

Acompanhamento farmacoterapêutico em leucemia mieloide crônica: avaliação das intervenções farmacêuticas

Pharmacotherapeutic accompaniment in chronic myeloid leukemia: evaluation of pharmaceutical intervention

Ana Vlândia Brasileiro de Araujo Silva¹, Edilson Martins Rodrigues Neto^{1,2*}, Francisco Josimar Girão Junior², Priscila Mesquita Chaves Araujo¹, Eugenie Desirée Rabelo Néri Viana¹, Marta Maria de França Fonteles¹

¹Universidade Federal do Ceará
¹Faculdade Católica Rainha do Sertão

*Correspondência:
E-mail: edilsonmrneto@hotmail.com

RESUMO

Objetivos: Acompanhar pacientes em tratamento com inibidores da tirosina quinase, descrevendo os problemas relacionados ao medicamento identificados durante o acompanhamento. Material e Métodos: este trabalho se trata de um estudo descritivo e prospectivo, realizado durante o atendimento farmacêutico aos pacientes do ambulatório de leucemia mieloide crônica do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, no período de setembro 2012 a agosto de 2013. As intervenções farmacêuticas foram classificadas sistematicamente e as análises estatísticas realizadas no programa Epi Info v. 3.5.1. Foram acompanhados, no total, 74 pacientes. Resultados: foram identificados 258 problemas relacionados ao medicamento e em contrapartida foram realizadas 267 intervenções farmacêuticas. Conclusões: pelo exposto percebe-se 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.

Palavras-chave: Atenção Farmacêutica; Toxicologia; Leucemia Mielogênica Crônica BCR-ABL Positiva.

ABSTRACT

Objectives: To monitor patients being treated with tyrosine kinase inhibitors, describing the problems related to drug during the follow-up. Methods: this work is a descriptive and prospective study, conducted during the pharmaceutical care to patients of chronic myeloid leukemia clinic of the Hospital Universitário Walter Cantídio in the Universidade Federal do Ceará, from September 2012 to August 2013. The pharmaceutical interventions were classified systematically and the statistical analyzes were performed using Epi Info v. 3.5.1 program. They were followed a total of 74 patients. Results: we identified 258 problems related to the drug and in return were held 267 pharmaceutical interventions. Conclusions: from the above we can see the importance of individual monitoring of patients through the practice of pharmaceutical care, performing guidelines regarding the treatment with tyrosine kinase inhibitors by monitoring drug therapy and providing information on major adverse reactions, thus ensuring a good adherence to treatment.

Keywords: Pharmaceutical Care; toxicology; Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive.

INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) constitui uma doença clonal maligna que acomete a célula tronco hematopoiética e caracteriza-se por proliferação excessiva da linhagem mieloide. Possui incidência de um a dois casos para cada 100.000 casos e responde a cerca de 15 a 20% de todas as leucemias. A doença é associada a uma mutação genética como consequência de uma translocação recíproca envolvendo os cromossomos 9 e 22, o que acarreta a justaposição dos genes *BCR* (*Breakpoint Cluster Region*) e o oncogene *v-ABL* (*Abelson Leukemia Virus*) resultando em fusão gênica *BCR-ABL* no cromossomo 22 ou cromossomo *Philadelphia* (Ph^+) (BHAMIDIPATI et al., 2013).

O diagnóstico da LMC é estabelecido mediante a avaliação anamnésica, exame físico, hemograma, mielograma, biópsia de medula óssea e teste citogenético para detecção do rearranjo cromossômico (cromossomo Ph^+), sendo realizados em amostras de sangue periférico e/ou medula óssea (SWERDLOW et al, 2008).

Tratamentos iniciais para LMC incluíam uso de agentes quimioterápicos por via oral como a hidroxiuréia e endovenoso como o bussulfano, os quais são capazes de controlar os sintomas da doença, mas não sua progressão. Entretanto, com o estabelecimento, nas últimas duas décadas, do papel da proteína quimérica *BCR/ABL* na fisiopatogênese da doença, a partir de 1990, iniciou-se inúmeros estudos para síntese de moléculas capazes de inibir sua atividade tirosina quinase, através de competição pelo sítio de ligação da adenosina trifosfato (ATP), no domínio quinase *BCR-ABL*. Desses estudos foi desenvolvido o STI571 (mesilato de imatinibe), que apresenta efeito inibidor sobre tirosinas quinases *ABL*, iniciando aqui uma nova classe de agentes terapêuticos conhecidos como fármacos inibidores da tirosina quinase (TKIs) (BHAMIDIPATI et al., 2013).

Esses agentes terapêuticos são disponibilizados na forma farmacêutica oral, sendo de melhor aceitação e utilização mais conveniente para o paciente. São medicamentos novos, de custo elevado, e que podem representar para o paciente um recurso seguro no controle da doença por um período prolongado. Porém, devido à administração em ambiente domiciliar pode acarretar uma maior probabilidade de erros e descontinuidade do tratamento. Uma consequência da descontinuidade do tratamento é a falha terapêutica aos TKI, essa pode estar relacionada com a adesão do paciente ao

tratamento. A intolerância a terapia também pode influenciar a descontinuação do tratamento.

Reações adversas são comumente observadas nesses pacientes, sendo necessário levar em consideração os critérios de segurança e tolerabilidade durante a escolha desses fármacos. Em se tratando dos TKIs, as principais reações adversas são (em ordem de incidência): neutropenia, trombocitopenia, anemia, elevação das enzimas hepáticas, edema, náuseas, dor muscular e esquelética, *rash*, fadiga, diarreia e dores de cabeça. A não adesão tem sido associada a um aumento do consumo de recursos de saúde, incluindo visitas mais frequentes ao serviço de saúde, maiores taxas de hospitalização e maior tempo de internamento, inferindo, também, consequentemente em falha terapêutica (BHAMIDIPATI et al., 2013, PARTRIDGE et al, 2002).

Seguindo o princípio da Assistência Farmacêutica, que envolve o uso racional dos medicamentos tendo como inspiração o método Dáder de Atenção Farmacêutica, o profissional farmacêutico pode contribuir, com os pacientes portadores de LMC em tratamento com TKIs. Essa contribuição pode se dar por meio do acompanhamento farmacoterapêutico, informando sobre as características dos fármacos e provavelmente prevenindo possíveis problemas relacionados com medicamentos (PRM) (BORGES, 2005, MACHUCA, FERNÁNDES & FAUS, 2008).

A colaboração do farmacêutico com a equipe multidisciplinar que assiste o paciente com LMC tratado com TKIs favorece o monitoramento da conduta terapêutica estabelecida. Dentre essas ações destacam-se: identificação da melhor forma e hora para administração dos TKIs e demais medicamentos em uso e orientação adequada deste uso, de modo a contribuir para o aumento da adesão à terapia adotada (STORPIRTIS, RIBEIRO & MARCOLONGO, 2003).

O paciente portador de LMC em tratamento com os TKIs é um paciente fidelizado, que comparece mensalmente para avaliação clínica, seguida da retirada do medicamento para mais um período de tratamento. Nessa oportunidade, junto com a dispensação do medicamento, o farmacêutico pode oferecer um serviço de assistência que poderá influenciar favoravelmente a evolução do tratamento (HEPLER & STRAND, 1990, ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2002).

O acompanhamento farmacoterapêutico pode contribuir muito positivamente no curso do tratamento. É fundamental a boa comunicação do farmacêutico com o médico assistente, sua

compreensão da conduta terapêutica, a frequência das consultas e dos exames de monitoramento. O contato, tanto com o paciente quanto com o médico assistente, possibilita ao farmacêutico um conhecimento clínico - acrescentado ao conhecimento teórico a respeito da patologia, fisiologia, tratamento da doença, assim como da farmacologia dos medicamentos - contribuindo para o desenvolvimento dessa atividade (MOREIRA & BOECHAT, 2009).

Por outro lado, os pacientes se sentem amparados quanto às informações relacionadas à ação dos fármacos, seus efeitos adversos, às interações medicamentosas e ao desenvolvimento do tratamento, podendo contribuir significativamente para o seu sucesso. Muitos pacientes relutam em aderir a um tratamento, porque não foram esclarecidos devidamente, assim, em torno do tratamento como os TKIs e principalmente da LMC, ainda resistem muitos mitos que só serão quebrados com um acompanhamento completo (MOREIRA & BOECHAT, 2009).

De fato, avaliar a segurança dos medicamentos exige não só um controle e um seguimento estrito dos pacientes para detectar prematuramente reações adversas, mas também detectar e avaliar possíveis interações medicamentosas, o cumprimento do tratamento e os erros de medicação (VALLS et al., 2000).

O uso de medicamentos em larga escala pode apresentar situações adversas que são classificadas como Problemas Relacionados ao Medicamento (PRM) (GONZÁLES & GALÁN, 1999). No trabalho de Strand e colaboradores (STRAND et al., 1997), estabeleceu-se uma definição e uma classificação sistemática para PRM que direcionou a atividade assistencial do farmacêutico. A partir de então este profissional teria como um de seus objetivos buscar a possível relação entre a queixa ou problema de saúde do paciente e o medicamento. Além de detectá-los auxiliaria na resolução destes problemas (MACHUCA, FERNÁNDEZ & FAUS, 2008). Neste sentido, foram realizados estudos que sugerem que a atenção farmacêutica pode contribuir para redução da morbi-mortalidade e melhorar a qualidade de vida da população, sendo um meio de detecção precoce dos PRMs (GONZÁLES & GALÁN, 1999).

O desenvolvimento desse trabalho partiu da necessidade de estabelecer uma logística de dispensação eficiente e sistemática, bem como promover um programa de atenção farmacêutica aos pacientes portadores de LMC. O tratamento com TKIs é realizado ambulatorialmente e os efeitos adversos podem diminuir a adesão dos pacientes comprometendo os resultados.

Adicionalmente, o alto custo do tratamento exige o acompanhamento e supervisão do uso para evitar desperdícios e avaliar a efetividade do tratamento. O presente estudo propõe o acompanhamento dos pacientes em tratamento com TKIs, buscando orientar e educar os pacientes, instituindo uma corresponsabilidade farmacêutico-paciente na realização do tratamento medicamentoso. Acredita-se que por meio dessas ações consiga-se prevenir ou resolver problemas relacionados com ao uso de TKIs, além de descrever os tipos de PRM identificados durante o acompanhamento e o perfil farmacoepidemiológico dos pacientes atendidos no serviço.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo e prospectivo, realizado durante o atendimento farmacêutico aos pacientes do ambulatório de LMC do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWC/UFC), no período de setembro 2012 a agosto de 2013.

As Intervenções Farmacêuticas foram classificadas de acordo com Sabater (SABATER et al., 2005). Por sua vez, os resultados negativos relacionados a medicamentos (RNM) seguiram o Terceiro Consenso de Granada (DÁDER, HERNÁNDEZ & CASTRO, 2007). Os medicamentos utilizados pelos pacientes atendidos no serviço foram classificados conforme a Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

A coleta de dados foi proveniente da ficha de acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes atendidos no serviço de hematologia, sendo também consultado o prontuário do paciente. Foram selecionados todos aqueles que receberam atendimento durante o período do estudo.

Foi realizada a tabulação das observações de cada variável, juntamente com a apresentação das estatísticas descritivas das variáveis do tipo quantitativa. Para a análise dos dados foi utilizado o programa Epi Info v. 3.5.1. Com relação aos aspectos éticos, o estudo foi projetado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos norteados pela Resolução do Conselho Nacional de Saúde 466/2012 e aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal do Ceará sob o parecer 040.04.11.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Foram acompanhados no total 74 (100%) pacientes, destes (n=43;59,4%) usavam imatinibe

e eram predominantemente do sexo masculino (n=47; 64,51%), de faixa etária 31-50 anos (n=24; 32,4%) e 54,05% pacientes eram provenientes de outras localidades (tabela 1). A mediana da idade dos pacientes da amostra foi de 50 anos.

TABELA 1. Características epidemiológicas dos pacientes atendidos no serviço de Atenção Farmacêutica para pacientes com LMC, de acordo com o TKI utilizado no período de Setembro 2012 a Agosto de 2013, Fortaleza – Ceará.

VARIAVEIS	IMATINIBE		DASATINIBE		NILOTINIBE	
	N	%	N	%	N	%
SEXO						
Masculino	30	40,5	11	14,8	06	8,2
Feminino	13	17,5	08	10,8	06	8,2
IDADE						
20 - 30 anos	5	6,6	2	2,7	1	1,3
31 - 50 anos	13	17,5	8	10,9	3	4,2
51 - 60 anos	15	20,2	2	2,7	3	4,2
> 60 anos	10	13,5	7	9,4	5	6,6
ORIGEM						
Fortaleza	20	27,3	04	5,8	09	12,5
Outro	23	31,4	14	18,5	03	4,5

Na análise do perfil farmacoterapêutico dos medicamentos utilizados pelos pacientes (Tabela 2), houve uma prevalência de medicamentos que possuem ação no aparelho digestivo e metabolismo (A) (n=34; 46,5%), seguido pelos medicamentos pertencentes ao grupo do sistema cardiovascular (C) (n=13; 17,8%) e os medicamentos que do grupo sistema nervoso central (B) (n=9;12%).

TABELA 2. Medicamentos utilizados pelos pacientes atendidos pelo serviço de atenção farmacêutica para pacientes com LMC, segundo o TKI utilizado no período entre Setembro 2012 a Agosto de 2013, Fortaleza – Ceará.

GRUPOS ANATÔMICOS PRINCIPAIS DO SISTEMA ATC	CÓDIGO ATC	N	(%)
Aparelho digestivo e metabolismo	A	35	(47,3)
Sangue e órgãos Hematopoiéticos	B	05	(6,8)
Sistema cardiovascular	C	13	(17,6)
Sistema geniturinário e hormônios sexuais	G	04	(5,3)
Hormônios de uso sistêmico, excluindo hormônios sexuais	H	03	(4,1)
Anti-infectantes gerais para uso sistêmico	J	03	(4,1)
Antineoplásicos e agentes moduladores do sistema imunológico	L	02	(2,7)
Sistema nervoso central	N	09	(12,1)
	TOTAL	74	(100)

Além do seguimento farmacoterapêutico, foram analisados os prontuários dos pacientes estudados para se obter o histórico de outras doenças, a frequência de administração de cada medicamento, duração e eventuais ocorrências registradas, como não adesão ao tratamento, forma de administração diferente da prescrita e comportamento do paciente diante do tratamento. Estas e outras observações permitiram elaborar o quadro de problemas relacionados aos medicamentos com base na lista dos PRMs caracterizados no fórum de atenção farmacêutica (2006), presentes no período do estudo realizado (Tabela 3).

TABELA 3. Problemas Relacionados aos TKIs, identificados pelo Serviço de Atenção Farmacêutica para pacientes com LMC entre o período de Setembro 2012 a Agosto de 2013, Fortaleza – Ceará.

PRM	imatinibe n-%	dasatinibe n-%	nilotinibe n-%
Administração errônea do medicamento	02-1,70	01-1,5	04-5,63
Acesso ao tratamento	04-3,40	10-14,30	05-7,04
Conservação Inadequada	01-0,90	02-2,80	0-0
Dose, pauta ou duração inadequada	07-5,30	10-14,30	09-12,68
Desvio de Qualidade	05-4,20	0-0	0-0
Falha Terapêutica	03-2,50	0-0	01-1,48
Não Adesão	10-8,50	10-14,3	15-21,13
Necessidade	17-14,50	02-2,80	08-11,27
Reações Adversas	68-58,10	35-50	29-40,84
Total	117-100	70-100	71-100

Legenda: PRM, Problemas relacionados aos medicamentos.

Foram identificadas 258 PRM, sendo 45,3% (n=117) em pacientes que usam imatinibe, 27,1 % (n=70) que usam dasatinibe e 27,5% (n=71) que usam nilotinibe. A partir das identificações dos PRMs, podem-se relacionar os RNMs presentes ou que irão se manifestar com a continuidade da farmacoterapia atual. De acordo com Classificação dos Resultados Negativos associado ao Medicamento, foram listados e agrupados os RNMs do referido estudo, identificando-os quanto à necessidade, efetividade e segurança, e determinando quando se trata de um evento quantitativo ou não quantitativo, segundo o Terceiro Consenso de Granada (Tabela 3).

Ao todo, foram relacionados 237 RNMs. Os RNM (Tabela 4- vide final do artigo) mais registrados foram de insegurança não quantitativa, sendo 62,3% (n=68) pacientes que usam imatinibe, 27,8 % (n=35) que usam dasatinibe e 26,1% (n=29) que usam nilotinibe. Avariou-se suspeitas de RAM

pelo uso dos TKIs (reações hematológicas e não hematológicas) (Tabela 4- Vide final do artigo).

Visando a resolução, melhoria ou prevenção dos RNMs, foram propostas 267 intervenções, classificadas em intervenções farmacêuticas (IF) ao paciente (96,2%; n=257). Com relação aos outros profissionais contatados: serviço de psicologia (0,74%; n=2), serviço de farmácia (1,4%; n=4) e equipe médica (3,74%; n=10). Destas intervenções 1,4%;(n=40) não foram aceitas.

De acordo com a classificação realizada por Sabater (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). As principais intervenções (Tabela 5) foram na educação do paciente sobre o tratamento (n=245; 96,2%,) comparado aos grupos de intervenções, destacando-se dentro desta classificação as intervenções realizadas nas orientações sobre o tratamento (73,7; n=197); intervenção na estratégia farmacológica, sendo com 3,7% (n=10) a solicitação do início de um medicamento necessário.

TABELA 6. Intervenções Farmacêuticas (n=54) realizadas pelo serviço de Atenção Farmacêutica para pacientes com LMC no período de Abril – outubro/2011, Fortaleza – Ceará.

INTERVENÇÕES FARMACEUTICAS	N (%)
Orientação sobre tratamento farmacoterapêutico	197(73,78)
Solicitação de medicamento necessário	10 (3,75)
Adequação do horário de administração	19 (7,11)
Acesso do paciente ao tratamento farmacológico	04 (1,5)
Orientação sobre a maneira adequada de administração do medicamento prescrito	29(10,86)
Encaminhamento para psicologia	02 (0,75)
Atendimento através de telefone	05 (1,88)
Encaminhamento médico	01 (0,37)
Total	267(100)

TABELA 7. Classificação segundo Sabater et al (2005) e Farré et al (2000) das Intervenções Farmacêuticas realizadas pelo Serviço de Atenção Farmacêutica para pacientes com LMC no período de Abril – Outubro/2011, Fortaleza – Ceará.

Intervir sobre a estratégia farmacológica	N	%
Inserir um medicamento	10	3,8
Retirar um medicamento	0	0
Substituir um medicamento	0	0
Total	10	3,8

Intervir sobre a estratégia farmacológica	N	%
Forma de uso e administração do medicamento	19	7,1
Aumentar a adesão ao tratamento	41	15,3
Educar sobre medidas não farmacológicas	197	73,8
Total	267	100

Observou-se um quantitativo de pacientes com má adesão ao tratamento n=10; 8,5% (imatinibe), n=10;14,2% (dasatinibe); n=15;21,1% (nilotinibe). Foram no total 280 consultas farmacêuticas, uma média, em torno de 4 consultas por paciente, assim, a cada encontro com o farmacêutico era reforçado a importância da adesão ao tratamento.

A LMC atinge ambos os sexos com idade média de 40 a 50 anos, com 10% dos casos em indivíduos com menos de 20 anos; dados semelhantes ao encontrados no presente trabalho (ALVARENGA, CARVALHO & LUCENAS, 2010, MORALES, CÁRDENAS & VALENCIA, 2010). Já foi descrito na literatura que a LMC é mais comum após os 50 anos, e em geral manifestando-se com um acentuado aumento dos leucócitos e às vezes de plaquetas. Geralmente o paciente tem poucos sintomas; um deles pode ser desconforto abdominal, por esplenomegalia. Estudos relatam que a proporção de indivíduos do sexo masculino e feminino é de 1,4:1, corroborando novamente com os esses achados (MORALES, CÁRDENAS & VALENCIA, 2010).

Os pacientes oncológicos são particularmente suscetíveis utilização de polifarmácia para tratamento de suporte e comorbidades, entretanto não se observou consumo elevado de medicamentos. Isso denota a preocupação dos prescritores em não prescrever medicamentos de suporte e a conscientização dos pacientes em relação a automedicação, evitando o risco de possíveis interações medicamentosas, já

que o tratamento é bastante complexo e há poucos relatos na literatura em relação medicamentos que atuam na mesma via de metabolização dos TKIs e que estão sujeitos a interações farmacocinéticas quando usados concomitantemente (RIEHELMMANN et al., 2007).

Vários tratamentos oncológicos, inclusive para LMC, vem sendo disponibilizado para administração oral, sem perder sua eficácia desde que o paciente cumpra adequadamente a terapia. Entretanto, a necessidade de acompanhamento pela equipe de assistência quanto à informação ao paciente sobre tratamento, reações adversas, procedimentos adequados em caso de suspensão do tratamento são de extrema importância para adequada terapêutica (BOPA, 2015).

Uma dificuldade encontrada em tratamento de doenças crônicas é com relação à adesão ao tratamento proposto. Em uma revisão sistemática publicada, demonstrou que a adesão é um problema complexo, quando não atinge níveis mínimos aceitáveis para o tratamento adequado (MCDONALD, GARG & HAYNES, 2002).

Dentre as justificativas da baixa adesão, os pacientes citam a dificuldade de engolir as cápsulas, em abrir o pote, desejar evitar os efeitos adversos ou de esquecer a dose diária e dificuldade financeira para aquisição do medicamento. Além disso, muitas vezes faltam às consultas e não retornam para pegar o restante do tratamento quando disponibilizado pelo sistema de saúde. Esses dados são semelhantes à de um estudo que avaliou os fatores da não adesão ao tratamento em pacientes oncológicos (STOKES et al., 2002).

Dados publicados sugerem que a adoção precoce do esquema terapêutico com TKI's se mostra bastante benéfica a fim de impedir a progressão da LMC de modo efetivo, além disso, o uso tardio, fases avançadas ou situação de baixa adesão do paciente leva a resistência rápida a farmacoterapia (AQUINO, GONÇALVES & SILVA).

Um total de 258 PRMs foram detectados no presente estudo, isso demonstra a necessidade que estes pacientes tenham um atendimento específico com orientações adequadas. Focando sempre a adesão, como importante fator para o sucesso da resposta ao tratamento.

Durante o acompanhamento, além da orientação sobre o tratamento instituído abordando sempre a dose e os horários de administração dos medicamentos, foram identificados RNM que são os resultados na saúde do paciente não adequados ao objetivo da farmacoterapia e associados ao uso de medicamentos, esses RNM foram identificados

através da existência de um ou mais PRM.

Os RNM (Tabela 5- vide final do artigo) mais registrados foram relacionados a insegurança não quantitativa, n=68; 62,3% (imatinibe), n=35; 53% (dasatinibe), n=29; 46,7% (nilotinibe), estes relacionados ao surgimento de reações adversas ao tratamento com os TKIs. Tem-se notado associação entre a dose do TKI e sua tolerância (toxicidade) pelo organismo. As doses mais altas têm demonstrado associação com alterações clínicas adversas mais graves do que as doses mais baixas (BONAL, 2004).

Os dados citados corroboram com os da literatura que descrevem o dasatinibe como fármaco eficaz na LMC não responsiva ao imatinibe e com um melhor perfil de reações adversas, sendo as mais comuns as reações hematológicas dose-dependente. O nilotinibe como fármaco mais novo apresenta sua indicação em pacientes resistentes a terapia com os outros fármacos e numa fase crônica e acelerada (LOPES & ABREU, 2009).

Entretanto, tem-se notado que o aumento da dose do medicamento se deve ao avanço natural do curso da doença para a fase acelerada, o que requer uma intervenção mais intensa. Num estudo que se acompanhou por 5 anos usuários de TKI, questionou se as reações adversas, principalmente as hematológicas, observadas seriam de fato causadas unicamente pelos TKIs ou se a progressão da doença interferiria nos tipos de manifestações clínicas observadas nas altas dosagens (DRUKER et al., 2006).

Uma das reações adversas mais prevalentes foram as reações hematológicas, com n=12; 17% (imatinibe), n=13; 37,1% (dasatinibe), n=16; 55% (nilotinibe). Segundo a literatura os pacientes apresentam neutropenia, trombocitopenia e raramente anemia (AULT et al., 2004). Além disso, a mielodepressão compromete a resposta hematológica. Dependendo de sua gravidade, deve-se considerar a diminuição da dose ou mesmo a sua interrupção. E por várias vezes, a suspensão do tratamento era uma conduta médica necessária aos pacientes em acompanhamento e que após esse quadro, voltavam ao tratamento com uma dose reduzida na tentativa de manter a resposta hematológica.

Diante da escassez de trabalhos publicados são necessários mais estudos de acompanhamento farmacoterapêutico com portadores de LMC.

CONCLUSÕES:

Com base nos resultados encontrados e de

Intervenções farmacêuticas realizadas no acompanhamento desses pacientes, vê-se a importância do monitoramento individual dos pacientes através da prática da Atenção Farmacêutica. Atividade de orientação a respeito do tratamento com os TKIs, monitoramento da farmacoterapia e fornecimento das informações sobre as principais reações adversas puderam garantir uma boa adesão ao tratamento.

Diante disso, a integração do farmacêutica a equipe multiprofissional é fundamental para favorecer o sucesso terapêutico.

REFERÊNCIAS:

ALVARENGA TF, CARVALHO LO, LUCENAS SB *et al.* Efeitos adversos e resposta citogenética em pacientes com leucemia mielóide crônica tratados com imatinibe. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 2010. 32.(2): 116- 122.

AQUINO SS, GONÇALVES RP & SILVA LB. Acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes com leucemia mielóide crônica em uso de mesilato de imatinibe na Universidade Federal do Ceará. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 2009;31(3):137-142

Ault, P, Kantarjian, H, Welch, MA, Giles, F, Rios, MB, Cortes, J. Interleukin 11 may improve thrombocytopenia associated with imatinib mesylate therapy in chronic myelogenous leukemia. *Leuk Res.* 2004. v.28 n.6.p.613-8.2003 <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2003.11.003>

BHAMIDIPATI PK, KANTARJIAN H, CORTES JA, CORNELISON M, Jabbour E. Management of imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia. **Ther Adv Hematol.** 2013. 4 (2): 103–117- DOI:10.1177/2040620712468289

BONAL J. Evolucion de lá profesion farmacêutica. In: Servicio de Farmacia Hospital de La Santa Creu I Sant Pau. Editor XXXI Curso de Farmacia Clinica. Tomo I Teoria. 1ed.Barcelona. 2004. p.45-53

BOPA. Position statement on safe practice and the pharmaceutical care of patients receiving oral anticancer chemotherapy. British Oncology Pharmacy Association 2004 [cited 2015 Feb 18]; <http://bopa-web.org/Publications/oralchemofinal.htm>

BORGES WMF. Prática farmacêutica no ambiente hospitalar: do planejamento à realização. São

- Paulo: Atheneu. 2005. 245-52.
- DÁDER MJF, HERNÁNDEZ DS, CASTRO MMS. Método Dáder. Guía de seguimiento farmacoterapéutico. 3.ed. Granada: S.C.And. Granada; 2007
- DRUKER BJ, GUILHOT F, O'BRIEN SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med.** 2006. 355(23): 2408-17. DOI: 10.1056/NEJMc063767
- GONZÁLES JAB, GALÁN TA. Detección y resolución de problemas relacionados con los medicamentos en la farmácia comunitária: uma aproximación. **Pharmaceutical Care España.** 1999. 1:113-122.
- HEPLER CD, STRAND LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **Am J Hosp Pharm.** 1990. 47: 533-43
- LOPES NR & ABREU MT. Inibidores de tirosino quinase na leucemia mielóide crônica. **Rev Bras Hematol Hemoter.** 2009. 31(6), 449-53.
- MACHUCA M, FERNÁNDES FL, FAUS MJ. Método Dáder: guia de seguimiento farmacoterapéutico. [acesso em: 2015 jun 02] Disponível em: < <http://www.giaf-ugr.org/dader/descrip.htm#> >.
- MCDONALD HP, GARG AX, HAYNES RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions. **JAMA.** 2002. 288: 2868-79 DOI:10.1001/jama.288.22.2868
- MORALES C, CÁRDENAS VT, VALENCIA JE et al. Leucemia mielóide crônica: diagnóstico y tratamiento. **CES Med.** 2010. 24(1): 97-108.
- MOREIRA RB, BOECHAT L. Proposta de Acompanhamento Farmacoterapéutico em Leucemia Mielóide Crônica: Modelo de Abordagem Metodológica. **Revista Brasileira de Cancerologia.** 2009. 55(4): 375-378
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: proposta. Brasília: OPAS; 2002.
- PARTRIDGE AH, AVORN J, WANG PS, WINER EP. Adherence to Therapy With Oral Antineoplastic Agents. **Journal of the National Cancer Institute.** 2002. 94.
- RIEHELTMANN RP, TANNOCK IF, WANG L et al. Potential Drug Interactions and Duplicate Prescriptions Among Cancer Patients. **J Natl Cancer Inst.** 2007. 99: 592-600.
- SABATER D, FERNANDEZ-LLIMOS F, PARRAS M, FAUS MJ. Tipos de intervenciones farmaceuticas en seguimiento farmacoterapeutico. **Seguimiento Farmacoterapeutico.** 2005. 3(2): 90-97.
- STOKES L, SMITH A, LANGLEY CA, MARRIOT JF, WILSON KA. The extended and reasons for compliance failure with oral treatment regimens in hematology outpatients. **The International Journal of Pharmacy Practice.** 2002. 10: R47
- STORPIRTIS S, RIBEIRO E, MARCOLONGO R. Novas diretrizes para assistência farmacêutica hospitalar: atenção farmacêutica/ farmácia clínica. In: Gomes MJM, Reis AMM. Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Atheneu, 2003. 521-33.
- STRAND LM, MORLEY PC, CIPOLLE RJ, RAMSEY R, LAMSAM GD. Problemas relacionados con el medicamento: su estructura y función. **Pharmaceutical Care España.** 1997. 54(3): 127-298.
- SWERDLOW SH. et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008.
- VALLS LT, GARCIA-PELAEZ M, SANCHEZSL, SOLER GS, ARANDA GA, INDART CI, RAMOS J, SANZ RT, JOSÉ PB, FALGÁS JB. Problemas relacionados com los medicamentos en pacientes que visitan um servicio de urgencias. **Pharmaceutical Care España.** 2000. 2: 177-192,.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION(WHO). Anatomical Therapeutic Chemical (ATC). Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em: 21 jun. 2015

TABELA 4. Principais reações adversas identificadas nos pacientes acompanhados no serviço de Atenção Farmacêutica para pacientes com LMC, segundo o TKI utilizado no período de Setembro 2012 a Agosto de 2013, Fortaleza – Ceará.

DISTÚRBIOS	MANIFESTAÇÕES	IMATINIBE	DASATINIBE	NILOTINIBE
		N-%	N-%	N-%
Hematológicos	Anemia	1-8,34	0-0	1-5,3
	Citopenia	5-41,66	4-30,8	4-23,4
	Neutropenia	0-0	1-7,7	6-40
	Trombocitopenia			
	Trombocitose	3-25	7-53,8	3-20
	Pancitopenia			
	Total	3-25	0-0	0-0
		0-0	1-7,7	2-11,3
		12-100	13-100	15-100
Neurológicos	Cefaleia	3-60	2-100	0-0
	Insonia	2-40	0-0	0-0
	Total	5-100	2-100	
Oculares	Conjuntivite	1-17	0-0	0-0
	Edema periorbitario			
	Turvação visual	4-66	0-0	0-0
	Hiperlacrimação			
	Total	1-17	0-0	0-0
		0-0	1-100	0-0
		6-100	1-100	
Auditivos e Labirínticos	Tontura	0-0	0-0	2-100
Trato gastrointestinal	Diarreia	8-50	3-37,5	1-33,33
	Dor Abd.	0-0	1-12,5	0-0
	Nauseas	5-31,25	2-25	1-33,33
	Vômitos	3-18,75	2-25	1-33,34
	Total	16-100	8-100	3-100
Pele e mucosas	Dermatite	2-22	0-0	1-33,33
	ManchasHiperchromica	3-34	1-20	0-0
	Prurido			
	Petequias			
	Mucosite	1-11	2-40	1-33,33
	Edema Facial	0-0	0-0	0-0
	Edema Palpebral	2-22	1-20	0-0
Total	0-0	1-20	0-0	
		1-11	0-0	1-33,34
		9-100	5-100	3-100
Musculo Esqueletico	Dor óssea	8-57,2	2-66,66	1-50
	Caimbras	5-35,7	0-0	0-0
	Edema em Membros	1-7,1	1-33,34	1-50
	Total			
		14-100	3-100	2-100

Estado Geral	Fraqueza	0-0	0-0	0-0
	Calafrios	0-0	0-0	0-0
	Queimação no estomago	4-100	2-66,66	1-100
	Febre	0-0	1-33,34	0-0
	Total	4-100	3-100	1-100
Alterações Laboratorias	Basofilia	1-33,33	0-0	0-0
	Aumento do LDH	1-33,33	0-0	0-0
	Aumento FA			
	Aumento Amilase	1-33,34	0-0	0-0
	Aumento acido úrico			
	Aumento GGT total	0-0	1-100	0-0
		0-0	0-0	1-50
	0-0	0-0	1-50	
	3-100	1-100	2-100	

TABELA 5: Resultados Negativos Relacionados a Medicamentos (RNM) identificados pelo serviço de atenção farmacêutica para pacientes com LMC, segundo o TKI utilizado no período de Setembro 2012 a Agosto de 2013, Fortaleza – Ceará.

RNM	IMATINIBE	DASATINIBE	NILOTINIBE
	N-%	N-%	N-%
Necessidade			
Problema de saúde não tratado	21-19,27	10-15,15	8-12,90
Efetividade			
Inefetividade quantitativa			
Inefetividade não-quantitativa	10-9,17	14-21,21	14-22,58
	3-2,75	1-1,52	1-1,61
Segurança			
Insegurança quantitativa			
Insegurança não-quantitativa	7-6,42	6-9,09	10-16,13
	68-62,39	35-53,03	29-46,78
Total	109-100	66-100	62-100

