



Monitorização farmacogenética do imantinibe em pacientes com Leucemia Mieloíde Crônica


Pharmacogenetic monitoring of imantinib use in patients with Chronic Myeloid Leukemia

 DOI: 10.5281/zenodo.8341213

 ARK: 57118/JRG.v6i13.714

Recebido: 21/07/2023 | Aceito: 11/09/2023 | Publicado: 13/09/2023

Juan Gonzalo Bardález Rivera¹


 <https://orcid.org/0000-0003-1737-6947>


 <http://lattes.cnpq.br/0842617615697785>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: jgrivera@bol.com.br

Gleicy Kelly China Quemel²


 <https://orcid.org/0000-0003-1280-560X>


 <http://lattes.cnpq.br/2302584537274923>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: gkcquemel@gmail.com

Gisely France Abrantes³


 <https://orcid.org/0009-0000-9730-1261>

 <http://lattes.cnpq.br/0009992039976320>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: giselyabrantes@yahoo.com.br


Alessandra Cuimar Araújo⁴

 <https://orcid.org/0009-0000-9126-2556>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: Alessandracuimar6@gmail.com


João Laudelino Cardoso Cardoso⁵

 <https://orcid.org/0009-0004-1723-6033>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: joaolaudelino5@gmail.com

Marcelo França Fernandes Campos⁶

 <https://orcid.org/0009-0007-7682-5008>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: francasmrceor@gmail.com



¹ Graduado em Farmácia pelo Centro de Ensino Superior da Amazônia (CESUPA), Docente do Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ. Mestre em Patologia das Doenças Tropicais (UFPA). Doutor em Patologia das Doenças Tropicais (UFPA).

² Graduado(a) em Licenciatura em Ciências com habilitação em Química (UFPA). Docente do Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ. Mestre em Ciências Ambientais (UEPA).

³ Graduado(a) em Farmácia pela Escola Superior da Amazônia (ESAMAZ). Docente do Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ. Mestre em Ciências Farmacêuticas (UFPA).

⁴ Graduanda em Farmácia pelo Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ.

⁵ Graduando em Farmácia pelo Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ.

⁶ Graduando em Farmácia pelo Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ.

Resumo

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa maligna que representa 20% de todas as leucemias. Em 90-95% dos casos, esta neoplasia está associada com a presença do cromossomo Philadelphia. O imatinibe tem sido confirmado como terapia de primeira linha para o tratamento farmacológico para LMC por apresentar respostas duradouras na maior parte dos pacientes, principalmente nos que se encontram em fase crônica da doença; entretanto, alguns pacientes ainda em fase crônica e uma maior proporção em fases mais avançadas da LMC apresentam resistência ou intolerância ao imatinibe, devido a dose terapêutica e ao aparecimento dos efeitos tóxicos. Outro achado esta em relação ao perfil farmacogenético dos pacientes, que faz o tratamento ser personalizado. O presente artigo tem como objetivo geral realizar a revisão integrativa da literatura a respeito do monitoramento farmacogenético de imatinibe em pacientes com Leucemia Mielóide Crônica. Foram encontrados 13 artigos na bases de dados on line, que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa. Conclui-se que, o estudo da farmacogenética do imatinibe tem sido objeto de muitos estudos recentes. Pois, a sua compreensão pode ajudar a personalizar o tratamento farmacológico do mesmo e melhorar a eficácia do fármaco em pacientes com LMC e minimizar o aparecimento de reações adversos e falhas na terapêutica medicamentosa.

Palavras-chaves: Leucemia mieloíde crônica. Imatinibe. Farmacogenética

Abstract

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a malignant myeloproliferative neoplasm that accounts for 20% of all leukemias. In 90-95% of cases, this neoplasm is associated with the presence of the Philadelphia chromosome. Imatinib has been confirmed as a first-line therapy for the pharmacological treatment of CML because it has long-lasting responses in most patients, especially those in the chronic phase of the disease; however, some patients still in the chronic phase and a greater proportion in more advanced phases of CML present resistance or intolerance to imatinib, due to the therapeutic dose and the appearance of toxic effects. Another finding is related to the pharmacogenetic profile of the patients, which makes the treatment personalized. The general objective of this article is to carry out an integrative literature review regarding the pharmacogenetic monitoring of imatinib in patients with Chronic Myeloid Leukemia. Thirteen articles were found in the online databases, which met the inclusion and exclusion criteria of the research. It is concluded that the study of the pharmacogenetics of imatinib has been the subject of many recent studies. Therefore, its understanding can help to personalize the pharmacological treatment of the same and to improve the effectiveness of the drug in patients with CML and to minimize the appearance of adverse reactions and failures in the drug therapy.

Keywords: *Chronic myeloid leukemia. Imatinib. Pharmacogenetics*

1. Introdução

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa maligna que representa 20% de todas as leucemias. Em 90-95% dos casos, esta neoplasia está associada com a presença do cromossomo Philadelphia. Este cromossomo consiste em uma alteração cariotípica estrutural envolvendo a translocação entre os cromossomos 9 e 22, ocasionando a formação do gene híbrido BCR-ABL. A hiperatividade da proteína formada a partir da expressão desse gene híbrido ocasiona a produção de efetores de proliferação celular e de inibidores de apoptose, sendo responsável pela oncogênese inicial da LMC.⁵

O imatinibe tem sido confirmado como terapia de primeira linha para o tratamento farmacológico para LMC por apresentar respostas duradouras na maior parte dos pacientes, principalmente nos que se encontram em fase crônica da doença; entretanto, alguns pacientes ainda em fase crônica e uma maior proporção em fases mais avançadas da LMC apresentam resistência ou intolerância ao imatinibe. A resistência ao imatinibe pode ser desenvolvida por vários mecanismos moleculares, como a super expressão de BCR-ABL, mutações no sítio de ligação BCR-ABL, entre outras; entretanto, os pontos de mutação no BCR-ABL constituem a ocorrência mais comum para a resistência a este fármaco. A utilização do imatinibe com outros cinco fármacos tem sido descrita no sentido de ultrapassar esta dificuldade, porém os resultados descritos na literatura ainda são poucos.¹

É importante salientar que, em relação aos efeitos adversos, tem-se notado associação entre a dose do mesilato de imatinibe e sua tolerância (toxicidade) pelo organismo. As doses mais altas (800 mg/dia) têm mostrado associação com alterações clínicas adversas mais graves do que as doses mais baixas, como de 400 mg/dia e 600 mg/dia. O aumento da dose do medicamento vem sendo associado a uma maior frequência de retenção de fluidos e erupções da pele. A dose limite de toxicidade, 1.000 mg/dia, teve como efeitos mais evidentes edema, erupções de pele e citopenias. O aparecimento de manifestações clínicas adversas devido ao uso do fármaco tem sido relacionado ao fato deste medicamento inibir algumas vias de sinalização, além da via BCL-ABL, como o receptor PDGF e c-kit. Dessa forma, a formação de edema, por exemplo, tem sido associada com a inibição da via do receptor PDGF, que regula a pressão do fluido intersticial por interações entre células do tecido conjuntivo e moléculas da matriz extracelular.³

A Atenção Farmacêutica (AF) consiste em um conjunto de práticas de atividades específicas desenvolvidas pelo farmacêutico no contexto da AF. Essa prática tem como foco central o paciente, a educação em saúde, a orientação farmacêutica e o registro sistemático de atividades a fim de buscar e obter resultados definidos e mensuráveis da resposta satisfatória ao tratamento medicamentoso com o objetivo de aumentar seus efeitos e identificar Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM). Desta forma, a atuação do farmacêutico clínico na oncologia é de grande importância, pois este profissional da área da saúde resolve os problemas relacionados a farmacoterapia, visando atingir com sucesso os objetos terapêuticos desejados, prevenindo o surgimento de novos problemas como por exemplo: reações adversas ou ineficácia medicamentosa.⁷

O presente artigo tem como objetivo geral realizar a revisão integrativa da literatura a respeito do monitoramento farmacogenético de imatinibe em pacientes com Leucemia Mielóide Crônica. Pois, dentro do aspecto farmacogenético existem poucos trabalhos que relatam a questão do perfil genético desses pacientes que é de suma importância para supervisionar a terapia medicamentosa, evitando assim o

aparecimento reações adversas e ou efeitos tóxicos, o que corroboraria a falha na adesão terapêutica.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura (RIL). Segundo o estudo de Botelho, Cunha e Macedo (2011) esse método de pesquisa objetiva desenvolver uma análise sobre o conhecimento já fundamentado através de estudos sobre uma temática. Além disso, permitiu a síntese de diversas pesquisas, gerando novos conhecimentos a partir da análise dos resultados com embasamento científico. As bases de dados que foram utilizadas para a busca de publicações na Pubmed e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS): Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), LA Referência - Rede Federada de Repositórios Institucionais de Publicações Científicas.

Os descritores que foram utilizados para a busca das publicações serão: (Câncer, leucemia mieloide crônica, tratamento farmacológico, Imantinibe, farmacogenética e farmacêutico clínico).

Os descritores selecionados foram indexados de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DECS). O estudo foi realizado no período de janeiro de 2013 até julho de 2023. Os critérios de inclusão para a pesquisa foram: texto completo disponível, teses de doutorado, dissertações de mestrado e trabalhos de conclusão de curso publicada no idioma em português e inglês, e que tenham sido publicadas no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2023, para que se tenha um panorama atual sobre a temática. Foram excluídas as informações que não estejam ou não contemplem os critérios de inclusão.

3. Resultados e Discussão

O levantamento bibliográfico utilizando-se a combinação 1 de descritores (Câncer AND leucemia mieloide crônica AND tratamento farmacológico AND mesilato de imantinibe), aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão, resultou em seis publicações na base de dados LILACS. Com a combinação dois (Mesilato de imantinibe AND farmacogenética AND farmacêutico clínico), aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão, obteve-se sete publicações na base de dados LILACS.

Observou-se repetição de um grande quantitativo de artigos entre as bases de dados. Após exclusão dos artigos repetidos entre as duas combinações, foi realizada a leitura dos resumos dos estudos para selecionar os que se adequam ao tema desta pesquisa, ou seja: estudos que tratem sobre câncer, leucemia mieloide crônica, mesilato de imantinibe e farmacogenética. Esta seleção reduziu o total da amostra para 13 publicações, listadas no Quadro 1. A análise dos artigos selecionados possibilitou a extração de informações pertinentes aos objetivos desta revisão, as quais serão discutidas nos capítulos subsequentes.

Quadro 1 – Amostra final de artigos resultantes do levantamento bibliográfico

Título do estudo	Autores, ano de publicação
O impacto da pandemia da COVID-19 nos exames de rastreamento do câncer no Brasil: um estudo comparativo dos cânceres de mama, próstata e colo de útero.	Oliveira et al, 2022
A alocação de recursos para o tratamento medicamentoso oncológico no Sistema Único de Saúde– SUS.	Anchesi; Da Silva Guerra, 2020
Association of MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms with imatinib response and clinical outcomes in chronic myeloid leukemia	Mirsafian et al, 2020
Acompanhamento Farmacoterapêutico e a Detecção de Reações Adversas a Inibidores de Tirosinoquinase utilizados no Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica	Ribeiro et al, 2020
Leucemia mielóide, aguda e crônica: diagnósticos e possíveis tratamentos.	Santos et al, 2019
Sínteses e propriedades de fármacos inibidores da tirosina quinase BCR-ABL, utilizados no tratamento da leucemia mielóide crônica	Azevedo et al, 2017
Chronic Myeloid Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: An Evolving Paradigm of Molecularly Targeted Therapy.	Ali, 2016
Lymphocytosis after treatment with dasatinib in chronic myeloid leukemia: effects on response and toxicity	Schieffer et al, 2016
Acompanhamento farmacoterapêutico em leucemia mielóide crônica: avaliação das intervenções farmacêuticas	Silva et al, 2016
Pharmacogenetics of tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumor and chronic myeloid leukemia	Ravegnini et al 2016
Adesão ao tratamento dos pacientes com leucemia mielóide crônica em uso de imatinibe.	Faciolli, 2013
Association of CYP1A1 gene polymorphisms with imatinib pharmacokinetics in patients with gastrointestinal stromal tumors.	Zhou et al, 2013
Avaliação da adesão ao mesilato de imatinibe de pacientes com leucemia mielóide crônica.	Oliveira et al, 2013

Fonte: Autores próprios (2023)

CARACTERIZAÇÃO DO CÂNCER, LEUCEMIA MIELOÍDE CRÔNICA E ASPECTOS FARMACOLÓGICOS IMANTINIBE

O câncer é uma denominação que abrange diversas doenças, identificadas por mutações genéticas, caracterizadas por uma proliferação desordenada das células. O prognóstico dos pacientes com câncer é diretamente ligado com o grau de extensão da doença ao diagnóstico – tumores menores e localizados têm melhor prognóstico. O câncer pode evoluir com invasão de órgãos adjacentes ou distantes, quando se torna fatal na maioria dos casos.⁹

Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) relatam que os tipos de câncer mais comuns são: pulmão, mama, colorretal, próstata, pele e estômago. O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e já está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países. A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando no mundo, em parte pelo envelhecimento, pelo crescimento populacional, como também pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico. Verifica-se uma transição dos principais tipos de câncer observados nos países em desenvolvimento, com um declínio dos tipos de câncer associados a infecções e o aumento daqueles associados à melhoria das condições socioeconômicas com a incorporação de hábitos e atitudes associados à urbanização (sedentarismo, alimentação inadequada, entre outros).²

A Leucemia está entre o grupo de doenças malignas e se caracteriza pela proliferação anormal de células hematopoiéticas mielóides ou granulocíticas na

medula óssea. A leucemia é classificada em quatro tipos, agudas e crônicas, que se subdividem em linfoides ou mieloides, dentre elas acusa-se a leucemia mielóide (LM) a mais frequente com cerca de 40% dos diagnósticos. São classificadas de acordo com o tipo celular envolvido e estado de maturidade das células leucêmicas, onde na fase aguda há proliferação de células da linhagem mielóide (mieloblastos), ocorrendo produção insuficiente de células sanguíneas maduras e normais na medula óssea e sangue periférico, conseqüentemente substituindo o tecido normal.¹³

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa, caracterizada pela expansão desenfreada de células-tronco hematopoiéticas pluripotentes. A LMC foi a primeira neoplasia em que uma anormalidade cromossômica única foi identificada e uma associação fisiopatológica foi sugerida. A marca registrada da LMC é uma translocação cromossômica recíproca entre os braços longos dos cromossomos nove e 22, t (9; 22) (q34; q11), criando um 9q+ derivado e um 22q- encurtado. O último, conhecido como o cromossomo Filadélfia (Ph), abriga o gene de fusão da região de cluster de ponto de interrupção-abelson (BCR-ABL), codificando a tirosina quinase BCR-ABL constitutivamente ativa que é nove necessária e suficiente para iniciar a LMC.¹

A fase crônica (FC) é caracterizada por hiperplasia medular e manutenção da capacidade de maturação das células mielóides, cujas manifestações no sangue periférico podem ser temporariamente controladas por quimioterapia, com, por exemplo, bussulfano, hidroxiureia e alfa-interferona, mas sem alterar a evolução natural da doença na maioria dos doentes. Sendo uma das poucas neoplasias malignas desencadeadas por um oncogene único (BCR-ABL), a introdução na última década dos medicamentos inibidores de tirosinoquinases (ITQ), como os mesilato de imatinibe, dasatinibe e nilotinibe, permitiu melhor resultado terapêutico, com retardo duradouro na progressão da doença.⁶

O Mesilato de Imatinibe (STI571) foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) em 2001 - é um inibidor competitivo do sítio do ATP na enzima BCR-ABL, bloqueando sua atividade tirosina quinase ao impedir que o substrato seja fosforilado. Este bloqueio previne a transdução de sinais de energia necessários para a proliferação celular e apoptose. Além disso, o imatinibe inibe a proliferação das células de diferentes linhagens da LMC e das células progenitoras hematopoiéticas.³

PAPEL DO FARMACÊUTICO NA MONITORIZAÇÃO FARMACOGENÉTICA DO IMANTINIBE

A farmacogenética do imatinibe tem sido objeto de muitos estudos recentes. Um exemplo é um estudo que investigou a influência dos polimorfismos genéticos no gene ABCG2 na resposta ao imatinibe em pacientes com LMC. Os resultados indicaram que os pacientes com uma determinada variante genética no ABCG2 tiveram uma melhor resposta ao imatinibe.¹¹

Zhou et al (2013) relataram em seu artigo que, a relação entre os polimorfismos genéticos no gene CYP1A1 e a farmacocinética do imatinibe em pacientes com tumores do estroma gastrointestinal, demonstrou que, os pacientes com certas variantes genéticas do CYP1A1 podem ter níveis mais baixos de imatinibe em seu sangue e, portanto, uma menor eficácia do tratamento.¹⁶

No estudo feito por Mirsafian e colaboradores (2020), os autores investigaram a relação entre polimorfismos genéticos no gene MTHFR e a resposta ao imatinibe em pacientes com LMC. Os resultados indicaram que os pacientes com certas variantes genéticas do MTHFR tiveram uma menor resposta ao imatinibe e uma menor sobrevida global.

Schieffer et al (2016) mostram em seu trabalho que, farmacogenética do imatinibe é uma área de pesquisa em constante evolução que visa identificar fatores genéticos que possam influenciar a resposta terapêutica do fármaco. A compreensão desses fatores genéticos pode ajudar a personalizar o tratamento com imatinibe e melhorar a eficácia do fármaco em pacientes com LMC e tumores do estroma gastrointestinal.

Oliveira et al (2013) discorreram em sua pesquisa, que a intervenção farmacêutica realizada apresentou resultados positivos na otimização da adesão de pacientes com LMC ao imatinibe. Assim, serão inseridas na rotina da Farmácia Ambulatorial da Instituição palestras ministradas por farmacêuticos aos casos novos de LMC com indicação de terapia com mesilato de imatinibe, a fim de colaborar para obtenção de respostas clínicas, sabidamente relacionadas à adesão medicamentosa.

Para Silva e colaboradores (2016), os autores perceberam que, a importância do monitoramento individual dos pacientes através da prática da atenção farmacêutica, realizando orientações a respeito do tratamento com os inibidores da tirosina quinase, monitorando a farmacoterapia e fornecendo as informações sobre as principais reações adversas, garantindo assim uma boa adesão ao tratamento.

Já Ribeiro et al (2020), demonstraram que, a aplicação de formulários utilizados durante as consultas foi eficiente para detecção das reações adversas, havendo aumento estatisticamente significativo no número e na variedade de reações relatadas ao farmacêutico quando comparadas as registradas pelo médico assistente no prontuário. O estudo demonstrou que o acompanhamento traz benefícios para detecção de reações adversas e contribui, junto a equipe, para o manejo adequado em pacientes, que estão sob tratamento com os inibidores de tirosinoquinase (ITQs).

4. Conclusão

Conclui-se que, o câncer é uma denominação que abrange diversas doenças, identificadas por mutações genéticas, caracterizadas por uma proliferação desordenada das células. O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e já está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países. A Leucemia está entre o grupo de doenças malignas e se caracteriza pela proliferação anormal de células hematopoiéticas mielóides ou granulocíticas na medula óssea. A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa, caracterizada pela expansão desenfreada de células-tronco hematopoiéticas pluripotentes. O Mesilato de Imatinibe (STI571) foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) em 2001 - é um inibidor competitivo do sítio do ATP na enzima BCR-ABL, bloqueando sua atividade tirosina quinase ao impedir que o substrato seja fosforilado. O estudo da farmacogenética do imatinibe tem sido objeto de muitos estudos recentes. Pois, a sua compreensão pode ajudar a personalizar o tratamento farmacológico do mesmo e melhorar a eficácia do fármaco em pacientes com LMC. Outro dado importante é a intervenção farmacêutica realizada, que apresentou resultados positivos na monitorização terapêutica e na adesão do pacientes com LMC. Desta forma, evitando o aparecimento de reações adversas e falhas na terapêutica medicamentosa, que possam agravar o quadro clínico do paciente.

Referências

1. ALI, M.A. "Chronic Myeloid Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: An Evolving Paradigm of Molecularly Targeted Therapy." *Molecular diagnosis & therapy* vol. 20,4: 315-33, 2016.
2. ANCESCHI, N.; DA SILVA GUERRA, L.D. A alocação de recursos para o tratamento medicamentoso oncológico no Sistema Único de Saúde– SUS. *JMPHC*, v. 12, n. spec: 1-2, 2020.
3. AZDEVEDO, L.D.; BASTOS, M.M.; OLIVEIRA, A.P.; BOECHATA, B. Sínteses e propriedades de fármacos inibidores da tirosina quinase BCR-ABL, utilizados no tratamento da leucemia mieloide crônica. *Química Nova*, v. 40: 791-809, 2017.
4. BOTELHO, L.L.R.; CUNHA, C.C.; MACEDO, M.O. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade*, v. 5, n. 11:121- 136, 2011.
5. CALDATO, T. Terapia celular no tratamento da leucemia mieloide crônica. *Revista Saúde UniToledo*, v. 3. n. 2: 50-61, 2019.
6. FACCIOLLI, P.B. "Adesão ao tratamento dos pacientes com leucemia mielóide crônica em uso de imatinibe." Monografia apresentada ao Programa de Aprimoramento Profissional /CRH/SES-SP. (2013): 52-52.
7. LIMA, A.G.; COELHO, J.L.G.; PEREIRA, M.J.A.; SARAIVA, S.E.M.; FEITOSA, R.A.; SANTANA, W.J. A Prática da Farmácia Clínica em Oncologia . *Id on Line Rev.Mult. Psic.* vol.15, n.54, p. 853-860, 2021.
8. MIRSAFIAN, H.; RAZMKHAH, F.; DORGALALEH, A.; AZIZI, E. Association of MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms with imatinib response and clinical outcomes in chronic myeloid leukemia. 2020, p. 3365.
9. OLIVEIRA, I.; MANDEL, M.; HOLTZ, L.; SANTOS, A.; BARBOSA, M.V.; CARLONI, M. CLARK, O.A. O impacto da pandemia da COVID-19 nos exames de rastreamento do câncer no Brasil: um estudo comparativo dos cânceres de mama, próstata e colo de útero. *J. bras. econ. Saúde*. 14, (3), 2022.
10. OLIVEIRA, A.; MUNHOZ, E.C.; MUNHOZ, J.M.N.; CARNEIRO, M.B. Avaliação da adesão ao mesilato de imatinibe de pacientes com Leucemia Mielóide Crônica. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo*. v.4 n.3: 6-12, 2013.
11. RAVEGNINI, G.; SAMMARINI, G.; ANGELINI, S.; HRELIA, P. Pharmacogenetics of tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumor and chronic myeloid leukemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. Jul;12 (7):733-42, 2016.
12. RIBEIRO, A.C.A.; PRATTI, J.E.S.; NOGUEIRA, T.A.; CORDEIRO, B.C. Acompanhamento Farmacoterapêutico e a Detecção de Reações Adversas a Inibidores de Tirosinoquinase utilizados no Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica / *Pharmacotherapeutic Follow-up and Detection of Adverse Reactions to*

Tyrosinokinase Inhibitors used in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. Brazilian Journal of Health Review. 3, (6), 194, 2020.

13. SANTOS, M.M.F.; JESUS, G.P.; FERREIRA, L.P.; FRANÇA, R.F. Leucemia mielóide, aguda e crônica: diagnósticos e possíveis tratamentos. Revista Saúde em foco. n 11: 279-294, 2019.
14. SCHIFFER, C.A.; CORTES, J.E.; HOCHHAUS, A.; SAGLIO, G.; LE COUTRE, P.D.; BACCARANI, M. Lymphocytosis after treatment with dasatinib in chronic myeloid leukemia: effects on response and toxicity. 2016: p. 1398.
15. SILVA, A.V.B.A.; NETO, E.M.R.; JUNIOR, F.J.F.; ARAÚJO, P.M.C.; VIANA, E.DR.N.; FONTELES, M.M.F. Acompanhamento farmacoterapêutico em leucemia mieloide crônica: avaliação das intervenções farmacêuticas. Boletim Informativo Geum. v. 7, n. 1, p. 82-92, 2016.
16. ZHOU, J.; XIE, L.; HE, S.; CHEN W ZHANG, Y.; WU X, Y.X. Association of CYP1A1 gene polymorphisms with imatinib pharmacokinetics in patients with gastrointestinal stromal tumors. 2013, p. 1084.