

HOSPITAL BRUNO BORN
RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE

**ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS E
RESPOSTA CITOGENÉTICA E MOLECULAR EM
PORTADORES DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA
TRATADOS COM MESILATO DE IMATINIBE.**

LARA DA CAS PARCIANELLO

LAJEADO

2021

LARA DA CAS PARCIANELLO

**ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS E
RESPOSTA CITOGENÉTICA E MOLECULAR EM
PORTADORES DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA
TRATADOS COM MESILATO DE IMATINIBE.**

Pesquisa para obtenção do grau de Especialista em
Residência Multiprofissional em Saúde -
Atendimento ao Paciente Oncológico.

Orientador: Ma. Alice Bertotto Poersch

Lajeado

2021

RESUMO

A leucemia mieloide crônica é uma neoplasia mieloproliferativa causada por uma anormalidade citogenética no Cromossoma Philadelphia, que ocorre devido a translocação recíproca entre os cromossomas 9 e 22. Essa translocação gera um novo gene chamado BCR-ABL, o qual origina uma proteína com atividade tirosina quinase aumentada, resultando na oncogênese inicial da doença. A partir deste conhecimento, foi desenvolvido o mesilato de imatinibe, com o objetivo de se obter maior controle da doença, visto que a cura só é possível através do transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico. Esta pesquisa tratou-se de um estudo longitudinal retrospectivo com abordagem quantitativa dos dados que objetiva verificar os principais fatores que influenciaram e/ou contribuíram para o aumento de dose do medicamento mesilato de imatinibe ou substituição do mesmo, por pacientes que realizaram tratamento para leucemia mielóide crônica no período compreendido entre abril de 2011 e abril de 2021. Foram elegíveis 74 portadores de leucemia mielóide crônica em uso de Imatinibe, sendo que desses 71,6% corresponderam o tratamento além da prevalência do sexo masculino 60,38%. De outro modo, dos não respondentes ao IM, prevaleceu o sexo feminino 52,38%. Foi verificado Dasatinibe como o principal medicamento de escolha como TKI de segunda geração. Observou-se que 61,9% dos pacientes apresentaram resistência secundária, sendo desses 64,71% resposta subótima. Através deste estudo, foi possível concluir que os dados obtidos dos portadores de LMC atendidos no HBB estão de acordo com a maioria dos achados da literatura. Além disso, constatamos a importância do acompanhamento da resposta do tratamento, pois a partir dele se verifica a ocorrência da resistência ao MI evitando assim a progressão da doença e desfechos indesejados.

Palavras-chave: Leucemia mielóide crônica. Mesilato de imatinibe. Falha de tratamento.

SUMÁRIO

1. <u>INTRODUÇÃO</u>	4
2. <u>METODOLOGIA</u>	6
3. <u>RESULTADOS E DISCUSSÃO</u>	8
4. <u>CONCLUSÃO</u>	13
<u>REFERÊNCIAS</u>	14

1. INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal, decorrente da translocação recíproca dos cromossomos 9 e 22, também chamado cromossomo Philadelphia (Ph). Esta translocação resulta em um gene híbrido BCR-ABL, que origina uma proteína com atividade tirosina quinase aumentada. O aumento da atividade estimula a proliferação celular e inibe a apoptose, resultando na oncogênese inicial da LMC. A partir dessa descoberta, foi possível desenvolver terapia guiada e métodos de monitoração de doença residual mínima (BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008), (LOPES; ABREU, 2009).

Para tanto, uma dessas terapias guiadas é o medicamento mesilato de imatinibe (MI), utilizado como tratamento de primeira linha em pacientes recém diagnosticados em fase crônica devido suas respostas citogenética e molecular expressivas, baixa toxicidade, controle a longo prazo da doença e melhor tolerabilidade que a alfa-interferona (FUNKE et al. 2008) (BRASIL, 2014). MI é um inibidor potente e específico de quinases relacionadas ao ABL, que atua competindo pelos sítios de ligação da adenosina trifosfato (ATP) com a enzima BCR- ABL, e resulta na inibição da fosforilação das proteínas envolvidas na transdução do sinal inibindo a divisão celular (OLIVEIRA et al. 2013).

Sendo assim, a partir da utilização deste medicamento pode ocorrer resposta hematológica completa; resposta citogenética mínima, menor, parcial e completa; resposta molecular maior e completa (OLIVEIRA et al. 2013), (PAGNANO, 2008). O que se almeja a partir do tratamento com MI é alcançar a Resposta Citogenética Completa (RCC), pois está relacionada à maior sobrevida e menos efeitos adversos à terapia. Além disso, pacientes que apresentaram RCC necessitam manter o monitoramento, com o intuito de detectar precocemente alguma anormalidade cromossômica em clone Ph ou Del 9p, responsável pela resistência ao tratamento deste medicamento (BENDIT, 2008).

Podemos dividir a resistência ao fármaco em resposta sub-ótima e ausência de resposta. A primeira, ocorre quando a avaliação da resposta não é ótima, porém, ainda não é preciso modificar imediatamente a linha terapêutica, é necessário apenas aumento de dose do medicamento (BRASIL, 2014). E a segunda, pode ser classificada em resistência primária, quando o paciente não apresenta resposta

citogenética significativa desde o início do tratamento, e a secundária, quando há perda da resposta adquirida. Os mecanismos de resistência podem ser classificados como dependentes ou não do gene BCR-ABL, sendo o primeiro mais frequente (DIAMOND,2013), (ALVES, 2009).

Além da resistência medicamentosa, outro fator que pode influenciar na substituição do medicamento é a intolerância ao fármaco, ou, sua toxicidade. De acordo com os parâmetros do National Cancer Institute - NCI pode ocorrer neutropenia grau 3-4 e, quando verificado este efeito adverso, deve-se interromper o tratamento até haver aumento da contagem dos neutrófilos (BRASIL, 2014).

No entanto, pacientes que apresentam resistência ou são intolerantes ao medicamento inibidor de tirosino quinase (ITQ) de primeira geração, têm como alternativa realizar a continuidade do tratamento com dasatinibe ou nilotinibe, os chamados inibidores de tirosina quinase (ITQs) de segunda geração. O mecanismo de ação destes medicamentos é de acordo com a inibição competitiva ou não ao ATP. Os inibidores competitivos ATP são divididos em duas subclasses, o inibidor Src-Abl representado pelo dasatinibe e os compostos baseados em 2-fenil-amino-pirimidina como o MI e nilotinibe (LOPES; ABREU, 2009).

Em vista disso, a partir do monitoramento da resposta apresentada pelo paciente frente ao fármaco, podemos identificar os fatores que geram desenvolvimento de resistência, verificar se há intolerância ao medicamento, aumentar a efetividade do tratamento e garantir ao usuário melhor qualidade de vida e controle da doença através do direcionamento correto da terapia além de gerar redução de custos ao sistema de saúde.

1. MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada seguindo um modelo de estudo do tipo longitudinal retrospectivo, tendo como público-alvo usuários portadores de leucemia mieloide crônica que retiraram o medicamento mesilato de imatinibe da Secretaria da Saúde como primeira terapia na Farmácia do Centro de Oncologia do Hospital Bruno Born para o tratamento no período de abril de 2011 a abril de 2021 e posteriormente necessitaram trocar para um inibidor da tirosina quinase de segunda geração. Os dados para a coleta foram obtidos através dos registros do Prontuário Eletrônico do Paciente (PEP).

O projeto foi submetido à avaliação do Centro de Ensino e Pesquisa (CENEPE) do Hospital Bruno Born e, após sua aprovação, foi iniciado. Considerando que o presente projeto não envolve nenhum tipo de intervenção com seres humanos e, tem como objetivo apenas o monitoramento de um serviço e visa obter conhecimento que poderá ser utilizado pelo serviço ao qual se destina, não foi necessário a avaliação por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2012).

Os dados para o cálculo da amostra foram obtidos através do sistema informatizado TASY, por meio de um relatório onde consta todos os pacientes que retiraram mesilato de imatinibe no período definido. Através do relatório foi possível analisar os registros do PEP e acompanhar a evolução do tratamento do usuário descrito através da evolução médica. As variáveis investigadas foram sexo, idade, motivo da troca (resistência primária, resistência secundária ou intoxicação), e o tempo de tratamento com imatinibe antes da troca de medicamento e o ITK escolhido para a substituição do TKI de primeira geração.

A resistência secundária foi classificada em subótima e falha no tratamento conforme a definição de European Leukemia net onde se considera falha de tratamento a ausência de alguma resposta hematológica aos três meses, ausência de resposta hematológica completa ou qualquer resposta citogenética aos seis meses, ausência de resposta citogenética maior aos 12 meses e RCC aos 18 meses, além de perda da RH e RCC e mutações com alto grau de insensibilidade ao MI. Resposta subótima foi definida como falha em atingir resposta hematológica completa aos três meses de tratamento, ausência de resposta citogenética parcial aos seis meses e ausência de RCC aos 12 meses, ausência de resposta molecular maior aos

18 meses, evolução clonal, perda da resposta molecular maior e mutações com baixo grau de insensibilidade ao imatinibe.

Os dados foram coletados e transcritos em documento eletrônico (planilha google), para análise quantitativa e posteriormente expressos como frequência absoluta e relativa. Foi analisada a resposta ao medicamento de acordo com os exames apresentados e verificado qual ITK de segunda geração cada portador utilizou como alternativa da falha de tratamento com o mesilato de imatinibe.

2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nas evoluções médicas constavam os exames laboratoriais do paciente, o medicamento que estava fazendo uso no momento, a conduta que seria realizada a partir dos resultados dos exames hematológicos, citogenético e molecular. Dessa forma, do total de 90 usuários que retiraram este medicamento, foi considerado para o trabalho 74 pacientes, pois, 16 usuários eram portadores de outras doenças. A idade da população estudada variou entre 26 e 79 anos, visto que o COBB não é referência para a oncopediatria.

Além disso, no presente estudo, houve uma prevalência do sexo masculino, com 56,76% (Tabela 1). Esse resultado é semelhante a achados de Alvarenga e colaboradores em que dos pacientes estudados com LMC 61% eram do sexo masculino. Estimativas do INCA podem explicar a maior prevalência do gênero masculino neste estudo, onde a estimativa de novos casos da doença no Brasil é de 10.810 novos casos, sendo 5.920 de homens e estimativas no Rio Grande do Sul corroboram com esses achados, visto que da estimativa de 790 novos casos, 430 são do sexo masculino.

Quanto aos respondentes ao IM, houve prevalência do sexo masculino, com 60,38%, diferentemente dos não respondentes onde houve prevalência do sexo feminino, com 52,38%. Assim como no estudo de Alves em que 53,3% dos resistentes eram do sexo feminino e 52% dos não resistentes eram do sexo masculino.

Pôde-se verificar que 28,4% dos que realizaram tratamento IM eram não respondentes, o que é semelhante a achados de Ferreira, Martino onde 29,73% apresentaram falha ao tratamento de primeira linha. Além disso, houve uma prevalência na utilização do Dasatinibe em relação ao Nilotinibe assim como neste estudo.

Tabela 1

Descrições	IM respondentes	%	IM não respondentes	%
Gênero (n= 74)		71,6		28,4
Masculino	32	60,38	10	47,62
Feminino	21	39,62	11	52,38
Tratados com (n=21)				

Nilotinibe	-	10	47,62
Dasatinibe	-	11	52,38

Através da análise referente a causa da troca do medicamento, pôde-se observar que este estudo possui como limitação o fato de não ter um padrão de substituição do MI, visto que não constava nas evoluções a razão pelo qual se optou por Dasatinibe e Nilotinibe. Sabe-se que estes medicamentos possuem contra-indicação para algumas doenças, o que poderia auxiliar na melhor escolha do tratamento, porém não foi possível correlacionar as comorbidades com a escolha do fármaco.

Sendo assim, pacientes com histórico de asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, doenças autoimunes, sangramento gastrointestinal, em uso de aspirina ou anticoagulantes apresentam contra-indicação ao uso do Dasatinibe e seu uso também está correlacionado à ocorrência de derrame pleural e pericárdico, sangramento e infecções.

Com relação ao Nilotinibe, apesar de seus efeitos adversos não serem tão significativos, pacientes com diabetes mellitus e pancreatite possuem contraindicação ao medicamento, visto que este pode acarretar elevação dos níveis séricos de lipase, bilirrubinas e glicose. Além disso, prolonga o intervalo QT, pode produzir arritmias ventriculares e foi associado à ocorrência de morte súbita. Portanto, não é aconselhado o uso em doentes com hipocalemia, hipomagnesemia ou síndrome do QT longo. Para iniciar o tratamento devem ser monitorizados os níveis séricos de potássio e magnésio e manter acompanhamento durante o uso do medicamento. É necessário realizar um eletrocardiograma basal sete dias após o início do tratamento, após três meses do uso e sempre que ocorrer modificação da dose (BRASIL, 2014).

Este trabalho não teve como objetivo relacionar a resistência do medicamento à adesão. Porém, é importante atentar para a aderência ao tratamento, assim como interações com outros medicamentos antes de afirmar que o paciente teve resistência ao fármaco. Além disso, atualmente não é utilizada a verificação dos níveis séricos na prática clínica, (Pagnano, Katia) apenas se constata intoxicação através dos exames hematológicos.

Com relação ao motivo da troca, 61,90% desenvolveram resistência secundária ao MI (Tabela 2), desses, 64,71% obtiveram resposta sub-ótima. Estes

dados corroboram com o estudo de Alves, onde 64,3% dos pacientes apresentaram resistência secundária.

As causas de resistência secundária são mais conhecidas que da primária. A causa mais freqüente é a perda de inibição do BCR-ABL, resultante da presença de mutações do ABL, presente em 50%-90% dos casos resistentes, dependendo da sensibilidade do método de detecção utilizado. As mutações podem ocorrer em diversos domínios da quinase, como na alça do fosfato (P-loop), alça de ativação e domínio catalítico e são mais freqüentes na resistência secundária do que primária (57% vs 30%) e também nas fases avançadas (80% na fase blástica vs 14% na fase crônica). A pesquisa de mutações deve ser realizada nos casos com resposta subótima, com falha de tratamento e aumento dos transcritos BCR-ABL, conforme recomendações da LeukemiaNet.

Outros mecanismos conhecidos de resistência secundária incluem a superprodução de BCR-ABL decorrente de amplificação gênica, aparecimento de cromossomos Filadélfia adicionais ou outras anormalidades cromossômicas além do cromossomo Ph1 (evolução clonal).

Os mecanismos de resistência ainda não estão totalmente elucidados e muitas vezes são multifatoriais, tornando complexo o manejo clínico. Mecanismos de resistência que atualmente são passíveis de investigação na prática clínica incluem evolução clonal e mutações do ABL. Esses resultados podem auxiliar na escolha do melhor tratamento.

Tabela 2

Motivo da troca de tto (n=21)	N	%
Intoxicação	2	9,52
Resistência primária	2	9,52
Resistência secundária	13	61,90
Resistência secundária e Intoxicação	4	19,05
Descrição resistência secundária (n=17)		
Falha	6	35,29
Sub-ótima	11	64,71

Neste estudo foi verificado que dos que apresentaram resposta sub-ótima, 54,55% tiveram em qualquer momento perda da RMoM, outras mutações ou outras

anormalidades cromossômicas (Tabela 3). Referente à falha ao tratamento, 33,33% não atingiram RHC em 3 meses e 33,33% não atingiram RCP em 12 meses.

Tabela 3

Definições	N	%
Resposta sub-ótima ao IM (n=11)		
Em 3 meses sem resposta citogenética (Ph+ > 95%) e RH incompleto	-	-
Em 6 meses não atingir RCP (Ph+ > 35%)	-	-
Em 12 meses RCP (Ph+ 1% a 35%)	3	27,27
Em 18 meses menos que RMoM	2	18,18
Em qualquer momento perda da RMoM e outras mutações ou outras anormalidades cromossômicas	6	54,55
Falha ao IM (n=6)		
Em 3 meses não atingir RHC	2	33,33
Em 6 meses sem resposta citogenética (Ph+ > 95%) e RH incompleta	-	-
Em 12 meses – Não atingir RCP (Ph+ > 35%)	2	33,33
Em 18 meses – Não atingir RCC	1	16,67
Em qualquer momento – perder RHC, perder RCC e aparecimento de mutações BCR-ABL	1	16,67

No que diz respeito ao tempo de tratamento com o TKI de 1ª geração, 28,57% portadores de LMC utilizaram por 6 meses ou menos o medicamento, porém isso não significa que ao longo do tempo não necessite manter o acompanhamento dos exames, visto que ao menos um paciente apresentou resistência após 84 meses de tratamento (Tabela 4).

Conforme o manual de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do MS, a substituição do IM deve ocorrer em portadores de LMC em fase crônica de acordo com os seguintes casos:

Doentes em fase crônica que apresentaram resistência ao mesilato de imatinibe, demonstrável por uma das seguintes condições: Ausência de resposta hematológica completa após três meses de tratamento com mesilato de imatinibe; Ausência de qualquer resposta citogenética após 06 meses de tratamento com mesilato de imatinibe; Ausência de resposta citogenética parcial após 12 meses de tratamento com mesilato de imatinibe; Ausência de resposta citogenética completa após 18 meses de tratamento com mesilato de imatinibe; Perda de resposta hematológica ou citogenética com mesilato de imatinibe; Perda de resposta molecular; ou Progressão para fase de transformação durante o tratamento com mesilato de imatinibe

Doentes em fase crônica ou de transformação que apresentaram intolerância ao mesilato de imatinibe, demonstrável por uma das seguintes condições: Toxicidade não hematológica maior do que ou igual ao grau 3, que não responde ao tratamento sintomático ou redução temporária da dose; ou Toxicidade hematológica grau 4, com uma duração superior a 7 dias.

Tabela 4

Tempo de tratamento	Total de pacientes	%
Tempo de tto <= 6m	6	28,57
Tempo de tto > 6m <12m	4	19,05
Tempo de tto > 12m < 24m	3	14,29
Tempo de tto > 24m < 36m	3	14,29
Tempo de tto > 36m < 48m	1	4,76
Tempo de tto > 48m < 60m	0	0
Tempo de tto > 60m < 72m	3	14,29
Tempo de tto > 72m < 84m	0	0
Tempo de tto > 84m	1	4,76

3. CONCLUSÃO

Através deste estudo, foi possível concluir que os dados obtidos dos portadores de LMC atendidos no HBB estão de acordo com a maioria dos achados da literatura. Além disso, constatamos a importância do acompanhamento da resposta do tratamento, pois a partir dele se verifica a ocorrência da resistência ao MI evitando assim a progressão da doença e desfechos indesejados.

A nível de Brasil não há uma análise ampla sobre o tema abordado e este trabalho é uma análise inicial que pode trazer reflexão sobre o tema tanto a nível local quanto para estimular outros centros a realizar análise sobre os seus resultados e iniciar uma discussão acerca das condutas, pois a escolha dos TKIs podem ser mais ou menos apropriada de acordo com cada paciente.

REFERÊNCIAS

ALVARENGA, T.F, et al. Efeitos adversos e resposta citogenética em pacientes com leucemia mieloide crônica tratados com imatinibe. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, vol. 32, n. 2, p. 116-122, 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n2/aop28010.pdf>>. Acesso em: 19 junho 2020

ALVES, R. C. S. Análise de pacientes com leucemia mieloide crônica com resistência primária ou secundária ao mesilato de imatinibe. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, vol.30, n. 3, p. 166-177, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v31n3/aop5309.pdf>> Acesso em: 04 agosto 2020.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **How Do You Know If Treatment for Chronic Myeloid Leukemia Is Working?** Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/treating/is-treatment-working.html>>. Acesso em: 10 novembro 2020.

BENDIT, I. Monitoração molecular da Leucemia Mielóide Crônica na era do imatinibe. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, vol.30, Suppl. 1, p. 20-21, 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v30s1/a06v30s1.pdf>>. Acesso em: 25 junho 2020.

BOLLMANN, P. W.; GIGLIO, A. Leucemia mieloide crônica: passado, presente, futuro. **Revista Einstein**, São Paulo, vol 9, n. 2, p. 236-43, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/eins/v9n2/pt_1679-4508-eins-9-2-0236.pdf>. Acesso em: 20 agosto 2020.

BORTOLHEIRO, C. T.; CHIATTONE, S. C. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 30, Suppl. 1, p. 3-7, 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v30s1/a03v30s1.pdf>>. Acesso em: 20 julho 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia**, Brasília: MS, 2014.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Resolução no 466 de 12 de dezembro de 2012**. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html>.

DELAMAIN, M. T.; CONCHON, M. Os inibidores de tirosino quinase de segunda geração. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, vol. 30, Suppl. 1, p. 37-40, 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v30s1/a10v30s1.pdf>> . Acesso em: 14 agosto 2020.

DIAMOND, J; SILVA. M. G. Mecanismos de Resistência aos Inibidores da Tirosina Cinase BCR-ABL. **Acta Médica Portuguesa - Revista Científica da Ordem dos Médicos**, vol 26, n 4, p. 402-408, jul./aug. 2013. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10362/21638>>. Acesso em: 07 agosto 2020.

FUNKE, M.V. et al. O tratamento da Leucemia Mielóide Crônica com mesilato de imatinibe. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 30, Suppl.1, p. 27-31, 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v30s1/a08v30s1.pdf>>. Acesso em: 20 julho 2020.

HAMERSCHLAK, N. Leukemia: genetics and prognostic factors. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, vol. 84, n. 4, p. S52-57, 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/jped/v84n4s0/v84n4s0a08.pdf>>. Acesso em: 17 junho 2020.

HOCHMAN, B. Desenhos de pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, vol. 20, Suppl. 2, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502005000800002>. Acesso em: 11 setembro 2020.

INCA. **Leucemia mielóide crônica**. Brasília: INCA, 2003. Disponível em: <<https://rbc.inca.gov.br>>. Acesso em: 10 novembro de 2020.

INCA. **Leucemia**. Brasília: INCA, 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/leucemia>>. Acesso em: 10 novembro de 2020.

LOPES, N; ABREU M. T. C. L. Inibidores de tirosino quinase na leucemia mieloide crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, vol. 31, n. 6, p.449-453, dec 2009. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v31n6/aop8909.pdf>>. Acesso em: 08 setembro 2020

OLIVEIRA, A. et al. Avaliação da adesão ao mesilato de imatinibe de pacientes com Leucemia Mielóide Crônica. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo v.4 n.3, p. 6-12, jul./set. 2013. Disponível em: <<http://www.v1.sbrafh.org.br/public/artigos/2013040301000437BR.pdf>>. Acesso em: 17 setembro 2020.

PAGNANO, B. B. Katia. Leucemia Mielóide Crônica – causas de falha do tratamento com mesilato de imatinibe. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, vol.30, Suppl.1, apr. 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v30s1/a07v30s1.pdf>>. Acesso em: 06 junho 2020.

RICCI, V. H. P.; DE MAMAN, M. J. C. (org.). **Guia prático de hematologia**: liga acadêmica de hematologia da região carbonífera. Criciúma, SC: UNESC, 2019. Disponível em: <<http://repositorio.unesc.net/handle/1/7455>>. Acesso em: 14 agosto 2020.

SOUZA, C. A. Leucemia Mielóide Crônica – Novas drogas em desenvolvimento. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, vol. 30, Supl. 1, p. 32-36, 2008. Disponível em: < <https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v30s1/a09v30s1.pdf> >. Acesso em: 03 dezembro 2020.