

ARTIGO DE REVISÃO

SBRUZZI, Felipe Augusto ^[1], SILVA, Kelly Cristina da ^[2], TELLES, Sérgio Mazero ^[3], LIMA, Sirlene de Sousa ^[4], SANTANA, Claudinei Alves ^[5]

SBRUZZI, Felipe Augusto. Et al. Formulário de acompanhamento de pacientes adultos com leucemia em uso de Imatinibe. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 05, Ed. 10, Vol. 02, pp. 92-112. Outubro de 2020. ISSN: 2448-0959, Link de acesso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/uso-de-imatinibe>, DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/saude/uso-de-imatinibe

Contents

- RESUMO
- INTRODUÇÃO
- OBJETIVO
- METODOLOGIA
- RESULTADO E DISCUSSÃO
- CONCLUSÃO
- REFERÊNCIAS

RESUMO

Introdução: A Leucemia Mieloide Crônica é um tipo de neoplasia maligna sanguínea que se caracteriza principalmente pela presença do cromossomo Philadelphia que origina a oncoproteína BCR-ABL. Esta possui atividade de tirosino quinase aumentada causando assim alterações nas vias de sinalização intracelulares e promovendo proliferação descontrolada, disfunção celular e ausência de apoptose. Apesar da baixa incidência da doença, 1,5 casos a cada 100 mil habitantes, a terapia de com Imatinibe, um potente inibidore da BCR-ABL, modificou o prognóstico da doença e ampliou a expectativa de vida dos pacientes transformando uma doença fatal em uma condição crônica. **Objetivo:** Desenvolver um formulário de acompanhamento regular destes pacientes pelo farmacêutico clínico para garantir uma farmacoterapia segura e eficaz. **Metodologia:** Revisão de literatura do tipo

narrativa foi iniciada a partir da questão-problema: “Quais dados devem ser coletados pelo Farmacêutico Clínico durante a assistência farmacêutica para avaliar e melhorar a adesão de pacientes adultos com Leucemia Mieloide Crônica em uso de Imatinibe?”, seguida de pesquisa de artigos nas bases de dados PubMed e sites governamentais. Posteriormente, foi realizado seleção de trabalhos e análise crítica destes para a construção de um modelo de formulário a ser aplicado no ato da dispensação. Resultado e Discussão. Foram selecionados 11 artigos. A baixa adesão do paciente ao tratamento da leucemia mieloide crônica pode resultar em potencial risco a vida. Sendo assim, o formulário de acompanhamento a ser aplicado pelo farmacêutico clínico na dispensação do mesilato de imatinibe é uma estratégia viável e de baixo custo para melhorar a adesão à farmacoterapia e promover melhor resposta ao tratamento. Conclusão: A documentação de forma sistemática e padronizada da adesão e efeitos adversos pelo farmacêutico Clínico permite a implementação de ações por parte da equipe multiprofissional de melhorias contínuas com o intuito de maximizar a qualidade da assistência prestada aos pacientes bem como a qualidade de vida.

Palavras Chaves: Leucemia, acompanhamento farmacoterapêutico, Imatinibe.

INTRODUÇÃO

O câncer é o nome dado a um conjunto de mais de cem patologias, que tem como características em comum a iniciação por dano em genes específicos do DNA e o crescimento autônomo e desordenado de células que adquirem capacidade de invadir órgãos e tecidos adjacentes acarretando em transtornos funcionais (THAVAMANI et al., 2014).

Essa proliferação celular anormal é conhecida como neoplasia e na prática é denominada tumor, podendo ser classificado como maligno ou benigno (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2019).

Um grupo especial de neoplasias malignas são as leucemias, que se caracterizam pela proliferação anormal de células da medula óssea precursoras da linhagem branca (JULIUSSON E HOUGH, 2016; LIU et al., 2019). As leucemias podem ser classificadas de acordo com o tipo de célula afetada, linfocítica ou mieloide, e quanto a característica, aguda ou crônica (SACHDEVA et al., 2019).

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é um tipo de desordem sanguínea que se caracteriza pelo aumento do número de leucócitos com desvio a esquerda, esplenomegalia e a presença do cromossomo Philadelphia (Ph), que resulta da translocação recíproca entre os cromossomos (9;22) (q34;q11), dando origem a proteína BCR-ABL, com aumento da atividade de tirosino quinase (FLIS E CHOJNACKI, 2019).

A proteína BCR-ABL está presente em mais de 90% dos pacientes com LMC, e sua hiperatividade estimula a liberação de efetores da proliferação celular e inibidores da apoptose, sendo sua atividade responsável pelo processo de formação do câncer na LMC (DI FELICE et al., 2018).

A descoberta dessa alteração molecular além de otimizar o diagnóstico da LMC, também proporcionou o desenvolvimento de terapias destinadas a essa alteração molecular, e de métodos de monitoração de doença residual mínima, proporcionando uma melhora no tratamento (BORTOLHEIRO E CHIATTONE, 2008).

A LMC apresenta 3 fases clínicas distintas que surgem ao longo da evolução da doença, sendo classificada em fase crônica, fase de transformação e fase final ou blástica (HEFNER et al., 2016).

Tradicionalmente, o tratamento do câncer pode ser realizado através das modalidades cirurgia, quimioterapia e radioterapia, sendo comum a combinação para obtenção de um melhor desfecho clínico (INSTITUO NACIONAL DE CÂNCER, 2019).

A quimioterapia clássica tem como proposta a destruição de células em replicação rápida que surgiram a partir de mutações e/ou alterações importantes no DNA, porém, células dos tecidos normais que também possuem rápida replicação são destruídas proporcionando assim inúmeros efeitos adversos aos pacientes (BAGNYKOVA et al., 2010).

Nas células cancerígenas, como na LMC, vias de sinalização intracelulares estão alteradas, promovendo proliferação descontrolada, disfunção celular e ausência de apoptose (ANDERSON et al., 2015). A partir da melhor compreensão destes processos, iniciados na década de 80, os fármacos denominados inibidores de tirosino quinases (ITQ) começaram a ser estudados (CHABNER E ROBERTS, 2005).

Na LMC em decorrência de sua característica patognomônica, o oncogene BCR-ABL, tornou-se a candidata ideal para a “bala mágica” idealizada por Paul Ehrlich (Chabner e Roberts, 2005). Assim, a “Terapia Alvo” com ITQ busca inibir seletivamente as vias de sinalização desreguladas das células neoplásicas dos pacientes com LMC, tendo como o 1º fármaco utilizado o mesilato de imatinibe, potente inibidor da BCR-ABL (DREWS, 2006; MOULIN et al., 2017).

Devido ao envelhecimento e crescimento da população a incidência e a mortalidade por câncer vem crescendo ao redor do mundo (BRAY et al., 2018). No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que para cada ano do biênio 2018/2019 sejam diagnosticados 600 mil novos casos de câncer, dentre estes as leucemias aparecem em 9º lugar entre os homens com 5.940 casos novos e 10º em mulheres com 4.860 novos casos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2017).

A LMC corresponde a aproximadamente 15% dos novos casos de leucemia, com risco estimado de 1,5 casos a cada 100 mil pessoas (RYCHTER et al., 2017). Apesar da baixa incidência em comparação a outros tipos de câncer (pulmão, próstata, mama), devido a terapia com mesilato de imatinibe, os pacientes com LMC apresentaram uma considerável melhora na taxa de sobrevida em cinco anos e modificaram o prognóstico da doença (TRIVEDI et al., 2014; SAUSSELE et al., 2018; TAN et al., 2019; LATREMOUILLE-VIAU et al., 2017).

Para pacientes diagnosticados em meados de 1970 a taxa de sobrevida em cinco anos era de 22%, de 2008 a 2014, 69%, e atualmente a maioria dos pacientes que recebem IQT tem expectativa de vida compatíveis a pessoas normais, fazendo com que a LMC seja atualmente considerada como uma condição crônica que necessita de acompanhamento regular pela equipe de saúde (SIEGEL et al., 2019).

O tratamento da LMC necessita de atuação integrada da equipe multiprofissional, sendo o profissional farmacêutico indispensável no acompanhamento farmacoterapêutico (AF) do tratamento oncológico para garantir uma farmacoterapia segura e eficaz (SOUZA et al., 2018).

O AF é uma prática personalizada na qual o farmacêutico clínico tem a responsabilidade de

orientação, detecção, prevenção e resolução de problemas relacionadas aos medicamentos, abrangendo os efeitos adversos dos quimioterápicos e da terapêutica utilizada, bem como as técnicas de administração, adesão ao tratamento e interações medicamentosas (CALADO et al., 2019).

Frente a complexidade da LMC o acompanhamento realizado pelo profissional farmacêutico clínico é essencial para a eficácia do tratamento.

OBJETIVO

Construir um modelo de formulário de acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes adultos com Leucemia Mieloide Crônica BCL-ABR positivo em uso de Mesilato de Imatinibe.

METODOLOGIA

O trabalho trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa. Assim, a partir da questão-problema: “Quais dados devem ser coletados pelo Farmacêutico Clínico durante a assistência farmacêutica para avaliar e melhorar a adesão de pacientes adultos com Leucemia Mieloide Crônica em uso de Imatinibe?” foi realizada uma pesquisa na plataforma PubMed com base na estratégia PICO e foram utilizados os descritores: “leukemia, myelogenous, chronic, bcr-abl positive” AND “medication adherence”. Foram considerados os artigos dos últimos 5 anos e a busca foi realizada na base de dados no período de junho a dezembro de 2019.

Como critérios de inclusão foram utilizados: artigos disponíveis na íntegra online, no idioma inglês, que tinham como população pacientes adultos, e com a temática de avaliação da aderência medicamentosa na LMC. Como critério de exclusão foram adotados: artigos que avaliavam exclusivamente outro medicamento que não o mesilato de imatinibe, que não utilizaram formulário.

Ainda, para compor o formulário foram consultados sites governamentais.

RESULTADO E DISCUSSÃO

A busca no site Pubmed com os descritores resultou em 52 artigos e destes, com base nos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 11 para compor a revisão de literatura na elaboração do formulário.

Estes artigos estão apresentados na Tabela 1 por ordem de decrescente de data de publicação.

De acordo com o observado por Moulin e colaboradores, a inclusão do Farmacêutico Clínico durante o tratamento de pacientes com LMC não só melhorou a aderência ao tratamento e diminuiu as reações adversas a medicamento (RAM) relatadas pelos pacientes como também melhorou os parâmetros citogenéticos (MOULIN et al., 2017). Neste estudo, após 4 meses de acompanhamento, os autores constataram uma menor expressão do cromossomo Filadélfia no grupo monitorado em relação ao controle não monitorado. Sendo que, no grupo monitorado a resposta citogenética completa observada aumentou de 87,0% para 95,6% dos pacientes enquanto no não monitorado manteve-se em 61,5%. Assim, a aplicação de formulário no momento da dispensação apresenta-se como uma estratégia eficaz para acompanhar o paciente e melhorar aderência ao tratamento. Para atingir este objetivo, foi elaborado Formulário de acompanhamento farmacêutico em pacientes adultos com LMC (Anexo I).

A primeira parte do formulário destina-se a coletar os dados pessoais dos pacientes para identificar e facilitar o contato com o paciente. Isto porque, alguns dos estudos selecionados demonstram que em algumas populações a adesão pode ser favorecida por algumas características socioeconômicas, porém os estudos divergem quanto quais são mais presentes na população. Tsai et al (2018) encontraram na população estudada que pacientes mais velhos e pacientes casados apresentam melhor aderência. De acordo com Rychter et al (2017) a presença de pelo menos 1 comorbidade e idade acima de 65 anos são características favoráveis a adesão. Em contraste, Unnikrishnan et al (2016) e Hefner et al (2016) não encontraram correlação entre as características socioeconômicas da população estudada e adesão ao tratamento. Sendo assim, observa-se que a correlação entre dados socioeconômicos e aderência varia de acordo com a população estudada, não sendo um parâmetro preditivo para adesão ou não adesão do paciente.

Tabela 1.A – Artigos selecionados com base nos critérios de inclusão e exclusão, ordem decrescente de ano de publicação.

Autor/Ano	Título	Objetivos	Formulário Adesão	N ⁽¹⁾	País	Medicamentos
MULU FENTIE et al., 2019	Prevalence and determinants of non-adherence to Imatinib in the first 3-months treatment among newly diagnosed Ethiopian's with chronic myeloid leukemia.	Avaliar a prevalência e as razões para não adesão ao Imatinibe em pacientes com LMC ⁽²⁾ recém diagnosticados nos primeiros 3 meses de tratamento.	MMAS-8 ⁽³⁾	147	Etiópia	Imatinibe
TSAL et al., 2018	Side effects and medication adherence of tyrosine kinase inhibitors for patients with chronic myeloid leukemia in Taiwan.	Esclarecer a influência de efeitos adversos na aderência em pacientes taiwaneses com LMC ⁽²⁾ .	MMAS-8 ⁽³⁾	58	Taiwan	Imatinibe Dasatinibe Nilotinibe
HEFNER et al., 2017	Adherence and Coping Strategies in Outpatients With Chronic Myeloid Leukemia Receiving Oral Tyrosine Kinase Inhibitors.	Avaliar aderência e estratégias de enfrentamento em pacientes fora do ambiente hospitalar com LMC ⁽²⁾ .	BAASIS ⁽⁴⁾	35	Alemanha	Inibidores de tirosino quinase

⁽¹⁾N = Número de participantes; ⁽²⁾LMC = Leucemia mieloide Crônica; ⁽³⁾MMAS-8 = Escala de Adesão Terapêutica Morisky de 8 itens; ⁽⁴⁾BAASIS = Escala Basel para Avaliação de Adesão a Medicamentos Imunossupressores; ⁽⁵⁾MMAS-4 = Escala de Adesão Terapêutica Morisky de 4 itens.

Tabela 1.B – Artigos selecionados com base nos critérios de inclusão e exclusão, ordem decrescente de ano de publicação.

Formulário de acompanhamento de pacientes adultos com leucemia em uso de Imatinibe

Autor/Ano	Título	Objetivos	Formulário Adesão	N ⁽¹⁾	País	Medicamentos
RYCHTER et al., 2017	Treatment adherence in chronic myeloid leukaemia patients receiving tyrosine kinase inhibitors.	Avaliar a adesão ao tratamento de pacientes poloneses adultos com LMC ⁽²⁾	Formulário desenvolvido para o estudo.	140	Polônia	Imatinibe Dasatinibe Nilotinibe
GEISSLER et al., 2017	Factors influencing adherence in CML and ways to improvement: Results of a patient-driven survey of 2546 patients in 63 countries.	Avaliar a extensão da aderência sub-ótima e investigar os motivos e padrões de comportamento de aderência de pacientes com LMC ⁽²⁾ ao redor do mundo.	MMAS-8 ⁽³⁾	2546	63 países	Imatinibe Dasatinibe Nilotinibe Outro tratamento
MULUNEH et al., 2016	Patient perspectives on the barriers associated with medication adherence to oral chemotherapy.	Analisar através de questionário o uso de quimioterapias orais e identificar oportunidades de melhora na adesão.	Questionário adaptado com 30 perguntas	93	Estados Unidos	Quimioterápicos orais

⁽¹⁾N = Número de participantes; ⁽²⁾LMC = Leucemia mieloide Crônica; ⁽³⁾MMAS-8 = Escala de Adesão Terapêutica Morisky de 8 itens; ⁽⁴⁾BAASIS = Escala Basel para Avaliação de Adesão a Medicamentos Imunossupressores; ⁽⁵⁾MMAS-4 = Escala de Adesão Terapêutica Morisky de 4 itens

Tabela 1.C – Artigos selecionados com base nos critérios de inclusão e exclusão, ordem decrescente de ano de publicação.

Autor/Ano	Título	Objetivos	Formulário Adesão	N ⁽¹⁾	País	Medicamentos
-----------	--------	-----------	-------------------	------------------	------	--------------

Formulário de acompanhamento de pacientes adultos com leucemia em uso de Imatinibe

MOULIN et al. Nov/2016 ¹⁴	The role of clinical pharmacists in treatment adherence: fast impact in suppression of chronic myeloid leukemia development and symptoms	Avaliar o papel do farmacêutico clínico no tratamento pacientes com LMC ⁽²⁾ , bem como a participação do farmacêutico clínico.	MMAS-4 ⁽⁵⁾	23	Brasil	Inibidores de tirosino quinase
KEKÄLE et al., 2016	Impact of tailored patient education on adherence of patients with chronic myeloid leukaemia to tyrosine kinase inhibitors: a randomized multicentre intervention study.	Avaliar a influência da educação personalizada ao paciente na aderência ao ITQ em pacientes com LMC ⁽²⁾ .	MMAS-8 ⁽³⁾	86	Finlândia	Inibidores de tirosino quinase
UNNIKRISHNAN et al., 2016	Comprehensive Evaluation of Adherence to Therapy, Its Associations, and Its Implications in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Receiving Imatinib.	Avaliar adesão e qualidade de vida em pacientes com LMC ⁽²⁾ recebendo Imatinibe por longo período.	MMAS-8 ⁽³⁾	221	Índia	Imatinibe

⁽¹⁾N = Número de participantes; ⁽²⁾LMC = Leucemia mieloide Crônica; ⁽³⁾MMAS-8 = Escala de Adesão Terapêutica Morisky de 8 itens; ⁽⁴⁾BAASIS = Escala Basel para Avaliação de Adesão a Medicamentos Imunossuppressores; ⁽⁵⁾MMAS-4 = Escala de Adesão Terapêutica Morisky de 4 itens

Tabela 1.D – Artigos selecionados com base nos critérios de inclusão e exclusão, ordem decrescente de ano de publicação.

Formulário de acompanhamento de pacientes adultos com leucemia em uso de Imatinibe

Autor/Ano	Título	Objetivos	Formulário Adesão	N ⁽¹⁾	País	Medicamentos
HOSOYA et al., 2015	Failure mode and effects analysis of medication adherence in patients with chronic myeloid leukemia	Identificar como a baixa aderência ocorre em pacientes com LMC ⁽²⁾ utilizando Análise de Modo e Efeito de Falha.	Formulário desenvolvido para o estudo	54	Japão	Imatinibe Dasatinibe Nilotinibe
BRECCIA et al., 2015	Adherence and future discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic phase chronic myeloid leukemia. A patient-based survey on 1133 patients.	Investigar a aderência e potencial benefício na qualidade de vida, satisfação com o tratamento e vida social em pacientes com LMC ⁽²⁾	Formulário desenvolvido para o estudo.	1133	Itália	Inibidores de tirosino quinase

⁽¹⁾ N = Número de participantes; ⁽²⁾ LMC = Leucemia mieloide Crônica; ⁽³⁾ MMAS-8 = Escala de Adesão Terapêutica Morisky de 8 itens; ⁽⁴⁾ BAASIS = Escala Basel para Avaliação de Adesão a Medicamentos Imunossupressores; ⁽⁵⁾ MMAS-4 = Escala de Adesão Terapêutica Morisky de 4 itens

Uma das atribuições do farmacêutico clínico é a avaliação da farmacoterapia, para que o paciente utilize de forma segura as medicações que necessita, nas doses, frequência e horários adequados, alcançando assim os objetivos terapêuticos. Frente a isto, foram reservados campos específicos para coletar a idade de diagnóstico, início do tratamento, fase da doença e parâmetros referentes a farmacoterapia do Imatinibe.

No Brasil, a Portaria nº 1.219, de 4 de novembro de 2013, estabelece o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da LMC em adultos e é referência para a avaliação farmacoterapêutica desses pacientes. Nesta está preconizado a utilização do Imatinibe como tratamento de 1ª linha e qual a farmacoterapia para as fases crônica (FC) e de transformação ou acelerada (FA) (BRASIL, 2013).

Na FC é recomendado dose única 400 mg/dia ao dia por via oral após a maior refeição do dia,

podendo escalonar em duas doses de 300 mg, uma pela manhã e a outra à noite, caso após três meses uma resposta inadequada, perda da resposta anterior ou progressão da doença. Em relação a FA a dose recomendada é 600mg/dia podendo ser elevada até 800 mg/dia nas crises blásticas (BRASIL, 2013).

Além de ter um papel fundamental na adesão ao tratamento pelo paciente, o farmacêutico clínico também deve identificar, avaliar e intervir nas interações medicamentosas. Para avaliar possíveis interações medicamentosas durante o uso de imatinibe é avaliado no formulário a presença de outras doenças e farmacoterapias destas. No caso de interações medicamentosas, o farmacêutico deve estar atento aos medicamentos que possuem metabolização hepática, pois o imatinibe é metabolizado nesta via pela enzima CYP3A4 (GLIVEC, 2020). A manutenção de uma concentração sanguínea superior a 300mg é de extrema importância para o sucesso da resposta molecular/citogênica e aumento de sobrevida sem progressão da doença (BRASIL, 2013). Portanto, indutores desta enzima como por exemplo a dexametasona e *Hypericum perforatum*, que podem reduzir a concentração plasmática do Imatinibe, devem ser evitados. Bem como os inibidores como cetoconazol, claritromicina que poderiam diminuir o metabolismo e aumentar as concentrações de imatinibe levando há um aumento das RAM (GLIVEC, 2020).

A segunda parte do artigo visa avaliar a adesão do paciente ao tratamento. De acordo com a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), aderência em doenças crônicas é o grau em que o comportamento de uma pessoa concorda com as recomendações de um profissional de saúde, sendo o comportamento podendo ser representado pela ingestão de medicação, o seguimento da dieta ou as mudanças no estilo de vida (OMS, 2003)

Nos artigos selecionados a adesão foi medida através de questionários que avaliam este comportamento através de ações relevantes para o tratamento da LMC como por exemplo: esquecimento de uma ou mais doses, mudança de dose sem avisar o prescritor, não tomar medicamento por se sentir bem ou por ter uma reação adversa. O modelo de questionário mais utilizado nos artigos (seis de onze selecionados) para avaliar a adesão foi a Escala de Adesão Terapêutica Morisky, sendo o de 8 itens (MMAS-8) o mais frequente. Frente a isto, foi escolhido o MMAS-8 para a composição do formulário de acompanhamento.

Outro fator importante para a escolha foi o tempo necessário para aplicação e a facilidade

para classificar o paciente. O MMAS-8 é composto de sete perguntas com alternativas “sim” ou “não”, e um item (o último) que apresenta uma escala likert de 5 pontos (variando de 0 pontos para “sempre” até 1 ponto para “nunca”). Cada item mede um comportamento específico de uso de medicamentos e não é determinante do comportamento de adesão. Os escores do MMAS podem variar de 0 a 8 e os pacientes são classificados em três níveis de adesão: alta adesão (escore 8); adesão média (escore 6 a 7,75); e baixa adesão (escore <6).

Um questionário modificado da Escala Basel para Avaliação de Adesão a Medicamentos Imunossupressores (BAASIS) foi utilizado por Hefner et al (2016). Este possui quatro perguntas “sim” ou “não” e é necessário apenas uma resposta afirmativa para considerar o paciente como “não-aderente”, o que pode provocar no paciente uma resposta negativa em comparação a classificação do MMAS-8 (alta, média e baixa adesão). Outro fator considerado para escolha foi a ausência no BAASIS de questões relacionadas ao comportamento “deixar de tomar a medicação quando sente que a doença está controlada”. Isto porque em alguns estudos, foi detectado que pacientes tendem a ser mais aderentes no primeiro e no segundo ano após o diagnóstico, provavelmente pela diminuição dos sintomas e as RAM tornarem-se mais evidentes que a doença em si (GEISSLER et al, 2017).

Para avaliar as RAM e suas consequências na adesão, foi incluído no formulário uma terceira parte com questões sobre as reações mais comuns.

De acordo com um estudo de coorte realizado na Etiópia por Mulu Fentie et al (2019), identificou-se que a principal razão para não adesão ao tratamento eram os eventos adversos relacionados ao Imatinibe, a medicamentos que foram de 68,8%. Sendo que a principal queixa cerca de 68% eram relacionados aos efeitos gastrointestinais. O estudo também mostra que os pacientes que não vivenciaram nenhuma RAM tiveram seis vezes mais chances de aderirem ao tratamento.

Conforme citado anteriormente, Moulin et al (2017) demonstraram que a ação do Farmacêutico Clínico através do acompanhamento farmacológico melhorou a aderência e reduziu os efeitos adversos. Durante os quatro meses de acompanhamento os pesquisadores reduziram o número de não aderentes de oito para zero, utilizando a Escala de Adesão Terapêutica Morisky de 4 itens. Ainda, o número de pacientes que se queixavam de RAM reduziu de 35% para 7%.

Embora a duração dos estudos e a quantidade de indivíduos avaliados terem sido relativamente pequenas, os resultados são promissores. Ademais, se faz necessário um estudo mais apurado em relação a quantidade de pessoas e acompanhamento por períodos mais longos.

Em contra partida, um estudo abrangendo 63 países e 2546 paciente realizado por constatou que não é o fato de o paciente experimentar as RAM que influencia na aderência, mas sim o quão bem o manejo destas é realizado pela equipe multiprofissional (GEISLER et al., 2017).

Diante destes resultados obtidos encontramos indícios de que a melhor maneira de promover adesão ao tratamento é contornar os eventos adversos ou até mesmo se possível evitar possíveis eventos adversos futuros para promover melhor adesão. Sendo estas as razões pelas quais inserimos no formulário questões sobre as principais RAM descritas para o Mesilato de Imatinibe, a intensidade e o tempo que o paciente as experimenta e se sente necessidade de tratamento. Assim, esperamos identificar e contornar os principais efeitos indesejáveis relacionados a medicação, para promover maior segurança, adesão e aumentar a qualidade de vida dos pacientes.

Apesar da estratégia escolhida para avaliar e melhorar a adesão e reduzir as RAM dos pacientes ser o formulário, Geissler et al (2017) verificaram que um fator importante que afeta a aderência e pode ser influenciado por profissionais de saúde são as informações ao paciente sobre a LMC. Neste estudo, pacientes que se sentiam mais bem informados sobre a doença eram significativamente mais aderentes. Deste modo, foram inseridas em nosso formulário duas questões para avaliar o conhecimento da doença/tratamento por parte do paciente e assim, com participação da equipe multiprofissional, planejar estratégias complementares. Ainda com estas informações, espera-se integrar de forma mais ativa o paciente no tratamento dando ênfase a informação e não somente na instrução que este deve seguir.

Durante a elaboração do formulário não foi possível antecipar todas as situações ou RAM que os pacientes pudessem relatar. Posto isto, o verso do formulário foi utilizado para o campo “Evolução Farmacêutica” onde podem ser anotados por exemplo: dados subjetivos, dados objetivos, a avaliação e planejamento específico para o paciente avaliado.

A proposta da construção do modelo de formulário para aplicação em pacientes com LMC tem com objetivo de melhorar a resposta ao tratamento com Mesilato de Imatinibe e qualidade de vida. Sendo assim, até o momento, não há intenção de incorporação dos resultados dessa atividade em um projeto de pesquisa. Portanto, não foi produzido Termos de Esclarecimento e consentimento ou qualquer outro documento para atender a Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016 do Ministério da Saúde. Resolução esta que dispõe sobre pesquisas cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis (BRASIL, 2016). Todavia, foi colocado no verso do formulário um texto a ser assinado pelo paciente ou seu representante informando que este está ciente que os dados fornecidos serão utilizados para Acompanhamento Farmacoterapêutico do tratamento da Leucemia Mielóide Crônica.

Anexo I – Formulário de acompanhamento farmacêutico em pacientes adultos com LMC.

Formulário de acompanhamento de pacientes adultos com leucemia em uso de Imatinibe

Formulário de acompanhamento farmacêutico em pacientes adultos com LMC					Data: __/__/__
Dados pessoais					
Nome:				Idade:	
Estado Civil:		Escolaridade:		Sexo:	
End.:		Bairro:		Cidade/UF:	
Telefone(s):	()	()	e-mail:		
Avaliação Farmacoterapêutica					
Idade do diagnóstico:		Quando iniciou o tratamento:		Fase da Doença:	
Mesilato de Imatinibe	Dosagem:		Posologia:		Horário:
Possui outras doenças diagnosticadas?		() NÃO () SIM, quais?:			
Doença	Início do tratamento	Medicamentos		Dosagem	Posologia
Adesão ao tratamento					
1) Você às vezes esquece de tomar os seus remédios para LMC?					() N () S
2) Nas duas últimas semanas, houve algum dia em que você não tomou seus remédios para LMC?					() N () S
3) Você já parou de tomar seus remédios ou diminuiu a dose sem avisar seu médico porque se sentia pior quando os tomava?					() N () S
4) Quando você viaja ou sai de casa, às vezes esquece de levar seus medicamentos?					() N () S
5) Você tomou seus medicamentos ontem?					() N () S
6) Quando sente que sua doença está controlada, você às vezes para de tomar seus medicamentos?					() N () S
7) Você já se sentiu incomodado por seguir corretamente o seu tratamento?					() N () S
8) Com que frequência você tem dificuldades para se lembrar de tomar todos os seus remédios?					() Nunca () Quase Nunca () Às Vezes () Frequentemente () Sempre

Formulário de acompanhamento de pacientes adultos com leucemia
em uso de Imatinibe

Acompanhamento farmacêutico das Relações Adversas à Medicamento						
Você apresenta alguns desses sinais/sintomas?	Não	Muito Pouco	Pouco	Muito	Quanto tempo?	Necessita de tratamento?
Fadiga?						()N ()S
Fraqueza?						()N ()S
Dor muscular?						()N ()S
Manchas ou erupções na pele?						()N ()S
Insônia?						()N ()S
Sudorese Noturna?						()N ()S
Retenção Hídrica e Edema?						()N ()S
Dor Abdominal?						()N ()S
Sangramento?						()N ()S
Náusea/Vômito?						()N ()S
Cefaléia?						()N ()S
Visão Turva?						()N ()S
Dispnéia?						()N ()S
Tontura?						()N ()S
Outros:						()N ()S
Avaliação do conhecimento do paciente sobre a doença/tratamento						
Você entende a sua doença e a sua condição atual?						()N ()S
Você entende o seu tratamento e a importância dele?						()N ()S

[illegible]

[illegible]

CONCLUSÃO

Sabe-se que diversos fatores servem como barreiras para não adesão ao tratamento farmacológico, como por exemplo: eventos adversos, rotina diária da medicação, sentir-se bem sem tratamento, informação inadequada sobre o medicamento. Entretanto, em específico na Leucemia Mielóide Crônica, a não adesão ao tratamento com Mesilato de Imatinibe pode resultar em potencial risco de vida, uma vez que o desfecho desta doença é bem conhecido e documentado. Portanto, torna-se fundamental o acompanhamento frequente pelo farmacêutico clínico para identificar precocemente fatores que possam contribuir de forma negativa, facilitando o planejamento de intervenções a fim de promover uma melhor adesão e consequentemente atingir as metas terapêuticas.

Para este fim, uma estratégia viável e de baixo custo é a implementação de um formulário de acompanhamento a ser aplicado pelo farmacêutico na hora da dispensação. Desta forma, a documentação padronizada da assistência prestada servirá não só para otimizar a farmacoterapia, mas como também ampliar a segurança do paciente, contribuindo no desenvolvimento de ações voltadas na evolução do paciente, tornando mais eficaz a comunicação entre as equipes multiprofissionais e auxiliando na implementação de melhorias contínuas com o intuito de maximizar a qualidade na assistência prestada aos pacientes.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, Kristin R. et al. Medication adherence among adults prescribed imatinib, dasatinib, or nilotinib for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, v. 21, n. 1, p. 19-25, 2015.

BAGNYUKOVA, Tetyana V. et al. Chemotherapy and signaling: How can targeted therapies supercharge cytotoxic agents?. *Cancer biology & therapy*, v. 10, n. 9, p. 839-853, 2010.

BORTOLHEIRO, Teresa C; CHIATTONE, Carlos S. Leucemia mielóide crônica: história natural e classificação. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 30, p. 3-7, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2016/res0510_07_04_2016.html. Acessado em: 23 de maio de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Portaria nº 1.219, de 4 de novembro de 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1219_04_11_2013.html. Acessado em: 23 de maio de 2020.

BRAY, Freddie et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

BRECCIA, Massimo et al. Adherence and future discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in

chronic phase chronic myeloid leukemia. A patient-based survey on 1133 patients. *Leukemia research*, v. 39, n. 10, p. 1055-1059, 2015.

CALADO, Deysiane Santos; TAVARES, Diego de Hollanda Cavalcanti; BEZERRA, Grasiela Costa. O papel da atenção farmacêutica na redução das reações adversas associados ao tratamento de pacientes oncológicos. *Revista Brasileira de Educação e Saúde*, v. 9, n. 3, p. 94-99, 2019.

CHABNER BA, ROBERTS TG Jr. Timeline: chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer*, v. 5, p. 65-72, 2005.

DI FELICE, Enza et al. The impact of introducing tyrosine kinase inhibitors on chronic myeloid leukemia survival: a population-based study. *BMC cancer*, v. 18, n. 1, p. 1069, 2018.

DREWS, Jürgen. Case histories, magic bullets and the state of drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 5, n. 8, p. 635-640, 2006.

FLIS, Sylwia; CHOJNACKI, Tomasz. Chronic myelogenous leukemia, a still unsolved problem: pitfalls and new therapeutic possibilities. *Drug design, development and therapy*, v. 13, p. 825, 2019.

GEISLER, Jan et al. Factors influencing adherence in CML and ways to improvement: Results of a patient-driven survey of 2546 patients in 63 countries. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, v. 143, n. 7, p. 1167-1176, 2017.

HEFNER J, CSEF EJ, KUNZMANN V. Fear of progression in outpatients with chronic myeloid leukemia on oral tyrosine kinase inhibitors. In: *Oncology Nursing Forum*. Oncology Nursing Society, 2016. p. 190.

HOSOYA, Kazuhisa et al. Failure mode and effects analysis of medication adherence in patients with chronic myeloid leukemia. *International journal of clinical oncology*, v. 20, n. 6, p. 1203-1210, 2015.

Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer, 5. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-incidencia-d-e-cancer-no-brasil-2018.pdf>. Acesso em: 08 out. 2019.

JULIUSSON, G.; HOUGH, R. Leukemia. Prog Tumor Res 2016; 43: 87-100. Google Scholar| Crossref| Medline.

KEKÄLE, Meri et al. Impact of tailored patient education on adherence of patients with chronic myeloid leukaemia to tyrosine kinase inhibitors: a randomized multicentre intervention study. Journal of advanced nursing, v. 72, n. 9, p. 2196-2206, 2016.

LATREMOUILLE-VIAU, Dominick et al. Health care resource utilization and costs in patients with chronic myeloid leukemia with better adherence to tyrosine kinase inhibitors and increased molecular monitoring frequency. Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy, v. 23, n. 2, p. 214-224, 2017.

LIU, Tao; PENG, Xing-Chun; LI, Bin. The Metabolic Profiles in Hematological Malignancies. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion, p. 1-10, 2019.

MOULIN, Silmara Mendes Martins et al. The role of clinical pharmacists in treatment adherence: fast impact in suppression of chronic myeloid leukemia development and symptoms. Supportive Care in Cancer, v. 25, n. 3, p. 951-955, 2017.

MULU FENTIE, Atalay et al. Prevalence and determinants of non-adherence to Imatinib in the first 3-months treatment among newly diagnosed Ethiopian's with chronic myeloid leukemia. PloS one, v. 14, n. 3, p. e0213557, 2019.

MULUNEH, Benyam et al. Patient perspectives on the barriers associated with medication adherence to oral chemotherapy. Journal of Oncology Pharmacy Practice, v. 24, n. 2, p. 98-109, 2018.

Novartis Biociências S.A. Bula do medicamento Glivec®. Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/1821.pdf>. Acessado em: 20 de agosto de 2020.

RYCHTER, Anna et al. Treatment adherence in chronic myeloid leukaemia patients receiving tyrosine kinase inhibitors. *Medical Oncology*, v. 34, n. 6, p. 104, 2017.

SACHDEVA, Ashwani et al. Association of leukemia and mitochondrial diseases—A review. *Journal of family medicine and primary care*, v. 8, n. 10, p. 3120, 2019.

SAUSSELE, Susanne et al. Defining therapy goals for major molecular remission in chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV. *Leukemia*, v. 32, n. 5, p. 1222-1228, 2018.

SIEGEL, Rebecca L.; MILLER, Kimberly D.; JEMAL, Ahmedin. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 69, n. 1, p. 7-34, 2019.

SOUZA, Jessica de O. et al. Adherence to TKI in CML patients: more than reports. *Supportive Care in Cancer*, v. 26, n. 2, p. 325-326, 2018.

TAN, Bee Kim et al. Efficacy of a medication management service in improving adherence to tyrosine kinase inhibitors and clinical outcomes of patients with chronic myeloid leukaemia: a randomised controlled trial. *Supportive Care in Cancer*, p. 1-11, 2019.

THAVAMANI B. Samuel; MATHEW, Molly; DHANABAL, S. P. Anticancer activity of cissampelos pareira against dalton's lymphoma ascites bearing mice. *Pharmacognosy magazine*, v. 10, n. 39, p. 200, 2014.

TRIVEDI, Digisha et al. Adherence and persistence among chronic myeloid leukemia patients during second-line tyrosine kinase inhibitor treatment. *Journal of Managed Care Pharmacy*, v. 20, n. 10, p. 1006-1015, 2014.

TSAL, Yu-Fen et al. Side effects and medication adherence of tyrosine kinase inhibitors for patients with chronic myeloid leukemia in Taiwan. *Medicine*, v. 97, n. 26, 2018.

UNNIKRISHNAN, Radhika et al. Comprehensive evaluation of adherence to therapy, its associations, and its implications in patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, v. 16, n. 6, p. 366-371. e3, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization, 2003.

^[1] Farmacêutico. Especialista em Farmácia Clínica e Hospitalar, Senac. Especialista em Oncologia Multiprofissional (HIAE).

^[2] Farmacêutica. Especialista em Farmácia Clínica e Hospitalar, Senac.

^[3] Farmacêutico. Especialista em Farmácia Clínica e Hospitalar, Senac.

^[4] Farmacêutica. Especialista em Farmácia Clínica e Hospitalar, Senac.

^[5] Farmacêutico. Mestre em Ciências Médicas, FMUSP. Especialista em Oncologia Multiprofissional (HSL). Especialista em Farmácia Hospitalar (FOC).

Enviado: Agosto, 2020.

Aprovado: Outubro, 2020.