratamentos, que possam comprometer as taxas de sobrevivência e RFS do paciente.

De forma geral os instrumentos desenvolvidos poderão dar subsídio a esses profissionais para a execução de suas atividades, facilitando a inserção do farmacêutico como figura ativa no cuidado desses pacientes.

O processo de construção do instrumento, baseado na literatura recente, principais *guidelines* e validado por profissionais com experiência na área, possibilitará não apenas o monitoramento da efetividade da terapia (por ex. alcance das metas em um dado período), mas também orientar o farmacêutico acerca das estratégias de manejo adequadas aos problemas nas terapias e na avaliação da adesão durante todo o tratamento.

Outrossim, mostrou-se aqui a necessidade da aplicação de estratégias para aumentar a adesão dos pacientes aos seus tratamentos, assim como, dos profissionais no acompanhamento dos pacientes e monitoramento de seus tratamentos. O cuidado preconizado pelo modelo aqui desenvolvido visa melhores respostas terapêuticas, com impactos positivos não somente aos pacientes, mas a todo o serviço de saúde.

Por fim, reforça-se a necessidade de estudos complementares que busquem padronizar modelos mais acurados que prospectem a avaliação indireta da adesão, visando a melhoria e otimização do cuidado aos pacientes que vivem com LMC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2004. Ministério da Saúde. **Resolução nº 220/04**. Dispões o Regulamento Técnico de funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/rdc0220_21_09_2004.html. Acesso em: 6 jul. 2023.

APPERLEY, Jane F. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. **The lancet oncology**, v. 8, n. 11, p. 1018-1029, 2007. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70342-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70342-X). Acesso em: 15 nov. 2023.

BARROS, Débora Santos Lula; SILVA, Dayde Lane Mendonça; LEITE, Silvana Nair. Serviços farmacêuticos clínicos na atenção primária à saúde do Brasil. **Trabalho, Educação e Saúde**, v. 18, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1981-7746-sol00240>. Acesso em: 8 ago. 2023.

BARRY KAY, A. Paul Ehrlich and the Early History of Granulocytes. **Myeloid Cells in Health and Disease: A Synthesis**, p. 1-15, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/9781555819194.ch1>. Acesso em: 14 out. 2023.

BENNETT, John Hughes. Case of hypertrophy of the spleen and liver, in which death took place from suppuration of the blood. **Edinburgh Medical and Surgical Journal**, v. 64, p. 413-423, 1845. Disponível em: <https://archive.org/details/b21470388/page/10/mode/2up>. Acesso em: 2 jul. 2023.

BONECKER, Simone. Estudo da resposta molecular de pacientes com Leucemia Mieloide Crônica a diferentes modalidades terapêuticas e dos mecanismos genéticos subjacentes à resistência aos inibidores tirosina quinase e progressão na doença. 2018. Tese (Doutorado em Oncologia) - **Instituto Nacional de Câncer**, Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/12316>. Acesso em 3 jul. 2023.

BRASIL, 2011. Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011. **Dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do sistema único de saúde (SUS).** Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12401.htm. Acesso em: 3 jul. 2023.

BRASIL, 2014. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do sistema único de saúde (SUS).** Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12401.htm. Acesso em: 08 ago. 2023.

BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas. **Leucemia mieloide crônica no adulto.** Portaria Conjunta Nº 4, de 1º de março de 2021. Disponível em: https://bvs.saude.gov.br/bvs/saudelegis/Saes/2021/poc0004_08_03_2021.html. Acesso em: 2 jul. 2023.

BRUNTON, Laurence L. *et al.* Goodman & Gilman: **As bases farmacológicas da terapêutica.** 13 Ed. Porto Alegre (RS): Mc Graw Hill/Artmed, 2019.

CIFTCILER, Rafiye *et al.* A Systematic Review on Second Treatment-Free Remission (TFR) Attempt in Chronic Myeloid Leukemia (CML): Can it be Applied in Clinical Practice?. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, v. 23, n. 1, p. 8-14, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2022.09.004>. Acesso em: 16 jul. 2023.

CÔCO, Layla Tatiane *et al.* Fatores associados à adesão ao tratamento da hepatite C: revisão integrativa. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, p. 1359-1376, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232022274.06942021>. Acesso em: 28 out. 2023.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013. **Resolução nº 585/13.** Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>. Acesso em: 6 jul. 2023.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2017. **Resolução nº 640/17**. Dispõe das atribuições do farmacêutico clínico no âmbito da oncologia e regulamenta o exercício da profissão nesse contexto. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=08/05/2017&jornal=1&pagina=121&totalArquivos=128>. Acesso em: 6 jul. 2023.

COUTO, Dulce Helena Nunes. Avaliação da resposta terapêutica ao imatinibe no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica no Instituto Nacional de Câncer. 2021. Tese (Doutorado em Saúde Pública e Meio Ambiente) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, **Fundação Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/50416>. Acesso em: 3 jul. 2023.

CROSS, Nicholas CP *et al.* European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, p. 1-18, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41375-023-02048-y>. Acesso em: 16 out. 2023.

D'ANDRÉA, Renato Dias; WAGNER, Gabriela Arantes; SCHVEITZER, Mariana Cabral. Percepção de farmacêuticos na implantação do Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 32, p. 212, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-73312022320212>. Acesso em: 08 ago. 2023.

DEEKS, Emma D. Asciminib: first approval. **Drugs**, v. 82, n. 2, p. 219-226, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-021-01662-3>. Acesso em: 20 jul. 2023.

DRUKER, B. J. Clinical efficacy and safety of an ABL specific tyrosine kinase inhibitor as targeted therapy for chronic myelogenous leukemia. **Blood**, v. 94, p. 368a, 1999. Disponível em: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1574231874287763456>. Acesso em: 14 out. 2023.

DRUMMOND, E. D. **Desigualdades socioeconômicas no acesso a medicamentos e na adesão à farmacoterapia no Brasil**. Fiocruz. 2020. Tese de Doutorado. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/43437>. Acesso em: 29 out. 2023.

DÜRR, Pauline *et al.* The randomized AMBORA trial: Impact of pharmacological/pharmaceutical care on medication safety and patient-reported outcomes during treatment with new oral anticancer agents. **Journal of Clinical Oncology**, v. 39, n. 18, p. 1983-1994, 2021. Disponível: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03088>. Acesso em: 24 out. 2023.

FRANÇA, Daniela Rodrigues; FRANÇA, Nicoli Sudatti. **A importância do cuidado farmacêutico para pacientes em tratamento oncológico**. 2023. Monografia (Graduação) – Universidade São Judas Tadeu, São Paulo, 2023. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/34082/1/Tcc%20A%20Importancia%20do%20Cuidado%20Farmaceutico.pdf>. Acesso em: 08 ago. 2023.

FREIREICH, Emil J.; WIERNIK, Peter H.; STEENSMA, David P. The leukemias: a half-century of discovery. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 31, p. 3463-9, 2014. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2014.57.1034?role=tab>. Acesso em: 14 out. 2023.

GARCÍA-GUTIÉRREZ, Valentin *et al.* A clinician perspective on the treatment of chronic myeloid leukemia in the chronic phase. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 15, n. 1, p. 90, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01309-0>. Acesso em: 14 jul. 2023.

HAZNEDAROĞLU, İbrahim C.; KUZU, İşinsu; İLHAN, Osman. WHO 2016 definition of chronic myeloid leukemia and tyrosine kinase inhibitors. **Turkish Journal of Hematology**, v. 37, n. 1, p. 42, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0241>. Acesso em: 15 jul. 2023.

HEINEY, Sue P. *et al.* Interventions to improve adherence to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a systematic review. **American Journal of Clinical Oncology**, v. 44, n. 6, p. 291-298, 2021. Disponível em: [10.1097/COC.0000000000000818](https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000818). Acesso em: 15 nov. 2023.

HEHLMANN, Rüdiger. Chronic Myeloid Leukemia in 2020. **HemaSphere**, v. 4, n. 5, p. e468, 30 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000468>. Acesso em: 3 jul. 2023.

HERLEDAN, Chloé *et al.* Impact of pharmaceutical care interventions on multidisciplinary care of older patients with cancer: A systematic review. **Journal of Geriatric Oncology**, p. 1-15, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2023.101450>. Acesso em: 26 out. 2023.

HOCHHAUS, Andreas *et al.* European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, v. 34, n. 4, p. 966-984, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7214240/>. Acesso em: 21 out. 2023.

HÖGLUND, Martin *et al.* Epidemiology of Chronic Myeloid Leukaemia. In: HÖGLUND, Martin *et al.* **Hematologic Malignancies**. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 37-48. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-030-71913-5_3. Acesso em: 2 jul. 2023.

HYVERT, Sophie *et al.* Association between health literacy and medication adherence in chronic diseases: a recent systematic review. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 45, n. 1, p. 38-51, 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-022-01470-z>. Acesso em: 13 nov. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER (INCA). Estimavas de câncer, 2020. Síntese dos comentários (Leucemias). Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt->

br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios. Acesso em: 14 out. 2023.

JABBOUR, Elias J. *et al.* Patient adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. **American journal of hematology**, v. 87, n. 7, p. 687-691, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajh.23180>. Acesso em: 29 out. 2023.

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

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

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

KHOURY, Joseph D. *et al.* The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. **Leukemia**, v. 36, n. 7, p. 1703-1719, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>. Acesso em 2 jul. 2023.

KUMAR, Veerandra *et al.* Transport and metabolism of tyrosine kinase inhibitors associated with chronic myeloid leukemia therapy: a review. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 477, n. 4, p. 1261-1279, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11010-022-04376-6>. Acesso em: 13 de nov. 2023.

LEVÊQUE, Dominique *et al.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dasatinib. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 59, p. 849-856, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00872-4> Acesso em: 14 jul. 2023.

LOUISE, Ingrid. Atualizações no tratamento da LMC. **Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO)**, 26 jul. 2021. Disponível em: <https://acesse.dev/7px8R>. Acesso em: 14 out. 2023.

LUGO, Tracy G. *et al.* Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. **Science**, v. 247, n. 4946, p. 1079-1082, 1990. Disponível em: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.2408149>. Acesso em: 14 out. 2023.

MARIN, David *et al.* Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. **Journal of clinical oncology**, v. 28, n. 14, p. 2381, 2010.

MCCUE, Debbie A.; LOHR, Lisa K.; PICK, Amy M. Improving adherence to oral cancer therapy in clinical practice. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 34, n. 5, p. 481-494, 2014. Disponível em: [10.1002/phar.1399](https://doi.org/10.1002/phar.1399). Acesso em: 17 jul. 2023.

MINCIACCHI, Valentina R.; KUMAR, Rahul; KRAUSE, Daniela S. Chronic myeloid leukemia: a model disease of the past, present and future. **Cells**, v. 10, n. 1, p. 117, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells10010117>. Acesso em: 2 jul. 2023.

MOROTTI, Alessandro; FAVA, Carmen; SAGLIO, Giuseppe. Milestones and monitoring. **Current Hematologic Malignancy Reports**, v. 10, n. 2, p. 167-172, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11899-015-0258-1>. Acesso em: 14 jul. 2023.

MUGHAL, Tariq I. *et al.* Chronic myeloid leukemia: reminiscences and dreams. **Haematologica**, v. 101, n. 5, p. 541, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5004358/>. Acesso em: 14 out. 2023.

NALLEY, Catlin. Understanding Tolerance for Imatinib Nonadherence Among CML Patients. **Oncology Times**, v. 43, n. 13, p. 34, 5 jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.cot.0000765108.64168.ba>. Acesso em: 2 jul. 2023.

NANINO, Alexandre. A importância da adesão ao tratamento da LMC. **Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 08 jan. 2020. *Podcast*. Disponível no agregador Spotify. Acesso em: 08 ago. 2023.

NARDINELLI, Luciana. **Acompanhamento molecular de pacientes com leucemia mielóide crônica tratados com mesilato de imatinibe e avaliação dos mecanismos de resistência ao tratamento: mutação do gene BCR-ABL e expressão dos genes MDR1 e BCRP**. 2009. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5136/tde-02062009-092027/>. Acesso em: 06 jul. 2023.

NOENS, Lucien *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, 28 maio 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-196543>. Acesso em: 2 jul. 2023.

NOWELL, Peter C. *et al.* Discovery of the Philadelphia chromosome: a personal perspective. **The Journal of clinical investigation**, v. 117, n. 8, p. 2033-2035, 2007. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/31771>. Acesso em: 14 out. 2023.

OSMAN, Afaf E. G.; DEININGER, Michael W. Chronic Myeloid Leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions. **Blood Reviews**, v. 49, p. 1-14, set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100825>. Acesso em: 2 jul. 2023.

PARALIKAR, Swapnil. From gloom to glee with imatinib: The story of the drug that conquered chronic myeloid leukemia. **National Journal of Pharmacology and**

Therapeutics, v. 1, n. 1, p. 22-25, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.4103/NJPT.NJPT_6_23. Acesso em: 3 jul. 2023.

PIN, Ana Isabel Cachafeiro *et al.* [Translated article] The needs and medication experience of patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: A systematic review. **Farmacia Hospitalaria**, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130634323000156>. Acesso em: 08 ago. 2023.

QIU, Shaowei *et al.* Metabolic adaptation to tyrosine kinase inhibition in leukemia stem cells. **Blood**, v. 142, n. 6, p. 574-588, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood.2022018196>. Acesso em: 15 nov. 2023.

RÉA, Delphine; HUGHES, Timothy P. Development of asciminib, a novel allosteric inhibitor of BCR-ABL1. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 171, p. 103580, mar. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103580>. Acesso em: 3 jul. 2023.

RICHARD, Claude; GLASER, Emma; LUSSIER, Marie-Thérèse. Communication and patient participation influencing patient recall of treatment discussions. **Health Expectations**, v. 20, n. 4, p. 760-770, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/hex.12515>. Acesso em: 26 out. 2023.

ROSTI, Gianantonio *et al.* Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: which, when, for whom?. **Nature reviews clinical oncology**, v. 14, n. 3, p. 141-154, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.139>. Acesso em: 14 jul. 2023.

ROWLEY, JANET D. Ph1-positive leukaemia, including chronic myelogenous leukaemia. **Clinics in haematology**, v. 9, n. 1, p. 55-86, 1980. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0308-2261\(21\)00164-8](https://doi.org/10.1016/S0308-2261(21)00164-8). Acesso em: 14 out. 2023.

RUIZ, B. S. J. *et al.* Pharmaceutical care and home delivery of medication to patients with chronic myeloid leukemia. **Farmacia hospitalaria**, v. 39, n. 1, p. 13-22, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.7399/fh.2015.39.1.7860>. Acesso em: 24 out. 2023.

SEER (Estados Unidos da América). National Cancer Institute. **Cancer Stat Facts**:: chronic myeloid leukemia (cml). 2023. Elaborado pelo Surveillance Research Program (SRP) da NCI's Division of Cancer Control and Population Sciences (DCCPS). Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cm1.html>. Acesso em: 2 jul. 2023.

SENAPATI, Jayastu *et al.* Management of chronic myeloid leukemia in 2023—common ground and common sense. **Blood cancer journal**, v. 13, n. 1, p. 58, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41408-023-00823-9>. Acesso em: 16 out. 2023.

SHIMAZU, Yutaka *et al.* The new generation tyrosine kinase inhibitor improves the survival of chronic myeloid leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation. **Hematological Oncology**, v. 40, n. 3, p. 442-456, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hon.3000>. Acesso em: 20 jul. 2023.

SOSSELA, Fernanda Roberta; ZOPPAS, Barbara Catarina de Antoni; WEBER, Lilians Portal. Leucemia Mieloide Crônica: aspectos clínicos, diagnóstico e principais alterações observadas no hemograma. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 2, p. 127-30, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.21877/2448-3877.201700543> . Acesso em: 06 jul. 2023.

SUNDER, Sunitha; SHARMA, Umesh C.; POKHAREL, Saraswati. Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical management. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 8, n. 1, p. 262, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01469-6>. Acesso em: 13 de nov. 2023.

TAN, Bee Kim *et al.* Monitoring and improving adherence to tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia: a systematic review. **Patient preference and adherence**, p. 2563-2575, 2021. Disponível em: [10.2147/PPA.S269355](https://doi.org/10.2147/PPA.S269355). Acesso em: 16 jul. 2023.

THOMPSON, Philip A.; KANTARJIAN, Hagop M.; CORTES, Jorge E. Diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia in 2015. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2015. p. 1440-1454. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.08.010>. Acesso em: 14 jul. 2023.

TURKINA, Anna G. *et al.* PF-114: a 4th generation tyrosine kinase-inhibitor for chronic phase chronic myeloid leukaemia including BCRABL1T315I. **Blood**, v. 134, p. 1638, 2019. Disponível: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-127951>. Acesso em: 20 jul. 2019.

YILMAZ, Umut *et al.* Management of chronic myeloid leukemia in myeloid blastic phase with novel therapies: a systematic literature review. **Expert Review of Hematology**, 10 maio 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17474086.2022.2076669>. Acesso em: 2 jul. 2023.

ZHAO, Q. *et al.* Recent advances in metabolism and toxicity of tyrosine kinase inhibitors. **Pharmacology & Therapeutics**, p. 108-256, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108256>. Acesso em: 13 nov. 2023.

ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Monitorização farmacoterapêutica do uso de inibidores de tirosina quinase em pacientes com leucemia mieloide crônica: a proposição de um modelo integrativo.

Prezado,

Venho por meio deste convidá-lo a participar da pesquisa intitulada “**Monitorização farmacoterapêutica do uso de inibidores de tirosina quinase em pacientes com leucemia mieloide crônica**”: a proposição de um modelo integrativo. A pesquisa faz parte integral do desenvolvimento da monografia do acadêmico do curso de graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) Gustavo dos Santos Catarina de Jesus, sob orientação plena da docente Prof.^a Dr.^a Marina Raijche Mattozo Rover. Antes de decidir se participará, é importante que você entenda a razão pela qual o estudo está sendo feito e em que consiste. Peço que reserve um tempo para leitura cautelosa das informações a seguir e não hesite em questionar caso algo não se mostrar claro durante a leitura, ou simplesmente se quiser mais informações. Não há pressa para você decidir se deseja ou não participar desta pesquisa.

Local da pesquisa:

A pesquisa será realizada de maneira online através de um formulário do Google que será enviado por e-mail, sob coordenação de pesquisa de Prof^a Dr^a Marina Raijche Mattozo Rover.

Resolução:

O estudo se ampara na resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/2012, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da UFSC, sob o número 74240923.9.0000.0121. O CEPSH é um órgão colegiado interdisciplinar, deliberativo, consultivo e educativo, vinculado à UFSC, mas

independente na tomada de decisões, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Objetivo:

O presente projeto tem como objetivo principal a proposição de um modelo de instrumento para a monitorização farmacoterapêutica do uso de inibidores de tirosina quinase no tratamento de pacientes que vivem com LMC. A finalidade do instrumento é dar subsídio ao profissional farmacêutico no acompanhamento desses pacientes oncológicos, promovendo um cuidado farmacêutico dinâmico, consistente e integral.

Procedimentos:

Para a coleta de dados serão realizadas algumas perguntas via formulário google. O tempo estimado para o preenchimento do formulário é de 5 a 10 minutos. As informações coletadas serão armazenadas pela pesquisadora principal do projeto durante 5 anos, garantindo o sigilo e anonimato dos respondentes.

Riscos e desconfortos:

Os riscos relacionados são mínimos, porém há a possibilidade remota de quebra de sigilo involuntária e não intencional e a fadiga devido a demanda de tempo destinado ao preenchimento do formulário.

Minimização de riscos e/ou desconfortos:

Para minimização dos riscos de quebra de sigilo involuntária e não intencional, apenas os pesquisadores terão acesso aos dados do projeto e as respostas permanecerão anonimizadas. E para a minimização do risco de fadiga devido ao tempo destinado ao preenchimento do formulário, foi elaborado um questionário curto e que, ao ser respondido de maneira online, poderá ser preenchido no momento em que o participante achar mais conveniente dentro dos dias em que o formulário permanecerá aberto e a coleta dos dados vigente.

Benefícios:

Os benefícios aos participantes são indiretos, por meio do desenvolvimento, aprimoramento e validação de um instrumento que ainda não está disponível na literatura nacional e poderá auxiliar no cuidado farmacêutico de pacientes que vivem com LMC e fazem uso de inibidores de tirosina quinase.

Acompanhamento e assistência:

Todos os dados obtidos serão utilizados com finalidades científicas, a fim da elaboração e da validação do instrumento, apenas. Sua colaboração é importante para a compreensão do manejo da doença e para a captação de informações relevantes que reflitam a realidade da clínica nos serviços assistenciais nacionais de alta complexidade em oncologia de doenças hematológicas. Asseguramos ainda o seu direito de assistência integral gratuita decorrente de danos diretos ou indiretos de sua participação, pelo tempo que for necessário.

Voluntariedade/direito à desistência:

A participação nesta pesquisa é voluntária, conforme seu desejo e sua autorização. Garantimos o seu direito e liberdade de se recusar a participar ou retirar seu consentimento a qualquer momento e fase da pesquisa, sem penalização alguma.

Custos, compensação financeira e ressarcimento:

Você não terá despesas e não será remunerado por participar da pesquisa. Se houver necessidade, está garantido o ressarcimento das despesas decorrentes de sua participação, ainda que não previstas inicialmente.

Direito à indenização:

Diante de eventuais danos, está assegurado o seu direito a solicitar indenizações que forem, comprovadamente, causadas pela pesquisa.

Privacidade, sigilo e confidencialidade:

Garantimos a manutenção do anonimato e da privacidade dos participantes durante todas as fases da pesquisa, sendo a pesquisadora principal, Prof^a Dr^o Marina Raijche Mattozo Rover, responsável pela guarda dos dados coletados.

Informações para contato com pesquisador responsável:

Caso tenha alguma dúvida, poderá entrar em contato com a pesquisadora principal Prof^a Dr^a Marina Raijche Mattozo Rover pelo e-mail marina.rover@ufsc.br e/ou pelo telefone (48) 3721-4455 ou com o acadêmico Gustavo dos Santos Catarina de Jesus pelo e-mail gustavcatarina@gmail.com ou pelo telefone (48) 9 9955-6387. Endereço: Departamento de Ciências da Saúde da UFSC, Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima, s/n^o. Trindade – Florianópolis – SC, CEP: 88040-900.

Informações sobre CEPESH e formas de contato:

Caso tenha alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o CEPESH-UFSC: Prédio Reitoria II, Rua Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 701, Trindade, Florianópolis/SC, CEP 88.040-400. E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br. Telefone: (48) 3721-6094.

Rubrica, assinatura e número de vias:

Em caso de assinatura à mão, o RCLE deverá ser rubricado em todas as páginas e o documento deverá ser assinado em duas vias, escaneado e enviado por e-mail para os pesquisadores. Uma das vias do documento fica com a pesquisadora principal e a outra via será assinada pela mesma e reencaminhada aos participantes da pesquisa. O documento também poderá ser assinado por meio digital, via plataformas certificadas como o “Assin@UFSC” e plataforma “gov.br.” e o participante terá acesso ao registro do consentimento sempre que solicitado.

Li e concordo em participar da pesquisa.

_____, ____ de _____ de _____.

Nome do participante e assinatura do participante

Assinatura da pesquisadora Prof.^a Dr.^a. Marina Raijche Mattozo Rover

FORMULÁRIO (Google Forms) (ADAPTADO):**SEJA BEM-VINDO!**

Prezado participante,

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer a sua participação na validação do instrumento para monitorização farmacoterapêutica do uso de inibidores de tirosina quinase (ITQs) em pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC). Após revisão da literatura, propusemos este instrumento composto por 3 tópicos: EFETIVIDADE, SEGURANÇA E ADESÃO. Você deverá avaliar cada um com base na respectiva escala (clareza, praticidade, objetividade e pertinência), de acordo com a sua expertise profissional. Ao final, haverá um espaço livre para você manifestar sua opinião em relação a mudanças necessárias ou aspectos que não foram contemplados que você julgue relevante. Essas considerações serão utilizadas para aprimorar o instrumento e torná-lo mais funcional.

Caso tenha alguma dúvida, poderá entrar em contato com a pesquisadora principal Prof^a Dr^a Marina Raijche Mattozo Rover pelo e-mail marina.rover@ufsc.br e/ou pelo telefone (48) 3721-4455 ou com o acadêmico Gustavo dos Santos Catarina de Jesus pelo e-mail gustavcatarina@gmail.com ou pelo telefone (48) 9 9955-6387. Endereço: Departamento de Ciências da Saúde da UFSC, Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima, s/n°. Trindade – Florianópolis – SC, CEP: 88040-900.

Informações sobre CEPESH e formas de contato: Caso tenha alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o CEPESH-UFSC: Prédio Reitoria II, Rua Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 701, Trindade, Florianópolis/SC, CEP 88.040-400. E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br. Telefone: (48) 3721-6094.

Número de aprovação no CEPESH: CAAE: 74240923.9.0000.0121.

Obrigado!

EFETIVIDADE

AValiação DOS INSTRUMENTOS-PILOTO DE MONITORIZAÇÃO DA EFETIVIDADE DE INIBIDORES DE TIROSINOQUINASE EM PACIENTES QUE VIVEM COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA.
PARA ACESSAR O FLUXOGRAMA DE MONITORIZAÇÃO DA EFETIVIDADE, [CLIQUE AQUI](#)

Escolha a opção que melhor descreve o fluxograma de avaliação da efetividade em termos de **clareza**:

- Nada claro
- Pouco claro
- Razoavelmente claro
- Claro
- Muito claro

Escolha a opção que melhor descreve o fluxograma de avaliação da efetividade em termos de **objetividade**:

- Sem objetividade
- Pouco objetivo
- Razoavelmente objetivo
- Objetivo
- Muito objetivo

Escolha a opção que melhor descreve o fluxograma de avaliação da efetividade em termos de **praticidade**:

- Impraticável
- Pouco aplicável
- Razoavelmente aplicável
- Aplicável
- Muito aplicável

Avalie a pertinência do instrumento de monitorização da **efetividade** para o acompanhamento **farmacoterapêutico** dos pacientes com LMC que fazem uso de inibidores de tirosinoquinase:

- Nenhuma pertinência (sem implicações clínicas)
- Pouco pertinente (implicações clínicas em raros casos)
- Moderadamente pertinente (raro, porém pertinente em populações especiais)
- Pertinente (influencia diretamente na qualidade do manejo)
- Muito pertinente (influencia diretamente no prognóstico e/ou configura risco crítico ao paciente)

Sugestões para o instrumento de monitorização da efetividade: _____.

SEGURANÇA

AVALIAÇÃO DOS INSTRUMENTOS-PILOTO DE MONITORIZAÇÃO DA *SEGURANÇA* NO USO DE INIBIDORES DE TIROSINOQUINASE EM PACIENTES QUE VIVEM COM **LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA**.

PARA ACESSAR O FLUXOGRAMA DE MONITORIZAÇÃO DA SEGURANÇA, [CLIQUE AQUI](#)

Escolha a opção que melhor descreve o fluxograma de avaliação da segurança em termos de **clareza**: *

- Nada claro
- Pouco claro
- Razoavelmente claro
- Claro
- Muito claro

Escolha a opção que melhor descreve o fluxograma de avaliação da segurança em termos de **objetividade**: *

- Sem objetividade
- Pouco objetivo
- Razoavelmente objetivo
- Objetivo
- Muito objetivo

Escolha a opção que melhor descreve o fluxograma de avaliação da segurança em termos de **praticidade**: *

- Impraticável
- Pouco aplicável
- Razoavelmente aplicável
- Aplicável
- Muito aplicável

Avalie a pertinência do instrumento de monitorização da **segurança** para o acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes com LMC que fazem uso de inibidores de tirosinoquinase: *

- Nenhuma pertinência (sem implicações clínicas)
- Pouco pertinente (implicações clínicas em raros casos)
- Moderadamente pertinente (raro, porém pertinente em populações especiais)
- Pertinente (influencia diretamente na qualidade do manejo)
- Muito pertinente (influencia diretamente no prognóstico e/ou configura risco crítico ao paciente)

Sugestões para o instrumento de monitorização da segurança: _____.

ADESÃO

AVALIAÇÃO DOS INSTRUMENTOS-PILOTO DE MONITORIZAÇÃO DA ADESÃO, EFETIVIDADE E SEGURANÇA NO USO DE INIBIDORES DE TIROSINOQUINASE EM PACIENTES QUE VIVEM COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA PARA ABRIR O DOCUMENTO DE AVALIAÇÃO DA ADESÃO, [CLIQUE AQUI](#)

Escolha a opção que melhor descreve o modelo de avaliação da adesão (clique no [link](#) para acessar) em termos de **clareza**: *

- Nada claro
- Pouco claro
- Razoavelmente claro
- Claro
- Muito claro

Escolha a opção que melhor descreve o modelo de avaliação da adesão em termos de **objetividade**: *

- Sem objetividade
- Pouco objetivo
- Razoavelmente objetivo
- Objetivo
- Muito objetivo

Escolha a opção que melhor descreve o modelo de avaliação da adesão em termos de **praticidade**: *

- Impraticável
- Pouco aplicável
- Razoavelmente aplicável
- Aplicável
- Muito aplicável

Avalie a pertinência do instrumento de monitorização da **adesão** para o acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes com LMC que fazem uso de inibidores de tirosinoquinase: *

- Nenhuma pertinência (sem implicações clínicas)
- Pouco pertinente (implicações clínicas em raros casos)
- Moderadamente pertinente (raro, porém pertinente em populações especiais)
- Pertinente (influencia diretamente na qualidade do manejo)
- Muito pertinente (influencia diretamente no prognóstico e/ou configura risco crítico ao paciente)

Sugestões para o instrumento de monitorização da adesão: _____.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Monitorização farmacoterapêutica de pacientes que vivem com Leucemia Mieloide Crônica: a proposição de um modelo.

Pesquisador: Marina Rajiche Mattozo Rover

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 74240923.9.0000.0121

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.428.492

Apresentação do Projeto:

Segundo os pesquisadores:

Desenho:

O presente projeto utilizará o método misto de revisão bibliográfica narrativa, visando a seleção de informações acerca da avaliação da efetividade, segurança e adesão ao tratamento com Inibidores da Tirosina quinase por de pacientes com Leucemia Mieloide Crônica. Com base nestas informações, será proposto um modelo de instrumento de monitorização. Este instrumento deverá ser validado por profissionais da saúde. Esta validação consistirá na avaliação pelos participantes de cada um dos tópicos do instrumento utilizando escala Likert. O Formulário de validação será enviado via Google Forms.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo os pesquisadores:

Objetivo Primário:

O objetivo deste projeto é a proposição de um modelo de instrumento para a monitorização farmacoterapêutica do uso de ITKs no tratamento de pacientes que vivem com LMC.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 701

Bairro: Trindade

CEP: 88.040-400

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3721-6094

E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 6.428.492

Objetivo Secundário:

- a) Selecionar de evidências e sistematizar informações clinicamente pertinentes para a avaliação da adesão, efetividade e segurança do tratamento com ITK.
- b) Propor um modelo de instrumento para monitorização farmacoterapêutica de pacientes com LMC em uso de ITK.
- c) Validar o modelo de monitorização proposto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores:

Riscos:

Os riscos relacionados são mínimos, porém há a possibilidade remota de quebra de sigilo involuntária e não intencional e a fadiga devido a demanda de tempo destinado ao preenchimento do formulário. Para minimização dos riscos de quebra de sigilo involuntária e não intencional, apenas os pesquisadores terão acesso aos dados do projeto e as respostas permanecerão anonimizadas. E para a minimização do risco de fadiga devido ao tempo destinado ao preenchimento do formulário, foi elaborado um questionário curto e que, ao ser respondido de maneira online, poderá ser preenchido no momento em que o participante achar mais conveniente dentro dos dias em que o formulário permanecerá aberto e a coleta dos dados vigente.

Benefícios:

Os benefícios aos participantes são indiretos, por meio do desenvolvimento, aprimoramento e validação de um instrumento que ainda não está disponível na literatura nacional e poderá auxiliar no cuidado farmacêutico de pacientes que vivem com LMC e fazem uso de inibidores de tirosina quinase.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 701
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 6.428.492

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências apontadas no parecer da versão anterior foram resolvidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2187485.pdf	11/10/2023 09:18:59		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido_LMC.pdf	11/10/2023 09:18:23	GUSTAVO DOS SANTOS CATARINA DE JESUS	Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	18/09/2023 09:04:26	GUSTAVO DOS SANTOS CATARINA DE JESUS	Aceito
Outros	InstrumentoSolicitado.pdf	18/09/2023 09:03:58	GUSTAVO DOS SANTOS CATARINA DE JESUS	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_corrigida.pdf	18/09/2023 09:01:27	GUSTAVO DOS SANTOS CATARINA DE JESUS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoLMCGustavoCatarinaCEP.pdf	07/08/2023 08:44:39	GUSTAVO DOS SANTOS CATARINA DE JESUS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 701
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 6.428.492

FLORIANOPOLIS, 16 de Outubro de 2023

Assinado por:
Nelson Canzian da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 701
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br