

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Valéria Pereira Goulart

**AVALIAÇÃO DO USO DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE EM
PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA**

Santa Maria, RS
2016

Valéria Pereira Goulart

**AVALIAÇÃO DO USO DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE EM PACIENTES
COM LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Concentração Análises Clínicas e Toxicológicas: Desenvolvimento e Aplicação de Marcadores no Diagnóstico Laboratorial, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências Farmacêuticas**.

Orientador: Prof. Dr. José Edson Paz da Silva
Coorientação: Dr^a Virgínia Maria Cóser

Santa Maria, RS
2016

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Goulart, Valéria Pereira

Avaliação do uso de inibidores de tirosina quinase em pacientes com leucemia mielóide crônica / Valéria Pereira Goulart.- 2016.

95 f.; 30 cm

Orientador: José Edson Paz da Silva

Coorientadora: Virgínia Maria Cóser

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, RS, 2016

1. Leucemia Mieloide Crônica 2. Inibidores Tirosina Quinase 3. Resposta 4. Efetividade I. Silva, José Edson Paz da II. Cóser, Virgínia Maria III. Título.

© 2016

Todos os direitos autorais reservados a Valéria Pereira Goulart. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

E-mail: val_flerc@yahoo.com.br

Valéria Pereira Goulart

**AVALIAÇÃO DO USO DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE EM PACIENTES
COM LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Concentração Análises Clínicas e Toxicológicas: Desenvolvimento e Aplicação de Marcadores no Diagnóstico Laboratorial, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências Farmacêuticas**.

Aprovado em 26 de agosto de 2016:

**José Edson Paz da Silva, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)**

Vigínia Maria Cóser, Dr^a. (UFSM)

Daniele Carvalho de Oliveira, Dr^a. (UFSM)

Marta Maria Medeiros Duarte, Dr^a. (ULBRA)

Santa Maria, RS
2016

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Clarice, Joel, Vilmar e Vera, os bens mais preciosos que Deus me deu. Sou grata pela dedicação, sustento, oportunidade, proteção e amor a mim destinados em todos esses anos. Graças a eles sempre tive exemplo, força e incentivo para partir em busca de meu crescimento pessoal e profissional.

Ao meu noivo André Morsch, pelo apoio nas horas de incerteza, pelo respeito, tolerância, companheirismo e ações que o faz merecedor do meu amor. Obrigada por dividir comigo alegrias e angústias.

Aos meus irmãos Érica, Paula e Valério. Ter um irmão é ter uma infância lembrada em outro coração. Obrigada por existirem em minha vida, com vocês sou mais feliz.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador professor Dr José Edson Paz da Silva pela confiança e oportunidade de realizar mais esta etapa de minha formação.

À minha co-orientadora Dr^a Virgínia Maria Coser, pelas orientações, disponibilidade e tempo dedicados à leitura deste trabalho, contribuindo imensamente para sua conclusão. Obrigada por me receber, ensinar, discutir, construir e criticar construtivamente minha dissertação.

A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas por contribuírem com minha formação;

À Universidade Federal de Santa Maria, pelo ensino gratuito e de qualidade.

Às minhas colegas e amigas do setor de quimioterapia do Hospital Universitário de Santa Maria. Obrigada pelas palavras de apoio, descontração, calma e tranquilidade nos momentos de incerteza. Obrigada pela compreensão e olhar crítico em várias ocasiões.

À Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, pela oportunidade desta realização profissional.

RESUMO

AVALIAÇÃO DO USO DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

AUTORA: Valéria Pereira Goulart
ORIENTADOR: Dr. José Edson Paz da Silva
COORDINADORA: Dr^a Virgínia Maria Cóser

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é resultante da proliferação clonal de uma célula tronco hematopoética representando aproximadamente 15-20% dos casos de leucemia. É caracterizada pela presença do cromossomo *Philadelphia* (*Ph*), que é o resultado da translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22. A consequência molecular desta translocação é a formação de um gene híbrido *BCR-ABL*, que codifica uma proteína quimérica com atividade tirosina quinase intensa e desregulada conferindo assim o fenótipo da doença. Ao longo dos anos, houve vários marcos terapêuticos no tratamento da LMC, desde bussulfan e hidroxiureia até o advento do transplante alogênico de células tronco hematopoéticas (TCTH) e alfa interferon. O mesilato de imatinibe (MI), o primeiro inibidor seletivo da tirosina quinase, foi aprovado pelas autoridades regulatórias em 2001 e, a partir daí, revolucionou o tratamento da LMC, produzindo os melhores efeitos terapêuticos já alcançados, exceto pelo TCTH. Os excelentes resultados clínicos com este medicamento o tornaram o tratamento escolhido para pacientes recém-diagnosticados. Inibidores de tirosina quinase de segunda geração, como o dasatinibe e o nilotinibe, foram desenvolvidos apresentando maior potência com a finalidade de diminuir a chance de resistência à doença e expandir ainda mais as opções terapêuticas. No presente, estes fármacos são os mais específicos e efetivos, pois são capazes de desencadear uma resposta a nível hematológico, citogenético e molecular, permitindo que o paciente tenha uma sobrevida global praticamente igual à da população em geral, além de qualidade de vida. Este estudo de coorte faz uma retrospectiva através da análise de prontuários dos pacientes com LMC em tratamento com Inibidores da Tirosina Quinase no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e que tiveram suas respostas hematológicas, citogenéticas e moleculares monitoradas. Os objetivos foram descrever a epidemiologia da LMC na instituição, sua evolução quanto às respostas hematológicas, citogenéticas e moleculares, sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida livre de eventos (SLE) e efeitos adversos mais frequentes. Foram incluídos 98 pacientes, 88,8% em fase crônica, com idade média de 47,36 anos e 58,2% eram homens. Quanto aos efeitos adversos, os mais frequentes foram cãibra, mialgia e *rash* com 20%, 15% e 14% respectivamente. Doze pacientes tiveram alterações citogenéticas adicionais ao cromossomo *Ph*, destas alterações, e 50% estavam relacionadas com a agudização da doença. A resposta hematológica completa (RHC) foi alcançada por 91,88%, 84% e 58,33% dos pacientes que usaram MI, Dasatinibe e Nilotinibe respectivamente. Resposta molecular foi obtida por 78,55% dos pacientes tratados com MI, 72% com Dasatinibe e 58,7% com Nilotinibe. A probabilidade de SG foi de 95% em 60 meses, enquanto a SLP e SLE, no mesmo período, foi de 85,4% e 69,4% respectivamente. Os pacientes tratados com inibidores da tirosina quinase no HUSM, apresentaram elevada frequência de respostas hematológicas e moleculares, SLP e SG semelhantes às descritas na literatura mundial, justificando o investimento feito pelo SUS na aquisição deste medicamento.

Palavras-chave: Leucemia Mieloide Crônica. Inibidores Tirosina Quinase. Resposta. Efetividade.

ABSTRACT

EVALUATION OF TYROSINE KINASE INHIBITORS FOR USE IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

AUTHOR: VALERIA PEREIRA GOULART
ADVISER: JOSÉ EDSON DA SILVA PAZ
JOINT ADVISER: VIRGINIA MARIA CÓSER

Chronic myeloid leukemia (CML) results from the clonal proliferation of a hematopoietic stem cell representing approximately 15-20% of all cases of leukemia. It is characterized by the presence of the Philadelphia chromosome (*Ph*), which is the result of the reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22. The molecular consequence of translocation is the formation of a hybrid gene, BCR-ABL, encoding a chimeric protein with an intense and dysregulated tyrosine kinase activity, thereby, providing the phenotype of the disease. Over the years, there have been several therapeutic landmarks in the treatment of CML, from busulfan and hydroxyurea until the advent of allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) and alpha-interferon. Imatinib mesylate, the first selective tyrosine kinase inhibitor, has been approved by regulatory authorities in 2001 and since that revolutionized the treatment of CML, producing the best therapeutic effects already achieved, except for the HSCT. The excellent clinical results with this drug turned it into the treatment of choice for newly diagnosed patients. Tyrosine kinase second generation inhibitors, such as nilotinib and dasatinib, have been developed having a higher power in order to decrease the chance of disease resistance and expand treatment further options. Presently these drugs are more specific and effective because they are able to trigger a response to the hematological, cytogenetic and molecular level, allowing the patient to have an overall survival practically equal to the general population as well as a quality of life. This cohort study does a retrospective by analyzing medical records of patients with CML treated with tyrosine kinase inhibitors at the University Hospital of Santa Maria (UHSM), attended by the Unified Health System (UHS), describes the epidemiology of this disease in the institution, its evolution in terms of hematologic responses, cytogenetic and molecular, overall survival (OS), progression-free survival (PFS), event-free survival (EFS) and more frequent adverse effects. 98 patients were included, 88.8% in chronic phase, with a mean age of 47.36 years and 58.2% of them were men. About the adverse effects, the most frequent ones were the cramp, myalgia rash and 20%, 15%, 14% respectively. Twelve patients had additional cytogenetic changes to the *Ph* chromosome, and 50% of these changes were related to worsening of the disease. The HCR was achieved by 91.88%, 84% and 58.33% of patients using imatinib, Dasatinib and Nilotinib respectively. Molecular response was obtained by 78.55% of patients treated with Imatinib, 72% with Dasatinib and 58.7% with Nilotinib. The probability of OS was 95% for 60 months, while PFS and EFS, in the same period, was 85.4% and 69.4% respectively. Patients treated with tyrosine kinase inhibitors in HUSM showed a high frequency of hematological and molecular responses, PFS and OS similar to those described in the world's literature, justifying the investment made by SUS in the purchase of this product.

Key words: Chronic Myeloid Leukemia. Tyrosine Kinase Inhibitors. Response. Effectiveness.

LISTA DE FIGURAS

DISSERTAÇÃO

Figura 1	Representação esquemática da translocação entre os cromossomos 9 e 22 e a formação do cromossomo <i>Philadelphia</i> com o gene quimérico BCR-ABL que codifica a proteína BCR-ABL com atividade tirosina quinase alterada.....	24
Figura 2	O Gene Híbrido BCR-ABL e seus transcritos.....	26
Figura 3	Esquema do mecanismo de ação do Mesilato de Imatinibe.	32
Figura 4	Relação entre os tipos de respostas, o número de células leucêmicas presentes e o número de transcritos BCR-ABL detectados por PCR.....	54

MANUSCRITO

Figura 1	Distribuição da resposta dos pacientes aos inibidores.....	65
Figura 2	Curva de sobrevida global dos pacientes com LMC.....	67
Figura 3	Curva de sobrevida livre de progressão dos pacientes com LMC.....	68
Figura 4	Curva de sobrevida livre de eventos dos pacientes com LMC.....	69

LISTA DE TABELAS

DISSERTAÇÃO

Tabela 1 -	Comparação entre ligação, potência, mutações e alvos moleculares dos novos inibidores de Tirosina Quinase.....	39
Tabela 2 -	Categorias de resposta ao tratamento.....	55
Tabela 3 -	Recomendações de frequência das análises laboratoriais	56

MANUSCRITO

Tabela 1 -	Características dos pacientes.....	63
Tabela 2 -	Alterações cromossômicas adicionais e variantes observadas nos pacientes com LMC tratados com ITK's.....	64
Tabela 3 -	Distribuição de frequência dos efeitos adversos.....	65
Tabela 4 -	Resposta hematológica, citogenética e molecular dos pacientes com LMC aos ITK's.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

+Ph	Cromossomo <i>Philadelphia</i> Extra
ABL	Proto-Oncogene de Abelson
ACA	Alteração Citogenética Adicional
ATP	Adenosina Trifosfato
BCR	<i>Gene Breakpoint Cluster Region</i>
BU	Bussulfano
CAN	Contagem Absoluta de Neutrófilos
CB	Crise Blástica
DECH	Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
DRM	Doença Residual Mínima
EBMT	<i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>
EC	Evolução Clonal
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ELN	<i>European Leukemia Network</i>
FA	Fase Acelerada
FB	Fase Blástica
FC	Fase Crônica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FISH	Hibridização <i>In Situ</i> Por Fluorescência
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HU	Hidroxiuréia
ILD	Infusão de Linfócitos do Doador
IRIS	<i>International Randomized IFN vs STI571</i>
LAP	Fosfatase Alcalina Leucocitária
LDH	Lactato Desidrogenase
LLA	Leucemia Linfocítica Aguda
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
LMC	Leucemia Mielóide Crônica
LSN	Limite Superior Normal
M-bcr	Ponto de Quebra Maior, <i>Major Breakpoint Cluster Region</i>
m-bcr	Ponto de Quebra Menor, <i>Minor Breakpoint Cluster Region</i>
MDR1	Gene de Resistência à Múltiplas Drogas
MO	Medula Óssea
MI	Mesilato de Imatinibe
MRNA	RNA Mensageiro
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCK	Proteína Quinase C
PDGFR	Receptor Do Fator De Crescimento Derivado De Plaquetas
Ph	Cromossomo Philadelphia
Q-RT-PCR	Reação em Cadeia Pela Polimerase Quantitativa em Tempo Real
RCG	Resposta Citogenética
RCGC	Resposta Citogenética Completa
RCGM	Resposta Citogenética Maior
RCGP	Resposta Citogenética Parcial
RHC	Resposta Hematológica Completa
RHP	Resposta Hematológica Parcial

RI	Radiação Ionizante
RM	Resposta Molecular
RMC	Resposta Molecular Completa
RMM	Resposta Molecular Maior
RT-PCR	Reação em Cadeia Pela Polimerase Usando a Enzima Transcriptase Reversa
SCF	Fator Estimulante Das Células Germinativas Pluripotentes, <i>c-kit</i>
SG	Sobrevida Global
SLE	Sobrevida Livre de Eventos
SLP	Sobrevida Livre De Progressão
SP	Sangue Periférico
TCTH	Transplante de Células Tronco Hematopoéticas
TMO	Transplante de Medula Óssea
α -IFN	Alfa-Interferon

SUMÁRIO

	APRESENTAÇÃO	14
1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	17
2.1	OBJETIVO GERAL.....	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3	REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1	DEFINIÇÃO DA LMC.....	18
3.2	HISTÓRICO.....	18
3.3	ETIOLOGIA	20
3.4	EPIDEMIOLOGIA.....	20
3.5	ASPECTOS CLÍNICOS E ACHADOS LABORATORIAIS	21
3.6	DIAGNÓSTICO DA LMC.....	23
3.7	CROMOSSOMO <i>PHILADELPHIA</i>	24
3.8	O PRODUTO DA TRANSLOCAÇÃO: A PROTEÍNA HÍBRIDA ABL-BCR E O ONCOGENE BCR-ABL	25
3.9	VIAS DE SINALIZAÇÃO <i>BCR-ABL</i> E PATOGÊNESE DA LMC.....	26
3.10	TRATAMENTO DA LMC	28
3.10.1	Bussulfano e Hidroxiuréia	28
3.10.2	Alfa-Interferon (α-IFN)	29
3.10.3	Transplante de Medula Óssea	30
3.10.4	Inibidores da Tirosino Quinase	31
3.10.4.1	<i>Mesilato de Imatinibe</i>	31
3.10.4.2	<i>Dasatinibe</i>	34
3.10.4.3	<i>Nilotinibe</i>	36
3.10.4.4	<i>Bosutinibe</i>	37
3.10.4.5	<i>Ponatinibe</i>	38
3.10.5	Novas abordagens terapêuticas na LMC	38
3.11	EFEITOS ADVERSOS E TOXICIDADE DOS ITK'S.....	40
3.11.1	Toxicidade Não Hematológica	40
3.11.2	Toxicidade Hematológica	43
3.12	RESISTÊNCIA AOS INIBIDORES DE TIROSINO-QUINASE	45
3.12.1	Mecanismos de resistência aos inibidores de tirosino quinase	46
3.13	ADESÃO DE TRATAMENTOS POR VIA ORAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS	49
3.14	MONITORIZAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO	51
3.15	DEFINIÇÕES DOS TIPOS DE RESPOSTA.....	54
3.16	DESFECHOS CLÍNICOS DE LONGO PRAZO NA LMC.....	56
4	MANUSCRITO	58
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	81
	REFERÊNCIAS	83

APRESENTAÇÃO

A **INTRODUÇÃO** consiste de uma breve apresentação sobre o assunto investigado e sua relevância. No segmento **REVISÃO DA LITERATURA**, está descrito uma sucinta revisão bibliográfica sobre os temas trabalhados nesta dissertação.

Os resultados que fazem parte desta dissertação estão apresentados sob a forma de artigo, o qual se encontra no item **MANUSCRITO**. As seções Materiais e Métodos, Resultados, Discussão dos Resultados e Referências, encontram-se no manuscrito e representam a íntegra deste estudo.

As **REFERÊNCIAS** remetem somente às citações que aparecem nos itens **INTRODUÇÃO** e **REVISÃO DA LITERATURA** desta dissertação.

1 INTRODUÇÃO

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é considerada uma doença grave resultante da desordem clonal das células precursoras hematopoiéticas, caracterizada pela proliferação excessiva de células da série mielóide e associada a uma alteração citogenética específica conhecida como cromossomo *Philadelphia* (Ph) (MOREIRA; BOECHAT, 2009).

A incidência mundial desta patologia é de 1 a 2 casos por ano para cada grupo de 100 mil habitantes e representa aproximadamente 15 a 20% de todos os casos de leucemia (VARDIMAN et al., 2008; LEITNER; HOCHHAUS; MULLER, 2011). É considerada uma doença trifásica, uma vez que progride da fase crônica, onde a maioria dos casos é diagnosticada, para a fase acelerada, onde a ocorrência de sintomas sistêmicos é mais comum e, finalmente, para a fase blástica, onde a doença comporta-se como uma leucemia aguda. A doença acomete ambos os sexos, com leve predomínio de doentes do sexo masculino. Pode ocorrer praticamente em todas as faixas etárias, porém é predominante entre a quarta e a sexta década de vida, sendo rara em crianças (CAPRA, 2008; PERROTTI et al., 2010).

A LMC, anteriormente tratada com Interferon e/ou transplante de medula óssea (TMO), teve seu tratamento revolucionado no início deste século com a aprovação dos inibidores da enzima Tirosina Quinase (ITK), medicamentos de baixa toxicidade e administrados por via oral, com resultados bastante superiores aos preconizados até então. Atualmente, a classe dos ITK's constitui a principal e a mais efetiva opção terapêutica, pois tem como alvo a Tirosina Quinase, enzima constitutivamente ativa implicada na patogênese da LMC. Embora não sejam capazes de curar a doença, estes agentes são capazes de atingir controles de longo prazo, na grande maioria dos pacientes e, por esse motivo, se tornaram o tratamento inicial de escolha para quase todos os pacientes com diagnóstico recente de LMC (GOLDMAN, 2007; BACCARANI et al., 2009).

O Mesilato de Imatinibe (MI) (Glivec®, Novartis), primeiro representante dos ITK's e comercializado no Brasil a partir de 2001, ainda é o fármaco mais utilizado na terapia da LMC, pois é capaz de desencadear uma resposta a nível hematológico, citogenético e molecular, permitindo que o paciente tenha uma qualidade aceitável de vida. A consequência natural foi a indicação do fármaco como

terapia padrão para a doença (BACCARANI et al., 2006), a aprovação por órgãos reguladores nos principais países do mundo e a necessidade de adequação das previsões orçamentárias, visto que consiste em tratamento de alto custo e devido às características da patologia e do tratamento há a necessidade de uso contínuo por tempo indeterminado. O SUS incorporou o IMi como quimioterápico para as diferentes fases da LMC em outubro de 2001, e a partir de junho de 2008 foi autorizado o uso deste medicamento como opção de primeira linha na terapia da LMC em pacientes sem indicação para transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), ou sem doadores identificados (BRASIL, 2008).

Posteriormente, também foram incorporados o Dasatinibe e o Nilotinibe, ITK's de segunda geração, mais potentes e específicos, para o tratamento de pacientes com intolerância ou resistência ao IMi (BRASIL, 2013). Desde então, tais drogas passaram a ser utilizadas de forma mais regular pelo serviço de Hematologia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) e em todo o país. A partir do desenvolvimento destas novas drogas, múltiplas opções de tratamento para os pacientes com LMC podem ser propostas, podendo, desta forma, individualizar o tratamento de acordo com o que cada paciente necessita.

Este estudo de coorte retrospectivo visa conhecer o perfil epidemiológico e avaliar a evolução dos pacientes com diagnóstico de LMC do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), em tratamento com os ITK's entre março de 2002 e março de 2016. Tal evolução foi observada através das respostas hematológicas, citogenéticas e moleculares, a frequência dos principais efeitos adversos, bem como acompanhar os desfechos a médio e longo prazo com o uso destes medicamentos.

Os ITK's representam importante avanço no tratamento da LMC, sendo atualmente possível obter sobrevida praticamente similar à da população geral. Todavia, é fundamental estar atento a uma série de detalhes que possibilitam esse resultado. O relativo pouco tempo de uso do medicamento no mundo e no país, especialmente no SUS, e a falta de dados sobre a evolução desta patologia na região central do estado motivaram a realização deste trabalho.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste estudo de coorte retrospectivo é conhecer o perfil epidemiológico e a evolução dos pacientes com LMC que iniciaram tratamento com ITK's no HUSM e tiveram suas respostas hematológicas, citogenéticas e moleculares monitoradas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar o perfil epidemiológico da doença no HUSM;
- Analisar e avaliar as respostas hematológicas, citogenéticas e moleculares aos ITK's;
- Identificar as principais manifestações clínicas adversas devido ao uso do ITK's durante o tratamento;
- Avaliar a adesão ao tratamento com os ITK's;
- Analisar e avaliar a sobrevida global (SG), a sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida livre de eventos (SLE);
- Verificar se os resultados justificam o alto investimento feito pelo SUS na aquisição deste medicamento.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DEFINIÇÃO DA LMC

A LMC é uma doença resultante da proliferação clonal maligna de uma célula tronco hematopoética pluripotente que envolve principalmente a linhagem mielóide e também as linhagens eritróide, megacariocítica, monocítica e linfocítica (FIALKOW; PAPAYANNOPOULOU, 1977).

Caracteristicamente, a LMC se apresenta com uma marcante hiperplasia mielóide na medula óssea (MO) e granulocitose no sangue periférico (SP). A doença se caracteriza ainda pela progressão de três fases distintas: (1) fase crônica (FC), na qual ocorre expansão das células mielóides, mas que ainda retém a capacidade de diferenciação; (2) fase acelerada (FA); e por último e mais agressiva, (3) a fase blástica (FB) (CORTES; KANTARJIAN, 2012). A classificação das fases da doença é baseada em achados hematológicos, evolução clonal e presença de doença extramedular. Entre as classificações mais utilizadas estão as da *World Health Organization* (WHO) (SWERDLOW et al., 2008) e a do *M. D. Anderson Cancer Center* (CORTES; KANTARJIAN, 2012).

A grande maioria dos pacientes (85-90%) é diagnosticada durante a fase crônica, ao realizarem exames hematológicos de rotina (PERROTTI et al., 2010; LEITNER; HOCHHAUS; MÜLLER, 2011). Em 95% dos casos há a presença de uma anormalidade genética: o cromossomo *Philadelphia* (Ph), resultante da translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22 (BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008).

3.2 HISTÓRICO

A LMC foi pela primeira vez descrita na Escócia em 1845 por Bennett em um jovem que apresentava fraqueza, enorme aumento do baço e, após 20 meses de doença, evoluiu a óbito por “supuração do sangue”. Quase que de forma concomitante, Virchow na Alemanha descreveu quadro semelhante, chamando, porém de “sangue branco”, ou “*leukämie*”, origem do termo leucemia (GOLDMAN, 2003). Posteriormente, foram descritas as fases da doença, iniciando com a FC, de curso frequentemente assintomático, que em 2 a 5 anos (média) progride

inexoravelmente para a FB, com sobrevida média de 3 a 12 meses (CORTES, 2004).

O primeiro indício importante sobre a patogênese desta doença veio só muito mais tarde, quando, em 1960, técnicas desenvolvidas para estudar células humanas em mitose permitiram a Nowell e Hungerford detectar uma anormalidade cromossomal específica nas células do sangue de 7 pessoas com LMC (NOWELL; HUNGERFORD, 1960) posteriormente chamada de Ph1, a primeira anormalidade cromossômica relacionada a uma neoplasia humana. A denominação Cromossomo *Philadelphia* se deve ao nome da cidade em que foi descoberto e número 1 por que acreditaram que esta seria a primeira de uma série de anormalidades cariotípicas que encontrariam. No entanto, por vários anos, este foi o único marcador que se correlacionara com uma doença neoplásica específica (GEARY, 2000).

Nesta época foi também demonstrado que tal doença era de origem clonal, oriunda de uma única célula progenitora, havendo células normais remanescentes. Na década de 70, com o advento de novas técnicas de análise cromossômica, observou-se que o defeito em questão, o Ph, tratava-se de uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 (BARNETT; EAVES, 2002).

O trabalho pioneiro de Donall Thomas sugeriu que o TMO alogênico consanguíneo poderia se constituir em uma terapêutica curativa (THOMAS et al., 1958). Em 1968, transplantes em que os doadores eram irmãos com tipagem HLA idêntica ao do receptor foram realizados em crianças com imunodeficiência, porém estas não receberam rádio ou quimioterapia prévias, apenas a infusão de medula óssea (BACH et al., 1968; GOOD et al., 1969).

Em março de 1969, o Dr. E. Donnal Thomas e seu grupo realizaram, em Seattle - EUA, o primeiro TMO alogênico bem sucedido, dentro de um modelo que é utilizado até hoje, em um paciente com leucemia que recebeu doses letais de irradiação corporal total, seguido da infusão de medula de seu irmão (THOMAS et al., 1975). Este procedimento, nos pacientes com LMC, foi capaz de conduzir à resposta citogenética completa (RCC) e à resposta molecular completa (RMC) na grande maioria dos pacientes, representando os primeiros casos de cura da doença (DEININGER, 2008).

Nos anos 80, foram identificados os dois genes envolvidos na doença. Em 1983, demonstrou-se que essa translocação justapõe a região BCR, no cromossomo 22, ao gene c-ABL, localizado no cromossomo 9, resultando num gene híbrido, o

BCR-ABL. Em seguida, verificou-se que o produto do oncogene *BCR-ABL* era uma proteína de 210 KD, que apresentava atividade tirosino quinase. Em 1990, evidenciou-se pela primeira vez, em um modelo murino, que a presença do gene híbrido era suficiente para induzir doença mieloproliferativa semelhante à LMC vista em humanos. Isso estabeleceu uma relação causal entre o *BCR-ABL* e a LMC (FUNKE, 2008).

Em 1996, foi publicado pela primeira vez o efeito de um inibidor seletivo das tirosino quinases relacionadas ao ABL no crescimento de células *BCR-ABL* positivas (DRUKER et al., 1996). Era o início de um novo paradigma de tratamento oncológico: a terapia alvo.

Nas últimas décadas o conhecimento sobre a biologia molecular e celular da LMC evoluiu consideravelmente, criando base para que terapias moleculares específicas pudessem ser desenvolvidas (SANTOS, 2007).

3.3 ETIOLOGIA

O mecanismo pelo qual o cromossomo Ph é inicialmente formado e o período de tempo até o surgimento dos sinais da doença é desconhecido. Parece não haver predisposição genética ao desenvolvimento da LMC, pois a incidência em filhos de pais leucêmicos ou entre gêmeos monozigóticos não é significativamente diferente da população em geral, sugerindo que a LMC seja uma desordem adquirida através de mutações somáticas ocorridas ao longo da vida (CORTES, 1996).

A exposição à radiação ionizante pode ser um fator de risco para LMC. Sobreviventes da bomba atômica em Hiroshima e Nagasaki e pacientes que receberam tratamento com irradiação para Espondilite Anquilosante ou para tratar câncer cervical uterino tiveram uma incidência maior de LMC que a população em geral (MOLONEY, 1987). Ainda não há evidências de que a exposição a substâncias químicas ou a presença de algum vírus sejam fatores de risco para o desenvolvimento de LMC (FUNKE, 2005).

3.4 EPIDEMIOLOGIA

A LMC é a doença mieloproliferativa mais frequente, representando 15 a 20% de todos os casos de leucemia (ALVARENGA, 2010) e apresentando uma incidência

mundial de 1 a 1,5 casos por 100.000 pessoas/ano. No Brasil, em 2012, foram registrados 81.001 procedimentos de quimioterapia de LMC no adulto, no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIASUS), apontando para uma prevalência anual de cerca de 10.125 casos desta doença. A LMC pode ocorrer em qualquer fase da vida, porém casuísticas brasileiras indicam que a mediana de idade na apresentação da doença é, no mínimo, dez anos mais baixa que a encontrada na literatura internacional, com idade ao diagnóstico entre 40 e 46 anos, havendo leve predomínio do sexo masculino (BRASIL, 2014).

Em 2002, nos EUA, estimou-se que houve 4.400 novos casos com 2.200 mortes (JEMAL et al., 2002). Comparando-se com os dados de 2005, onde o número estimado de novos casos foi de 4.600 e de apenas 850 mortes observa-se que a sobrevivência dos pacientes tem aumentado, provavelmente refletindo os avanços no tratamento da doença com a introdução dos ITK's (JEMAL et al., 2005; ROHRBACHER; HASFORD, 2009).

3.5 ASPECTOS CLÍNICOS E ACHADOS LABORATORIAIS

O comportamento da LMC é tradicionalmente dividido em fases, baseado na história natural da doença, os quais apresentam peculiaridades clínico-laboratoriais. A FC, onde ocorre a maioria dos diagnósticos e de forma fortuita, é caracterizada pela ausência de sintomas sistêmicos e quando ocorrem, são sintomas inespecíficos, tais como: fadiga, suor, fraqueza, perda de peso e desconforto abdominal esquerdo (FADER et al., 1999).

No hemograma observa-se leucocitose, em geral maior que 25.000/ μ L, e o chamado "desvio escalonado", com todos os estágios de maturação da série granulocítica (promielócitos, metamielócitos, mielócitos, bastões e segmentados), pois nesta fase as células ainda retêm a capacidade de diferenciação e as funções também se encontram normais. A contagem de plaquetas pode estar aumentada ou diminuída e comumente observa-se anemia discreta (QUINTAS-CARDAMA; CORTES, 2006).

Após um período de tempo, que pode variar de três a cinco anos, a LMC evolui da FC para um período de doença mais avançada e de difícil controle, chamado de FA, e desta para a crise blástica (CB). Em algumas situações, pode

ocorrer a evolução da FC diretamente para a CB (BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008).

A FA é uma transição gradual da FC para a FB, tem uma duração de 2 a 15 meses e é caracterizada pelo controle clínico e hematológico progressivamente mais difícil. Cerca de 80% dos pacientes passam por esta fase antes de evoluir à FB. Nesta fase podem surgir febre, dores ósseas, suores noturnos, anemia emagrecimento e trombocitopenia, enquanto a leucocitose e a esplenomegalia se intensificam e surgem novas anormalidades citogenéticas além do cromossomo Ph. Cerca de 20 a 25% dos pacientes morrem devido a complicações da FA (HILL; MEEHAN, 1999).

A FA é diagnosticada na presença de um ou mais dos seguintes fatores: contagem de mieloblastos no sangue periférico (SP) ou na medula óssea (MO) entre 15-29%, a soma >30% de mieloblastos e promielócitos na MO, 20% de basófilos no SP, plaquetopenia persistente ($<100.000/\text{mm}^3$) não relacionada ao tratamento e alterações citogenéticas adicionais ao cromossoma Ph (CORTES et al., 2006). Segundo Santos (2007), a caracterização da fase acelerada é importante, pois auxilia na determinação do prognóstico individual e indica uma necessidade de intervenções terapêuticas diferentes e doses maiores dos medicamentos para evitar o desenvolvimento da CB.

Na FB, o comportamento é semelhante à leucemia aguda, podendo haver dificuldade no diagnóstico diferencial entre FB da LMC ou leucemia aguda “*de novo*”. Nesta fase observa-se mais de 20% de blastos na MO/SP ou agregados de células blásticas na biópsia de medula (CORTES et al., 1996).

O surgimento de numerosos blastos durante a progressão da LMC é devido à gradual perda do potencial de diferenciação das células malignas, que coincide com o surgimento de novas alterações cromossômicas. Dor óssea, sudorese noturna, dor no hipocôndrio esquerdo (decorrente da esplenomegalia ou infartos esplênicos), cloromas (“tumores” formados por aglomerados de células leucêmicas), sangramentos e infecção são os sintomas mais freqüentes nesta fase, que pode apresentar diferenciação linfóide ou mieloide, ambas com prognóstico muito reservado, em média com uma sobrevida de seis meses (ELIASSON et al., 2011). Cerca de 20% a 25% dos pacientes evoluem para a FB sem passar pela FA (KANARJIAN et al., 1993).

3.6 DIAGNÓSTICO DA LMC

Conforme já citado anteriormente, a doença frequentemente é diagnosticada em FC e manifesta-se por sintomas não específicos e bom estado geral do paciente ao exame físico (CORTES et al., 1996). Cerca de 50% dos casos são assintomáticos, sendo diagnosticados ao acaso através de exames de rotina (FADER et al., 1999).

Além da suspeita clínica, o hemograma mostra leucocitose acima de $25.000/\text{mm}^3$, frequentemente excedendo $100.000/\text{mm}^3$ (com aproximadamente 20% de formas mielóides imaturas, porém menos de 15% de blastos no SP e MO. É característico também o aumento de eosinófilos e basófilos e pode ocorrer trombocitose (HILL; MEEHAN, 1999).

O exame da MO é mandatório, de modo a realizar a contagem diferencial das células, colher material para estudo citogenético e imunofenotipagem, especialmente em casos de FB (VARDIMAN et al., 2001).

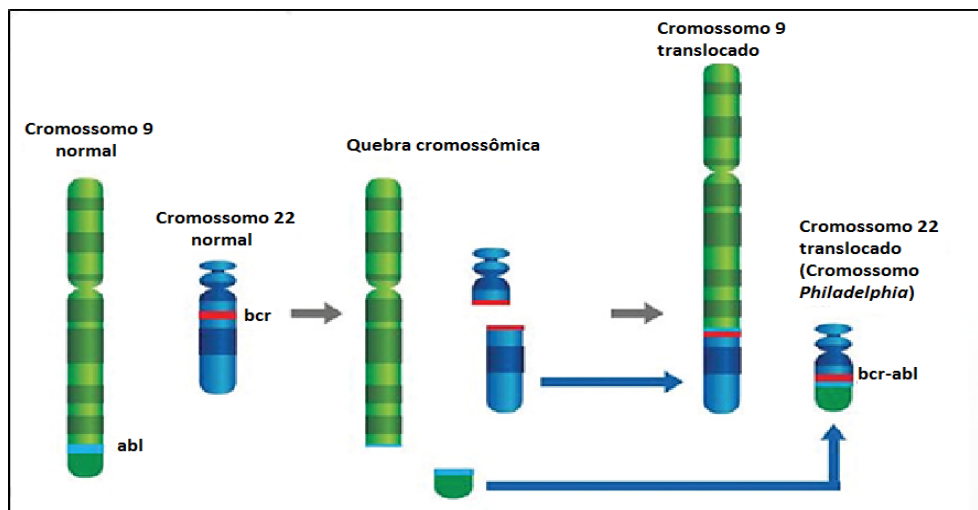
A demonstração da translocação entre o cromossomo 9 e o cromossomo 22 - t(9;22) - que caracteriza o cromossomo Ph, ou do gene de fusão BCR-ABL é fundamental para o diagnóstico (TEFFER, 1998). A citogenética clássica é o exame de escolha por sua abrangência, uma vez que na maioria dos casos identifica a translocação característica t(9;22) além de permitir a observação de anomalias adicionais, algumas de grande importância clínica. Se a coleta de MO não for possível ou a análise cariotípica for prejudicada, a hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) em amostra de SP pode ser a alternativa. A confirmação do diagnóstico também pode ser feita pela detecção dos transcritos b2a2 ou b3a2 do gene *BCR-ABL* através da técnica de PCR qualitativa (reação em cadeia da polimerase) que pode ser realizada em amostra de SP (SINCLAIR et al., 2000).

Idealmente, no diagnóstico deve ser também realizada a quantificação do gene BCR-ABL por RT-PCR (PCR em tempo real), de modo a estabelecer um parâmetro pré-tratamento (FADERL et al., 1999) e também auxiliar no monitoramento da resposta molecular à terapêutica prescrita (HUGUES et al., 2006). O cariótipo é menos sensível que a RT-PCR, mas não se aconselha substituir o cariótipo por este teste, pois a citogenética é essencial para identificar outras anormalidades citogenéticas adicionais que auxiliam no prognóstico e na indicação de progressão da doença (SINCLAIR et al., 2000).

3.7 CROMOSSOMO PHILADELPHIA

O cromossomo Ph (Figura 1), presente em 95% dos pacientes com LMC, é um cromossomo 22 curto, resultante da translocação recíproca, $t(9:22)(q34;q11)$, entre o proto-oncogene c-ABL localizado no braço longo do cromossomo 9 e o gene BCR localizado no braço longo do cromossomo 22. É um marcador da LMC e sua descoberta foi de fundamental importância no entendimento da biologia e patogênese desta doença (FADERL et al., 1999).

Figura 1 – Representação esquemática da translocação entre os cromossomos 9 e 22 e formação do cromossomo Ph com o gene quimérico BCR-ABL que codifica a proteína BCR-ABL com atividade tirosina-quinase alterada



Fonte: Adaptado de: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CML/Patient/page1>.

A descoberta do cromossomo Ph e o seu consistente envolvimento com a LMC constituíram a primeira ocasião em que foi demonstrada a relação entre uma anormalidade citogenética e malignidade (GEARY, 2000).

O Ph é encontrado em células de linhagem mielóide, eritróide, megacariocitária e linfóide B, indicando que a LMC é uma doença da célula tronco hematopoética (SAWYERS, 1999). Entretanto, ele não é encontrado em células de tecido não hematológicos, indicando que este cromossomo é adquirido e não herdado de linhagens celulares (ETEN, 2010).

3.8 O PRODUTO DA TRANSLOCAÇÃO: A PROTEÍNA HÍBRIDA ABL-BCR E O ONCOGENE BCR-ABL

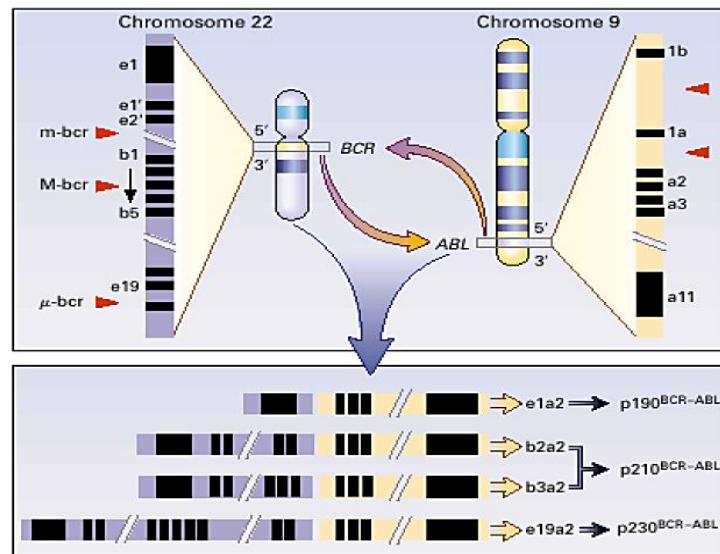
O produto da translocação recíproca no cromossomo 9 derivado, é um gene híbrido que pode gerar uma proteína também híbrida ABL-BCR. Entretanto, a expressão inconsistente desse gene em portadores da LMC associado com dados de sobrevida em pacientes ABL-BCR negativos, sugere que esta proteína não desempenha um papel maior na patogênese da doença (KREIL et al., 2007).

No cromossomo 22, estes pontos estão localizados em três regiões: uma região principal MbcR (*major breakpoint cluster region*), e duas secundárias – a mbcr (*minor breakpoint cluster region*) e a μ bcr (*micro breakpoint cluster region*) (THIJSEN et al., 1999). A maioria dos pacientes com LMC tem pontos de quebra na região MbcR, seja entre os éxons 13 e 14 (b2) ou 14 e 15 (b3). Estes pontos produzem genes de fusão (BCR-ABL) que geram RNA mensageiros b2a2 ou b3a2, ambos originando uma proteína quimérica de 210 kd (Figura 2) (FADER et al., 1999b).

O proto-oncogene ABL normal codifica uma proteína de 145 KD (p145) com atividade tirosina quinase, cuja função está relacionada ao crescimento celular, à indução de apoptose e ao reparo do DNA. Na LMC, a oncoproteína BCR-ABL de 210 KD (p210), possui uma atividade tirosino quinase potencializada e desregulada em comparação ao ABL. Esta atividade desencadeia o potencial leucêmico da p210 que, por si só, é responsável pela diferenciação e a proliferação celular das células malignas (LUGO et al., 1990; DEININGER, et al., 2000). O transcrito p210 também pode ocorrer alguns casos de Leucemia mielóide aguda (LMA) Ph⁺ (LEE et al., 1998).

Na minoria dos pacientes com LMC e nos com Leucemia Linfóide Aguda (LMA) com presença do cromossomo Ph, o ponto de quebra ocorre na região mbcr e origina o transcrito e1a2. A proteína resultante tem 190 kd, possui uma atividade de tirosino-quinase ainda maior que a p210 BCR-ABL e está associada a uma leucemia mais agressiva (THIJSEN et al., 1999; LEE et al., 1998). Em pacientes com LMC, a ocorrência da p190 BCR-ABL, tem sido associada à presença de monocitose (EPSTEIN, 1999).

Figura 2 – O Gene Híbrido BCR-ABL e seus transcritos



Fonte: FADERL, S. et al. The biology of chronic myelogenous leukemia. New England Journal of Medicine, v. 341, n. 3, p. 164-172, 1999 b.

Resumidamente, a figura 2 mostra que os pontos de quebra do gene BCR podem ocorrer em três regiões de diferentes tamanhos que formarão um dos três tipos diferentes de proteínas de fusão BCR-ABL: p190, p210 ou p230 (FADERL et al., 1999b).

3.9 VIAS DE SINALIZAÇÃO *BCR-ABL* E PATOGÊNESE DA LMC

Uma das grandes diferenças entre a proteína normal ABL e a oncoproteína BCR-ABL está em sua localização celular. A proteína ABL é encontrada tanto no núcleo como no citoplasma e pode circular entre estes dois compartimentos, enquanto que a proteína BCR-ABL é exclusivamente citoplasmática. A proteína ABL no núcleo é essencialmente pró-apoptótica. A oncoproteína BCR-ABL, ao contrário, é em grande parte anti-apoptótica e parece ser incapaz de entrar no núcleo. A principal razão de esta proteína anormal ser retida no citoplasma é a sua grande atividade tirosino quinase (GOLDMAN; MELO, 2003).

A atividade tirosino quinase anormal da proteína híbrida BCR-ABL leva à ativação de vias de sinalização intracelulares que promovem:

a) Transformação pelo BCR-ABL: As proteínas BCR e ABL não possuem qualquer propriedade oncogênica intrínseca e não são capazes de transformar

células normais em células malignas (QUINTÁS-CARDAMA; CORTES, 2009). Em contraste, a proteína híbrida ganha habilidade em transformar linhagens celulares, demonstrando que se trata de um oncogene clássico. Todas as formas de BCR-ABL podem transformar linhagens celulares linfoides e mielóides dependentes de citocinas, em linhagens independentes desses mediadores celulares para sobrevivência e proliferação (FADER et al., 1999).

b) Atividade Tirosina Quinase: A atividade tirosino quinase do ABL é absolutamente necessária para a transformação induzida pelo BCR-ABL. Em função disso, essa atividade tornou-se o alvo mais atrativo e racional para o tratamento das leucemias *Philadelphias* positivas (CARROL et al., 1997). A partir deste alvo, os inibidores da tirosina quinase foram desenvolvidos e atualmente são a principal forma de tratamento destas doenças (MAURO et al., 2002).

c) Vias de sinalização: BCR-ABL é uma tirosina quinase ativa e constitutiva e induz fosforilação de um grande número de proteínas celulares nas células hematopoéticas (QUINTÁS-CARDAMA; CORTES, 2009). Como resultado, um grupo diverso de vias de sinalização intracelulares é ativado pelo BCR-ABL, em parte através da indução de complexos proteicos entre tirosina-proteínas fosforiladas e proteínas contendo grupamentos SH2. Algumas destas vias se sobrepõem com sinais induzidos por citocinas hematopoéticas, como a interleucina-3 (QUINTÁS-CARDAMA; CORTES, 2009).

d) Proliferação: O BCR-ABL superexpressa o proto-oncogene RAS, que leva a um estímulo mitótico anormal, desregulando a proliferação celular e reduzindo a adesão celular a matriz estromal da medula óssea (QUINTÁS-CARDAMA; CORTES, 2009; WALZ; SATTLER, 2006).

e) Apoptose: A atividade anti-apoptótica do BCR-ABL é muito pouco conhecida. Este oncogene bloqueia a via de morte celular programada que envolve o citocromo cromossômico e ativação de caspases, com interação de múltiplas outras vias de sinalização (QUINTÁS-CARDAMA; CORTES, 2009).

f) Adesão celular: As células da LMC expressam uma beta integrina variante, que inibe a adesão celular ao estroma da medula óssea, que não é encontrada em células normais. Esta característica seria uma forma de escapar do controle negativo da proliferação celular que o processo de adesão proporciona, em condições normais (DENINGER et al., 2000; WALZ; SATTLER, 2006).

3.10 TRATAMENTO DA LMC

Surgiram vários marcos terapêuticos no tratamento da LMC ao longo dos anos. Desde o uso de irradiação por volta de 1900, o bussulfano (BU) e a hidroxiuréia (HU) entre os anos de 1950 e 1960, o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) e o uso de α -IFN nos anos 1980, até a terapêutica com infusões de linfócitos do doador na recaída pós-transplante nos anos 1990. Em meados de 2001, o lançamento do primeiro representante da classe de ITK, o Mesilato de IM, que foi especialmente projetado contra seu alvo, a proteína BCR-ABL, revolucionou o tratamento da LMC, produzindo os melhores efeitos terapêuticos alcançados até então (LYDON; DRUKER, 2004), com exceção do TCTH. O TCTH continua sendo o tratamento comprovadamente capaz de promover a cura da doença, porém a elevada morbimortalidade desta terapia reduz muito sua indicação terapêutica. No caso do TMO, deve-se avaliar o risco x benefício em cada momento do tratamento, de modo a não o indicar precoce ou tardiamente (RABINOWITZ et al., 2004).

O tratamento da LMC envolve uma estratégia onde deve ser considerada a fase da doença, a idade do paciente, a disponibilidade de um doador compatível e o risco do TMO, além da disponibilidade dos tratamentos, altamente heterogênea em nosso país. Os tratamentos utilizados ao longo dos últimos anos foram a HU, Interferon-alfa \pm Citarabina, o TMO e introduzidos por último à terapêutica desta doença, os ITK's: o Mesilato de IM, o Dasatinibe e o Nilotinibe. O objetivo do tratamento é manter a doença em níveis indetectáveis a nível clínico, hematológico, citogenético e molecular, com qualidade de vida aceitável (ABREU; LOPES, 2009).

3.10.1 Bussulfano e Hidroxiuréia

O BU, uma droga alquilante e a HU, um agente inibidor da biossíntese de DNA, descobertos respectivamente em 1953 e 1972, são quimioterápicos citorreduzores de uso oral e foram, até por volta de 1980, a principal forma de tratamento para pacientes de LMC (HEHLMANN et al., 1993; SAWYERS, 1999). Foi com o uso destes fármacos que pela primeira vez se obteve resposta hematológica completa (RHC) (LEITNER; HOCHHAUS; MÜLLER, 2011).

A HU substituiu o BU e tornou-se a droga de escolha para a terapia inicial por ser melhor tolerada e ser capaz de induzir maiores percentuais de remissão hematológica (75%) quando comparado ao BU (42%). A sobrevida média em FC foi significativamente menor com BU, quando comparado com HU (3,8 e 4,7 anos, respectivamente). No entanto estas drogas raramente induzem remissões citogenéticas e não alteram a história natural da doença representada pela evolução para as FA e FB, sendo, portanto indicadas somente como tratamento de controle até o início das terapias definitivas ou em pacientes com intenção paliativa para os sintomas causados pela leucocitose (HEHLMANN et al., 1994).

Ambas as drogas são associadas a sérios efeitos adversos, os relacionados à HU geralmente são náuseas, efeitos dermatológicos, febre, mal-estar e mielossupressão, manejável com o ajuste de dose (STONE, 2004). O BU causa maiores complicações tais como, mielossupressão grave e fibrose medular, pulmonar, hepática e cardíaca (HEHLMANN et al., 1993).

Atualmente, a HU ainda é o tratamento de escolha até a confirmação do diagnóstico, baseada na demonstração da presença do cromossoma Ph ou do produto do gene BCR-ABL (SUTTORP; MILLOT 2010).

3.10.2 Alfa-Interferon (α -IFN)

O α -IFN foi introduzido na década de 80 e foi o primeiro tratamento que modificou a história natural da LMC, porque foi a primeira droga capaz de induzir maiores e mais prolongadas respostas hematológicas e citogenéticas, bem como prolongar a sobrevida dos pacientes. Sua superioridade tanto como medicamento isolado como quando associado foi comprovada por inúmeros estudos prospectivos randomizados (HEHLMANN et al., 1994; THE ITALIAN COOPERATIVE GROUP, 1994; BROUSTET et al., 1991).

O α -IFN, como qualquer outro interferon, pertence à família das citoquinas, sendo produzido e secretado por células mamíferas em resposta a vários estímulos (GUTTERMAN, 1994). O exato mecanismo de ação do alfa-interferon na LMC é ainda desconhecido. No entanto, sabe-se que ele é capaz de corrigir o defeito de adesão ao estroma encontrado na LMC, resultando num melhor controle das células malignas pelos mecanismos normais de regulação. Além disso, também reduz a mobilidade anormal das células da LMC, aumenta a taxa de apoptose destas

células, regula a expressão de citocinas nas células do estroma da MO e interfere com vários fatores de crescimento através da modulação de seus receptores ou da transdução do sinal por eles induzida (LINDAUER; FISCHER, 2001). A ação antitumoral do interferon está relacionada com sua atividade reguladora negativa da proliferação celular e com sua ação no ciclo celular e indução da apoptose (GUTTERMAN, 1994).

Estudos realizados na década de 80 evidenciaram a possibilidade de negatização do cromossomo Ph com o uso deste e sua correlação com a sobrevida. A associação com citarabina mostrou discreta vantagem, sendo considerado o tratamento padrão em estudos posteriores (HASFORD et al., 1998). A terapia com α -IFN além de apresentar a desvantagem de ser administrado por via subcutânea, também apresenta toxicidade importante mesmo na dose adequada, sendo que febre, mialgias, depressão, impotência sexual, artralgias e perda de peso são os efeitos adversos mais observados, alguns com grande impacto na qualidade de vida, havendo descontinuidade do tratamento por toxicidade em cerca de 27% dos pacientes nos estudos originais (SHEPARD et al., 2001; BACCARANI et al.; 2003).

Praticamente todos os pacientes tratados com α -IFN, incluindo aqueles em completa remissão citogenética, são persistentemente positivos para a presença de transcritos BCR-ABL, ou seja, tem doença residual mínima (DRM). Os níveis de doença residual caem com o tempo em pacientes que mantêm suas respostas citogenéticas ao α -IFN, mas a evidência molecular de doença é raramente eliminada (HOCHHAU et al., 2000; KAEDA; GOLDMAN, 2002).

3.10.3 Transplante de Medula Óssea

O TMO oferece a possibilidade de cura da LMC com a erradicação do clone leucêmico, e não apenas o bloqueio da sua proliferação. Entretanto, apresenta uma mortalidade relacionada ao transplante de 20 a 73%, dependendo de características como a fase da doença, tempo decorrido entre o diagnóstico e o transplante, idade do paciente, além de depender da disponibilidade de doador HLA compatível. A LMC é mais prevalente na quinta e sexta décadas de vida, onde a presença de comorbidades e reduzida tolerância conferem risco elevado à realização de transplante alogênico convencional, na maior parte dos centros limitado aos 55 anos de idade (LEE, 2000). Desta forma, estratégias que consideram o risco do transplante, fatores

prognósticos ao diagnóstico (escores) e a resposta aos tratamentos prévios têm sido utilizadas para definir a necessidade e o melhor momento do transplante (ARANHA, 2008).

Atualmente, com os excelentes resultados obtidos com os ITK's, o TCHP tem sido bastante reservado como terapia e só é indicado naqueles pacientes que apresentaram falha ao tratamento com os inibidores, com presença de mutação, e pacientes com doença progressiva e refratária (PLAVU et al., 2010).

3.10.4 Inibidores da Tirosino Quinase

As tirosina quinases (TKs, do inglês Tyrosine Kinases) são, tal como o nome indica, um grupo de enzimas que transferem um grupo fosfato de uma molécula detentora de grande potencial energético, como a adenosina trifosfato (ATP) para proteínas com resíduos de tirosina (GOTINK; VERHEUL, 2010). Os ITK's, ao contrário dos anticorpos monoclonais que também constituem uma terapêutica-direcionada, são capazes de atravessar a membrana celular e, conseqüentemente são capazes de bloquear diversos mecanismos intracelulares (GOTINK; VERHEUL, 2010).

O seu mecanismo de ação tem como base o bloqueio do local de ligação do ATP das TKs. Com o bloqueio deste local, as TKs não conseguem transferir fosfatos para os resíduos tirosina e conseqüentemente não ocorre transdução do sinal. Por sua vez não ocorre proliferação celular, nem angiogenese (GOTINK; VERHEUL, 2010). Além disso, a inibição da atividade de TKs em células normais é muitas vezes bem tolerada e por isso o doente apresenta uma reduzida probabilidade de apresentar efeitos adversos graves (ARORA; SCHOLAR, 2005).

3.10.4.1 Mesilato de Imatinibe

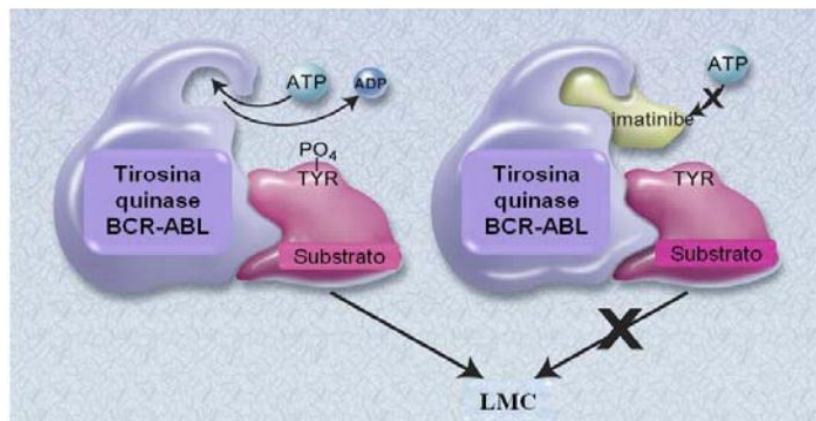
Na década de 90, iniciou-se uma nova etapa no tratamento da LMC, a chamada terapia alvo. Com a compreensão de que a enzima tirosina quinase era crítica para a transcrição do gene BCR-ABL, esforços foram direcionados para o desenvolvimento de inibidores seletivos desta proteína. Um deles, o inibidor da transdução de sinais (*Signal Transduction Inhibitor* - STI 571), também conhecido como Mesilato de Imatinibe (MI) - Glivec®, inibidor seletivo da proteína tirosina

quinase, ATP dependente, cujo mecanismo de ação leva ao bloqueio competitivo do ATP, impedindo a fosforilação do domínio tirosina quinase de ABL (Figura 3) e consequentemente, a sinalização energética para a proliferação celular e inibição da apoptose celular, revertendo, assim, parte importante da patogênese da LMC, com redução da proliferação tumoral e aumento da apoptose (ABREU; LOPES, 2009).

O MI inibe também outras proteínas de sinalização, incluindo o Receptor do Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGFR) e o Receptor do Fator de Células Primordiais (c-kit ou CD 117), mas não inibe outras tirosinas quinases como as da família Src Quinase e a mutação T315I de ABL (JABBOUR et al., 2007).

Os resultados dos experimentos realizados *in vitro*, indicaram uma redução na proliferação e formação de colônias de células BCR-ABL positivas do sangue de pacientes com LMC, mas não tiveram efeito sobre as células normais (DRUKER et al., 1996). Mais tarde ficou provado que o MI induzia somente a morte de células BCR-ABL positivas (DEININGER et al., 1997)

Figura 3 – Esquema do mecanismo de ação do Mesilato de Imatinibe



Fonte: Adaptado de Druker et al., (2008).

Tal tratamento foi inicialmente empregado em pacientes refratários ao Interferon em FA e FB com resultados excelentes (SAWIERS et al., 2002).

O estudo IRIS (*International Study of Interferon and STI571*) randomizou pacientes em fase crônica para receber MI 400 mg ou Interferon 5 milhões UI/m² associado à Citarabina 20 mg/m² por 10 dias/mês, trocando de braço caso houvesse intolerância, perda ou ausência de resposta. Houve 89% de troca de braço ou descontinuidade do tratamento no grupo do Interferon+Citarabina, sendo 25% por

intolerância e apenas 14% no grupo do MI. A resposta hematológica atingiu 95% no grupo do MI contra apenas 55,5% no grupo Interferon+Citarabina ($p < 0,001$). Observou-se aos 12 meses, 85% de resposta citogenética maior no grupo do MI (74% com negativação a nível citogenético) contra 30% de resposta maior no grupo do Interferon. A nível molecular, o percentual de redução logarítmica no número de transcritos do BCR-ABL (maneira de avaliar a remissão molecular por PCR quantitativo) nos pacientes de ambos os grupos que atingiram resposta citogenética completa também foi diferente. Após 12 meses, 57% no grupo do MI e 24% no grupo do Interferon + Citarabina atingiram uma redução maior que 3 logaritmos, evidenciando que o MI atinge significativamente mais e mais rápidas respostas citogenéticas e moleculares, melhora na sobrevida livre de progressão e melhor sobrevida global em primeira linha, o que já foi observado comparando com série histórica (STEPHEN et al., 2003). Atualização do estudo evidenciou que, após 7 anos, a sobrevida global no grupo do MI atingiu 86% com sobrevida livre de progressão de 93% consolidando as excelentes taxas de resposta no longo prazo (HUGHES et al., 2010).

Publicação recente (SACHA, 2014), que reuniu vários estudos de seguimento com MI, evidenciou a manutenção das respostas citogenéticas e moleculares, mesmo após vários anos com a mesma terapia. Hehlmann e colaboradores (2011) demonstraram taxa de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) de até 99% em um seguimento de 3 anos (36 meses) no estudo German Study Group IV. A atualização de oito anos (96 meses) do estudo IRIS mostrou, que entre os pacientes com LMC em FC, 83% atingiram resposta citogenética completa (RCC) e 86%, resposta molecular maior (RMM), 92% tiveram sobrevida livre de progressão para FA e 85% de SG (DEININGER et al., 2009). Após oito anos de seguimento, Marin e colaboradores (2012) também exibiram ótimos resultados em 282 pacientes com LMC-FC tratados com MI, especialmente naqueles com transcritos de BCR-ABL inferiores a 9,84% (Resposta molecular > 1 log) na avaliação molecular de terceiro mês de tratamento, que apresentaram SG de 93,3%.

Em pacientes que falharam ao Interferon, em FA e FB, a melhora da sobrevida com o uso do MI já está demonstrada (KANTARJIAN et al., 2004). Na FA, a dose de 600 mg demonstrou induzir 71% de resposta, com 28% de resposta citogenética maior e 78% de SG em 12 meses. Na FB, as respostas são breves, melhores na transformação linfóide. Estratégias combinando MI e poliquimioterapia

seguidos de TMO são recomendadas caso o paciente apresente condições de tolerar tratamentos mais intensivos (SAWIERS et al., 2002).

Devido aos excelentes resultados obtidos nos ensaios clínicos, o MI foi rapidamente aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e se tornou o tratamento de 1ª linha para pacientes em FA da LMC, nos EUA e Europa. No Brasil, o MI foi aprovado pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) e introduzido no tratamento dos pacientes da rede pública em 2001 para aqueles que se encontravam em FA ou FB da doença. Apesar dos indicativos de superioridade do tratamento, o MI só era coberto pelo Sistema Único de Saúde como medicamento de segunda linha, nos pacientes resistentes ou intolerantes ao Interferon. Finalmente em junho de 2008, o MI passou a ser considerado tratamento de primeira linha e a ter cobertura financeira do SUS, sob a Portaria nº 347 da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS).

3.10.4.2 Dasatinibe

O Dasatinibe (BMS-354825 - Sprycel®) é um inibidor de múltiplos alvos, sendo capaz de inibir além da Tirosina Quinase BCR-ABL, a família de quinze Src, o c-Kit e o PDGFR (JABBOUR et al., 2007). Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que o Dasatinibe é ativo contra todas as mutações da oncoproteína BCR-ABL resistentes ao MI, com exceção da T315I e possivelmente o F317L (DELAMAIN; CONCHON, 2008). O dasatinibe é 325 vezes mais potente, não possui relações estruturais com o MI, e diferentemente deste, tem a capacidade de se ligar à conformação ativa e inativa da proteína BCR-ABL1 (SANTOS et al., 2011). Estudos randomizados sugerem ainda que o resultado do Dasatinibe é superior em pacientes com resistência ao MI (O'HARE et al., 2005).

Este fármaco está indicado para o tratamento de adultos com LMC em qualquer uma das fases da doença, que apresentaram resistência ou intolerância à terapêutica prévia, incluindo o MI, ou que apresentaram ainda a proliferação de células do tipo selvagem BCR-ABL. Estudos sugerem que o Dasatinibe está associado com alto nível de eficácia e durabilidade nos pacientes em FC e FA (DELAMAIN; CONCHON, 2008; JABBOUR et al., 2007).

Em um estudo de fase III com pacientes com LMC em FC resistentes ou intolerantes ao IM, tratados com Dasatinibe em diferentes doses (100 ou 140 mg por

dia ou 50 ou 70 mg duas vezes ao dia) foi observado taxas de SG de 70% a 77% e de SLP de 40% a 51% em 6 anos de acompanhamento. Além disso, resposta molecular maior (RMM) foi alcançada por 40% dos pacientes (SHAH et al., 2014).

Em outro estudo, o START-C (*SRC/ABL Tyrosine Kinase Inhibition Activity Research Trial C*), 387 pacientes em FC de LMC resistentes (n=288) ou intolerantes (n=99) ao MI receberam Dasatinibe na dose de 70 mg duas vezes ao dia. Após seguimento mediano de 15 meses observou-se que 91% dos pacientes atingiram resposta hematológica completa (RHC) e 59% atingiram resposta citogenética. As respostas ao medicamento foram duradouras e 97% dos pacientes que atingiram a resposta citogenética mantiveram essa resposta em 18 meses. As taxas de SLP e SG foram de 90% e 96% respectivamente. As principais toxicidades graus 3 e 4 observadas foram trombocitopenia (48%), anemia (22%) e neutropenia (49%). Houve ainda toxicidade não hematológica, incluindo derrame pleural, observado em 6% dos pacientes (KANTARJIAN et al., 2007).

Kantarjian e colaboradores (2010) demonstraram a efetividade do Dasatinibe também quando usado em primeira linha de tratamento em pacientes com LMC. Neste estudo, 519 pacientes em FC foram aleatoriamente designados para receber Dasatinibe na dose de 100 mg uma vez ao dia (259 pacientes) ou MI, na dose de 400 mg uma vez ao dia (260 pacientes). A resposta citogenética, em um seguimento de 12 meses, foi maior para os pacientes que usaram Dasatinibe (77% versus 66%), a resposta molecular maior foi também maior neste grupo (46% versus 28%). A progressão para a FA ou CB da LMC ocorreu em 5 pacientes que receberam dasatinibe (1,9%) e em 9 pacientes que receberam MI (3,5%). Os perfis de segurança dos dois tratamentos foram similares (KANTARJIAN et al., 2010).

A habilidade do Dasatinibe em inibir efetivamente a proliferação de células mutantes resistentes ao MI sugere que este composto tem significativo potencial terapêutico na LMC (TOKARSKI et al., 2006).

Recentemente, a ANVISA aprovou a inclusão de indicação terapêutica em 1ª linha do Dasatinibe, o que permite o tratamento de pacientes adultos com LMC em FC recém-diagnosticada. Desde 2008, este medicamento é aprovado para 2ª linha de tratamento em pacientes resistentes ou intolerantes à terapia anterior (BRASIL, 2016).

3.10.4.3 Nilotinibe

O Nilotinibe é um excelente inibidor de fosforilação de BCR-ABL e foi desenvolvido a partir de uma modificação no grupo metilpiperazinil do IM, com o objetivo de tornar mais forte a ligação com a proteína BCR-ABL, aumentando assim sua eficácia (JABBOUR et al., 2007). Ele é 10-30 vezes mais potente do que o IM (SANTOS et al., 2011), com seletividade e afinidade de ligação substancialmente maior (O'HARE et al., 2005). Comparado ao IM, o Nilotinibe tem uma especificidade relativamente maior contra a BCR-ABL e atividade reduzida contra o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) e protooncogene do receptor de fator de célula tronco (c- KIT). Além disso, possui atividade contra a maioria das mutações resistentes ao IM, com exceção da mutação T315I. As mutações do domínio quinase do BCR-ABL menos sensíveis ao nilotinibe são: Y253H, E255K/V, e F359V/C (O'HARE et al., 2005).

A aprovação do Nilotinibe baseou-se em estudo fase II com pacientes com LMC em todas as fases, resistentes ou intolerantes a IM. Nos pacientes com LMC-FC (n=321, sendo 71% resistentes e 29% intolerantes ao IM), dos 206 pacientes sem RHC, 158 atingiram esta resposta com Nilotinibe. Foi observada Resposta Citogenética Parcial (RCP) em 59% e Resposta Citogenética Completa (RCC) em 44%. A maioria destes pacientes mantiveram essa resposta por mais de 18 meses. A SG neste período foi de 91% (KANTARJIAN, 2007).

Atualizações mais recentes conservam os bons resultados obtidos com este medicamento. Em um estudo de fase II com pacientes com LMC em FC em tratamento com Nilotinibe após intolerância ou resistência ao IM acompanhados por 4 anos, foi observado que 45% dos pacientes alcançaram RCC e esta resposta foi estável. A SG em 4 anos foi de 78% e a SLP de 57% (GILES et al., 2013).

O Nilotinibe foi aprovado pela ANVISA, como 2ª linha de tratamento para a LMC em 2009, e foi incorporado ao SUS em 2013. Em 2016, assim como aconteceu com o Dasatinibe, a ANVISA aprovou a inclusão de indicação terapêutica em primeira linha do Nilotinibe, o que permite o tratamento de pacientes adultos com LMC em FC recém-diagnosticada (BRASIL, 2016).

No SUS, o Nilotinibe, assim como o Dasatinibe, pode ser empregado no tratamento da LMC em 2ª linha, ou seja, após falha terapêutica (após escalonamento de dose) ou intolerância ao IM (BRASIL, 2014).

3.10.4.4 Bosutinibe

O Bosutinibe (SKI-606) é, similarmente ao Dasatinibe, um duplo inibidor ativo contra SRC-ABL da LMC (GOLAS et al., 2003; RASSI; KHOURY, 2013). Estudos evidenciaram a caracterização *in vitro* e *in vivo* deste duplo inibidor contra modelos de LMC resistentes ao MI (PUTTINI et al., 2006). Esta droga mostrou ser um potente agente antiproliferativo e pró-apoptótico contra as células da LMC em cultura (GOLAS et al., 2003). O padrão de inibição da tirosina quinase do Bosutinibe é similar ao observado com o MI, mas maiores concentrações do MI são requeridas para inibição. A similaridade do padrão de inibição sugere que estes dois componentes compartilham um mecanismo comum de inibição. Em contraste ao MI e ao Dasatinibe, o Bosutinibe tem atividade mínima inibitória contra o Kit ou PDGFR, o que pode reduzir os efeitos colaterais da droga. Além disso, o Bosutinibe é capaz de atuar inibindo algumas mutações do gene BCR-ABL (PUTTINI et al., 2006). Em 2012, o FDA aprovou o Bosutinibe para o tratamento da LMC em pacientes adultos com resistência ou intolerância à terapia anterior (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2013).

A aprovação foi baseada em um estudo multicêntrico de braço único com 546 pacientes, todos previamente tratados com ao menos um TKI e expostos ao MI (73% com resistência ao agente). Dos indivíduos em FC que haviam recebido mais de um TKI, a taxa de resposta citogenética maior após 24 semanas foi de 26,9% (CORTES et al., 2011). O estudo BELA comparou Bosutinibe versus MI, demonstrando resposta citogenética completa similar após 12 meses (70 versus 68%, $p=0,601$), em desfecho primário do estudo. Bosutinibe demonstrou vantagem em alguns desfechos secundários, como resposta molecular maior aos 12 meses (41 versus 27%, $p<0,001$), e um padrão de efeitos adversos distinto (gastrintestinal e hepático) (CORTES et al., 2012). Em atualização recente, após 24 meses, as respostas pareceram duráveis, com maior número de transformações para fases mais aceleradas no grupo tratado com MI (4 versus 14) (BRUMMENDORF et al., 2015)

Este inibidor de tirosina quinase de segunda geração ainda não recebeu liberação da ANVISA e não está disponível para tratamentos de pacientes com LMC no SUS.

3.10.4.5 Ponatinibe

Ponatinibe (AP24534) é um inibidor de quinase multiativo BCRABL/SRC com potente atividade pré-clínica e clínica contra todos os mutantes testados do BCR-ABL incluindo a T315I (CORTES et al., 2012).

A eficácia, deste ITK de terceira geração, foi avaliada em estudo de braço único de fase II com 449 pacientes resistentes ou intolerantes à terapia prévia incluindo indivíduos com a mutação T315I. Destes, 267 encontravam-se em FC. Após seguimento mediano de 15 meses, a taxa de RCMaior foi 56%, com 46% de RCC e 34% de RMMaior. A taxa de resposta foi ainda superior em pacientes com a mutação T315I – 70 66 e 56%, respectivamente. As respostas foram duráveis, com 91% dos indivíduos em RCMaior mantendo a resposta aos 12 meses (CORTES et al., 2012; CORTES et al., 2013).

Em atualização recente, 87% dos pacientes em FC mantiveram RCMaior por pelo menos 2 anos. A SLP e a SG em 2 anos após início do Ponatinibe foram de 67 e 86%, respectivamente (MULLER; SHAH, 2014).

Todavia, em outubro de 2013 o FDA apresentou um comunicado revelando aumento significativo de eventos trombóticos arteriais graves em 24% dos pacientes, incluindo eventos e mortes em indivíduos sem risco cardiovascular prévio. Isso levou à retirada voluntária do Ponatinibe do mercado por cerca de 2 meses. Em dezembro de 2013, a droga voltou a estar disponível por meio do programa de avaliação de risco *Risk Evaluation and Mitigation Strategy* (REMS), utilizado para drogas efetivas, mas com efeitos adversos bastante significativos. Entre as medidas de precaução está a indicação limitada à presença de mutação T315I ou ausência de qualquer outra opção de tratamento (USA, 2016).

Assim como Bosutinibe, este medicamento ainda não teve seu uso regulamentado em nosso país.

3.10.5 Novas abordagens terapêuticas na LMC

Novos e mais potentes ITK's vem surgindo e mostrando sua eficácia no tratamento da LMC, tanto em primeira como segunda linha, sendo ainda objeto de estudo a melhor estratégia do uso seqüencial destes medicamentos. Tais medicamentos apresentam significativos percentuais de resposta citogenética

completa e molecular. Todos os medicamentos mencionados anteriormente são administrados oralmente, novamente sendo necessário o monitoramento da adesão às terapias pelos pacientes (BOLLMANN; GIGLIO, 2011). Futuramente, estarão disponíveis múltiplas opções de tratamento aos pacientes com LMC. Além disso, combinações estratégicas de novas drogas antineoplásicas, levando em consideração o quadro do paciente e a resposta do mesmo aos diferentes fármacos existentes, poderão vir a agir diretamente nos genes expressados e impedir novos clones resistentes (LOPES; ABREU, 2009).

Ainda é necessário um maior conhecimento nesta área, pois existe uma grande variedade de TKs e nem todas se encontram estudadas. Além disso, outros potenciais alvos terapêuticos poderão vir a ser descobertos no futuro. As TKs constituem deste modo, um promissor alvo terapêutico, o que torna os ITK's uma classe farmacológica com grande potencial clínico (SARAIVA, 2013).

Na tabela 1 é possível observar uma síntese comparativa das últimas terapias desenvolvidas para tratar a LMC ou outras leucemias cromossomo *Ph* positivas.

Tabela 1 – Comparação entre ligação, potência, mutações e alvos moleculares dos novos inibidores de tirosina quinase

	Ligação	Potência	Mutações sensíveis	Alvo(s) Molecular(es)
Nilotinibe	Forma Inativa	30-50x MI	Exceção T315I	ABL, PDGFR, KIT, EPHB4
Dasatinibe	Forma Inativa e Ativa	325x MI	Exceção T315I	ABL, PDGFR, KIT, FGR, FYN, HCK, LCK, LYN, SRC YES, EPHB4
Bosutinibe	Forma Inativa e Ativa	200x MI	Exceção T315I	ABLFGFR, LYN, SRC
Ponatinibe	Forma Ativa	Similar ao MI	Todos	Aurora quinases, FLT3, JAK2, ABL

3.11 EFEITOS ADVERSOS E TOXICIDADE DOS ITK'S

O IM, o mais utilizado, e os demais inibidores da tirosina quinase geralmente são bem tolerados. Embora os efeitos adversos sejam comuns, eles são geralmente leves ou moderados, sendo frequentemente reversível sem a necessidade de suspensão da medicação e raramente levam a descontinuação do tratamento (THANOPOULOU; JUDSON, 2011).

Os efeitos adversos são mais comuns à medida que a doença vai progredindo, refletindo o pior curso clínico destes pacientes. A toxicidade causada pelos ITK's pode ser dividida em duas categorias: efeitos adversos hematológicos e não hematológicos (SANTOS, 2007).

3.11.1 Toxicidade Não Hematológica

Os efeitos não hematológicos mais frequentes são edema, náuseas, câimbras, dor muscular, *rash* cutâneo, diarreia, vômitos e mialgia. (DRUKER et al., 2006)

a) Edema e retenção de líquidos: edema está presente em mais de 50% dos pacientes que fazem uso do IM, bastante frequente também nos que usam Dasatinibe e aparece raramente nos que utilizam os demais ITK's (COAEM, 2016). É igualmente relacionado à dose e sua manifestação mais comum é de edema periorbitário, acentuado no período da manhã. Também pode ocorrer edema de membros inferiores. Retenção hídrica generalizada (edema pulmonar, edema cerebral, derrame pleural ou pericárdico, ascite ou anasarca) é incomum, porém capaz de levar à morte. A formação de edema está relacionada ao fato de que os ITK's inibem outras vias de sinalização além da via BCR-ABL, como por exemplo, o receptor PDGF, que regula a pressão do fluido intersticial (ALVARENGA, 2010). Alguns casos mais severos de retenção hídrica tais como, edema pulmonar, edema cerebral e derrame pleural foram descritos em < 5% dos pacientes em uso de IM nos estudos de fase II e em aproximadamente 1 a 3% nos estudos de fase III (KANTAJIAN et al., 2002; O'BRIEN et al., 2003).

A evidência de edema periférico ou de ganho rápido de peso (retenção hídrica) deve ser tratada com diuréticos para evitar agravos, principalmente em pacientes com problemas cardíacos e renais. Os episódios de edema mais graves

ocorrem com maior prevalência nas fases avançadas da doença e necessitam de interrupção da terapia, redução da dose e/ou uso de diuréticos. Há uma correlação entre edema e a idade do paciente (>65 anos) e o sexo (feminino) (GUILHOT, 2004).

O Nilotinibe tem ainda perfil de sensibilidade favorável, associando-se a taxas muito baixas de derrame pleural e pericárdico (GUERIN et al., 2013).

b) Efeitos cardiovasculares: Kerkelä e colaboradores (2006) descreveram toxicidade cardíaca significativa relacionada ao tratamento com MI. Os autores relataram dez casos de disfunção ventricular esquerda grave, com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo de $56 \pm 7\%$ para $25 \pm 8\%$ após 7 ± 5 meses de tratamento. À microscopia eletrônica e biópsias miocárdicas mostraram evidências de miocardiopatia tóxica. Outro efeito cardiovascular observado com o uso de Dasatinibe e Ponatinibe foi insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e intervalo QT (contração cardíaca) prolongado com o uso de Dasatinibe, Nilotinibe e Bosotinibe (COAEM, 2016).

Entretanto, a cardiotoxicidade à droga ainda é assunto controverso. Os grandes ensaios clínicos excluíram idosos e/ou pacientes com comorbidades (DRUKER et al., 2006; VERWEIJ et al., 2007), que representam proporção significativa dos pacientes com LMC, e podem ser mais propensos ao desenvolvimento de efeitos adversos (TURRISI et al., 2010). Além disso, a possibilidade de mudança do perfil de toxicidade com o uso prolongado da medicação não pode ser descartada. Dessa forma, a real frequência e a importância da cardiotoxicidade na prática clínica em pacientes com uso prolongado de MI ainda não foram estabelecidas (SORIANO, 2011).

c) Efeitos gastrointestinais: tais efeitos estão presentes em praticamente todos os ITK's, porém com maior frequência nos de primeira geração (COAEM, 2016). Aproximadamente 40 a 60% dos pacientes apresentam náuseas, sobretudo com o MI se este for ingerido com o estômago vazio. No entanto, são geralmente de intensidade leve (grau 1) e associadas à dose. Para aliviar as náuseas, o recomendado é ingerir o medicamento junto com a maior refeição do dia, visto que a ingestão de alimento não afeta a farmacocinética da droga. As náuseas e as dores abdominais relatadas por alguns pacientes provavelmente são provocadas pelos efeitos irritativos locais do medicamento. A diarreia leve, também um relato comum e associada à dose, pode ser causada pela inibição de outra via diferente da BCR-ABI, a inibição do C-KIT expresso nas células intersticiais de Cajal, que regulam a

movilidade intestinal, ou, ainda, resultar do efeito irritativo da droga (DEININGER et al., 2003). Diarreia, vômito e dor abdominal foram efeitos bastante observados nos pacientes em uso de Bosutinibe (CORTES et al., 2011).

d) Reações dermatológicas: as manifestações dermatológicas estão presentes em todos os ITK's, de primeira a terceira geração, embora em frequências diferentes. Entre 31 a 44% dos pacientes manifestam reações cutâneas durante a administração do MI (DEININGER; DRUKER, 2003) e 35% durante a administração de Bosutinibe (COAEM, 2016). A maioria destas reações são rashes generalizados de intensidade leve a moderada (graus 1 e 2), autolimitados, e respondem aos anti-histamínicos ou aos corticóides. Essa manifestação foi bastante comum em pacientes tratados com Ponatinibe (34%) (CORTES et al., 2013).

As lesões de pele são a razão mais frequente para a descontinuação permanente da terapia com MI, embora os pacientes que estejam respondendo bem devam tentar manter o tratamento o máximo possível (DEININGER; DRUKER, 2003; GUILHOT, 2004). As reações cutâneas também são associadas à dose e ao sexo feminino. Em alguns casos, mudanças na pigmentação da pele e escurecimento do cabelo foram relatados, provavelmente refletindo a ação do MI nos melanócitos que expressam o c-kit (ETIENNE et al., 2002). No entanto, formas mais grave com componente descamativo, e um caso de síndrome de Stevens-Johnson foram descritos. A fisiopatologia dessas reações ainda não está bem elucidada, embora alguns estudos indiquem serem estes efeitos dose dependentes. Outros estudos demonstram que estas manifestações podem estar mais relacionadas à hipersensibilidade do que o efeito farmacológico direto (ALVARENGA, 2010).

Outras manifestações dermatológicas presentes são: alopecia (6 a 13%); pele seca (1 a 12%) e prurido (17 a 32%), principalmente em pacientes tratados com Nilotinibe (COAEM, 2016).

e) Artralgias, mialgias e dores ósseas: as queixas de dor muscular-esquelética, câimbras, mialgias e artralgias são reações frequentes ao uso de praticamente todos os ITK's (COAEM, 2016). Afetam aproximadamente um terço dos pacientes e raramente podem ser graves a ponto de levar a descontinuação do tratamento. As câimbras musculares ocorrem geralmente no primeiro mês de tratamento, com tendência à melhora após alguns meses (FUNKE, 2008) e respondem bem aos suplementos de cálcio, magnésio ou quinina (DEININGER; DRUKER, 2003).

f) Toxicidade hepática: a toxicidade hepática é relativamente incomum, porém é fundamental o acompanhamento periódico através dos exames laboratoriais de função hepática. A leve elevação das transaminases é uma manifestação frequente em pacientes tratados com todos os representantes dos ITK's, embora em frequências diferentes. Bosutinibe, um dos últimos ITK lançado, apresentou um padrão bem distinto de efeitos adversos hepáticos como alanina aminotransferase (ALT) elevada em 7% dos pacientes, aspartato aminotransferase (AST) em 3% e hepatotoxicidade em 10% (grau 3 e 4) (CORTES et al., 2012).

A forma grave desta toxicidade ocorre na minoria dos pacientes, predominando naqueles que se encontram em fases avançadas da doença (FUNKE, 2008). A causa da elevação das transaminases não é conhecida até o momento, embora pareça ser devido à hipersensibilidade mediada pela ação tóxica da droga nos hepatócitos, visto que os ITK's são metabolizados principalmente por via hepática. Estes níveis aumentados das transaminases aparecem geralmente durante os primeiros 2 a 3 meses de terapia e se resolvem pela interrupção do tratamento em aproximadamente 14 a 21 dias após a retirada (DEININGER; DRUKER, 2003; GUILHOT, 2004).

3.11.2 Toxicidade Hematológica

Os efeitos adversos hematológicos estão presentes em todos os representantes da classe de ITK's em maior ou menor grau (COAEM, 2016).

Entre as manifestações clínicas mais frequentes no tratamento com MI está a mielossupressão, especialmente nas fases mais avançadas da doença. Menos de 5% dos pacientes em fase crônica (FC) apresentam episódios repetidos ou prolongados (mais de 4 semanas) de pancitopenia e poderão requerer redução da dose de MI (FUNKE, 2008).

A mielossupressão pode significar toxicidade às células hematopoéticas normais ou refletir a evolução da doença, pois a frequência deste efeito adverso é maior em pacientes que estão nas fases avançadas da doença, provavelmente devido à menor quantidade de células Ph(-) disponíveis para reestabelecer a hematopoese normal (PTZER et al., 1996). Dasatinibe e Ponatinibe são representantes da classe que também demonstraram maiores frequências de mielossupressão, 11 e 48% respectivamente (COAEM, 2016).

Os fatores de risco para mielossupressão nos pacientes tratados com MI incluem fase da doença, hemoglobina baixa, história de citopenia pelo IFN e terapia prévia com bussulfano (GUILHOT, 2004).

Na fase crônica, a neutropenia de graus 3 (contagem absoluta de neutrófilos < 1.000/mm³) ou 4 (contagem absoluta de neutrófilos < 500/mm³) ocorreu em 36% dos pacientes em uso de MI (CORTES et al., 2004), 79% com o Dasatinibe, 42 % com o Nilotinibe, 12 % com Bosutinibe e 63% com Ponatinibe (COAEM, 2016). Trombocitopenia de graus 3 (plaquetas < 50.000/mm³) ou 4 (plaquetas < 10.000/mm³) também estão presentes em 35%, 85%, 42%, 41% e 57% dos pacientes que usaram MI, Dasatinibe, Nilotinibe, Bosutinibe e Ponatinibe respectivamente (COAEM, 2016). A neutropenia e a trombocitopenia em graus 3 ou 4 são associadas à dificuldade na obtenção de Resposta Citogenética Maior (RCGM) em pacientes em fase crônica (SNEED et al., 2004). Embora a neutropenia de graus 3 ou 4 seja frequente principalmente nas fases avançadas da LMC, as complicações por infecções são raras (GUILHOT, 2004).

A anemia em graus 3 (hemoglobina entre 8,9 e 7 g/dL) ou 4 (hemoglobina abaixo de 7 g/dL) é frequente no uso de todos os ITK's, porém suas maiores frequências são com o MI (42%) e com o Dasatinibe (79%), e pode ser tratada com eritropoetina (COAEM, 2016).

Hemorragia gastrointestinal e no sistema nervoso central podem ocorrer, principalmente em pacientes com leucemia não controlada e plaquetas < 20.000/mm³. Os tratamentos de suporte que podem ser fornecidos incluem os fatores de crescimento mielóide (para tratar neutropenia) ou eritropoetina (para controlar a anemia) (BACCARANI et al., 2006). Pode ser necessário interromper a terapia e/ou reduzir a dose (ALVARENGA et al., 2010).

Eventos trombóticos foram relacionados principalmente ao uso de Ponatinibe. Em outubro de 2013 o FDA apresentou um comunicado revelando aumento significativo de eventos trombóticos arteriais graves em 24% dos pacientes, incluindo eventos e mortes em indivíduos sem risco cardiovascular prévio (COAEM, 2016).

3.12 RESISTÊNCIA AOS INIBIDORES DE TIROSINO-QUINASE

Uma das causas de falha terapêutica aos inibidores de tirosina quinase é a resistência ao medicamento, caracterizada como primária ou secundária (adquirida).

A resistência primária ou refratariedade é definida como ausência de resposta ao inibidor de tirosina quinase. Pode ser ainda definida pela falência na obtenção da remissão hematológica completa em três meses ou falência na obtenção da remissão citogenética maior em seis meses ou da resposta citogenética completa em 12 meses (GOLDMAN, 2004; SHAH, 2005).

A etiologia da resistência primária permanece desconhecida, mas existem relatos de alterações nos mecanismos de transporte de drogas e de vias BCR-ABL-independentes (o BCR-ABL é inibido pelo medicamento, porém a doença não melhora significativamente ou progride para fases avançadas). Pontos de mutação no gene BCR-ABL raramente são causa de resistência primária, porém representam o principal motivo de resistência adquirida (OEHLER, 2013).

A despeito dos altos índices de resposta com MI, casos de resistência a essa droga tem sido observados em todas as fases da doença, porém com maior frequência na FA e CB. No estudo IRIS, cerca de 30% dos pacientes descontinuaram o MI, a maioria deles por falta de eficácia terapêutica. Na FA, em torno de 30% dos pacientes não alcançam remissão hematológica e outros 50% recaem após uma resposta inicial com o MI. Na CB mielóide, 69% dos pacientes não entram em remissão e cerca de 60% recaem após resposta inicial com esse medicamento (HUGUES et al., 2010).

Resistência secundária ou adquirida é definida como perda de resposta ao inibidor, ou ainda, é definida como perda de resposta hematológica, citogenética ou molecular obtidas, assim como progressão para FA ou FB (HUGHES; BRANFORD, 2006).

Os mecanismos de resistência são heterogêneos e compreendem: amplificação do gene BCR-ABL, mutações do ABL, alterações na biodisponibilidade oral ou no nível de ligação às proteínas plasmáticas, alterações na disponibilidade intracelular da droga, evolução clonal e persistência de células pluripotenciais quiescentes (APPERLEY, 2007).

3.12.1 Mecanismos de resistência aos inibidores de tirosino quinase

A resistência aos ITK's é um processo multifatorial, que inclui alteração da disponibilidade intracelular do composto causada por mecanismos de influxo e efluxo de drogas, amplificação e/ou superexpressão de BCR-ABL, evolução clonal, mutações no domínio quinásico BCR-ABL, ativação de vias de sinalização alternativas entre outros mecanismos (GORRE et al., 2001; WHITE et al., 2007). As mutações são identificadas em 30 a 90% dos pacientes com resistência e até o momento aproximadamente 100 mutações diferentes foram descritas (HOCHHAUS, 2012; SOVERINI et al., 2011).

a) Biodisponibilidade oral: a biodisponibilidade oral do MI é estabelecida por meio da absorção gastrointestinal e do metabolismo hepático da droga no citocromo P450 (CYP3A4). A variabilidade individual nas concentrações de CYP3A4 e o potencial para interações medicamentosas podem explicar a variabilidade na concentração do MI entre pacientes tratados. Há ainda, estudos que mostram correlação entre nível sérico do MI e resposta clínica e laboratorial (FUNKE, 2008).

Além disso, pelo fato dos ITK's serem medicamentos orais, pode haver problemas na ingestão (má aderência ao tratamento), absorção, metabolização, ligação com proteínas plasmáticas, influxo e efluxo do medicamento para dentro das células e inativação enzimática, que podem interferir na ação terapêutica, levando a uma diminuição dos níveis plasmáticos da droga (PENG et al., 2004; THOMAS et al. 2004).

b) Ligação a proteínas plasmáticas: o MI está ligado a proteínas plasmáticas em 89% a 96%, sendo a principal delas a albumina. Quanto ao Dasatinibe e o seu metabólito ativo a ligação às proteínas plasmáticas foi de aproximadamente 96 e 93% respectivamente. Apenas a droga não ligada está disponível para a captação celular. Alguns pesquisadores acreditam que o excesso de ligação da droga a albumina poderia causar resistência aos ITK's. No entanto, tal mecanismo de resistência ainda não foi comprovado (FUNKE, 2008; APPERLEY 2007).

c) Mudança na concentração intracelular: O efluxo ativo de drogas é um mecanismo bem conhecido de resistência a quimioterápicos. A expressão do transportador catiônico orgânico OCT-1 e de outros transportadores de influxo pode determinar a concentração intracelular do fármaco e, conseqüentemente, a resposta aos ITK's. Alguns estudos avaliaram o efeito do MI nos transportadores de influxo

OCT-1 (THOMAS et al., 2004; GAO et al., 2005; LEE et al., 2005). O uso de bloqueadores deste transportador reduziu a concentração intracelular de MI sugerindo que a captação deste fármaco foi mediada pelo transportador OCT-1 (THOMAS et al., 2004).

While e colaboradores (2007) observaram também o efeito destes transportadores em um estudo envolvendo 99 pacientes recém diagnosticados com LMC. Os pacientes com maior atividade do OCT-1 mostraram respostas moleculares mais precoces do que aqueles com menor atividade.

d) Aumento da expressão do BCR-ABL: A amplificação do gene BCR-ABL e a sua superexpressão como mecanismo de resistência ao MI foi descrita inicialmente em linhagens celulares resistentes ao fármaco (MAHON et al., 2000). Posteriormente, em estudo com 9 pacientes sem resposta ao tratamento com MI observou-se que em 3 casos havia amplificação do gene BCR-ABL (GRANT et al., 2010). O aumento da expressão do gene BCR-ABL pode resultar na duplicação do cromossomo *Ph*, na ocorrência de múltiplas cópias do gene BCR-ABL dentro do mesmo cromossomo ou ainda da desregulação transcricional do gene (APPERLEY, 2007). Células CD34+ de pacientes com LMC, por exemplo, com alta expressão de BCR-ABL são menos sensíveis ao MI e levam menos tempo para produzir subclones mutantes resistentes ao inibidor do que células com baixos níveis de expressão (BARNES et al., 2005).

A resistência em pacientes surge quando o aumento de transcritos de BCR-ABL se traduz num aumento da quantidade de proteína. Assim, as concentrações terapêuticas de MI deixam de ser suficientes para inibir toda a proteína BCR-ABL existente nas células (HOCHHAUS et al., 2009).

e) Evolução clonal: A presença de evolução clonal (aquisição de cromossomos anormais adicionais na população de células Ph+) está correlacionada com diminuição da resposta ao tratamento em termos de resposta citogenética, resposta hematológica e SG e ainda é associada à evolução da doença para fases avançadas (DWYER, 2004).

Entre as anomalias cromossômicas mais comuns estão a aquisição de um novo cromossomo *Ph*, trissomia do cromossomo 8, isocromossomo do braço longo do 17 e trissomia do cromossomo 19 (ALVARENGA et al., 2010).

Lahaye e colaboradores (2005) constataram ser a evolução clonal a mais frequente causa de resistência ao tratamento. Jabbour e colaboradores (2007b)

estudaram 171 pacientes em tratamento com IM e que não alcançaram resposta ou que perderam resposta previamente alcançada. Evolução clonal estava presente em 24% desses pacientes e a presença de mutações no domínio da quinase do BCR-ABL ocorreu mais em pacientes com evolução clonal do que aqueles sem alterações adicionais (58% versus 28%, respectivamente).

f) Células tronco quiescentes: Uma das principais características das células estaminais hematopoiéticas BCR-ABL é o fato de conseguirem ser quiescentes. Todos os fármacos habitualmente usados no tratamento da LMC, como o IM, demais ITK's e citostáticos convencionais, atuam no sentido de inibir a proliferação celular e induzir o processo da apoptose celular, não sendo portanto eficazes no impedimento da proliferação das células estaminais progenitoras. Dessa forma, a descontinuação do tratamento pode levar o paciente a uma recaída da doença. Estas células quiescentes persistem mesmo após terem sido atingidas as respostas hematológicas, citogenética completas e moleculares (CARTER et al., 2010).

g) Mutações no domínio da quinase: Apesar de múltiplos fatores contribuírem para a resistência aos ITK's, a presença de mutação no domínio quinase BCR-ABL é mais prevalente e tem sido o mais investigado (SOVERINI et al., 2011).

As mutações podem ocorrer em diversos domínios da quinase, como na alça do fosfato (P-loop), alça de ativação e domínio catalítico. Mutações que ocorrem em sítios de contato com o ITK eliminam pontes de hidrogênio críticas para a ligação. Outras que ocorrem na alça do fosfato impedem que a proteína quinase assuma uma conformação adequada para a ligação do ITK e, por fim, aquelas da alça de ativação que estabilizam uma forma ativa da proteína, inacessível para o ITK (BRANFORD et al., 2003; NAGAR et al., 2002).

Vários estudos indicam que mutações no BCR-ABL são detectadas em cerca de 43%-63% dos pacientes resistentes ao IM. Em 2001, a mutação T315I foi descrita em seis de nove pacientes que recaíram em uso deste ITK. Posteriormente foram descritas mais de 70 mutações diferentes com padrões diversos de sensibilidade ao IM, bem como aos demais ITK's (SOVERINI et al., 2005; MELO, 2007).

As mutações mais comumente associadas à resistência ao IM são T315I, M244V, G250E, E255K, Y253H, F359V (KIM et al., 2009). A identificação de algumas mutações pode influenciar a escolha da terapia subsequente, porque no

caso de uma mutação T315I, que é altamente resistente ao IM, Dasatinibe, Nilotinibe e Bosutinibe, sendo o Ponatinibe o único tratamento farmacológico disponível atualmente. Nas mutações V299L, T315A, ou F317L, Nilotinibe é provavelmente mais eficaz do que o Dasatinibe e nas mutações Y253H, E255K ou F359V, Dasatinibe é provavelmente mais eficaz do que o Nilotinibe. Nas outras mutações provavelmente o Dasatinibe e Nilotinibe são igualmente eficazes (SOVERINI et al., 2011).

Apesar dos TKIs de segunda e terceira geração serem mais potentes, novas mutações podem ocorrer com o tratamento sequencial com ITK's (HUGUES et al., 2009). Entretanto, embora algumas causas de resistência sejam conhecidas, ainda há diversos mecanismos ainda não elucidados. A identificação de outros mecanismos de resistência pode contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias para o tratamento dos casos resistentes (APPERLEY, 2007)

3.13 ADESÃO DE TRATAMENTOS POR VIA ORAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

A adesão a um regime medicamentoso é geralmente definida como quanto o paciente age em conformidade ao que foi recomendado pelo profissional de saúde, em relação à dose, frequência e ao horário de ingerir a medicação. As taxas de adesão são relatadas para cada paciente como sendo as porcentagens das doses prescritas do medicamento que são tomadas pelo doente em um período de tempo (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005; CRAMER et al., 2008).

Embora haja evidências de que pacientes adultos com doença crônica não-oncológica, em média, tomam apenas metade dos seus medicamentos prescritos, adesão e persistência têm sido tradicionalmente assumido ser melhor em pacientes com câncer em decorrência da percepção dos riscos de não tomar os medicamentos prescritos. Isto pode variar com o tipo de neoplasia bem como por outras variáveis como efeitos colaterais, idade, fatores socioeconômicos, posologia e duração de uso (RUDDY et al., 2009).

Historicamente, medicamentos administrados por via oral têm desempenhado um papel relativamente menor em comparação com tratamentos quimioterápicos convencionais. No entanto, uma crescente atenção centrou-se sobre o mérito da terapia oral do ponto de vista da entrega da droga e da preferência do paciente,

tendo sido investido muitos recursos no desenvolvimento de tratamentos orais (WATERHOUSE et al., 1999; COWAN et al., 2008).

É provável que, em países em desenvolvimento, como o nosso, tenhamos taxas bem mais baixas de adesão. Seja devido aos efeitos colaterais ou à incerteza sobre a obtenção do medicamento, muitos pacientes tentam "economizar" e utilizam somente uma fração da dose total diária. Quase todas as metodologias para avaliação do *compliance* são imperfeitas, pois podem ser fraudadas pelo paciente. A adesão pode ser medida de forma direta ou indireta. As duas principais medidas indiretas de adesão são a taxa de posse de medicamentos (*medication possession ratio* – MPR) e a proporção de dias cobertos (*proportion of days covered* – PDC). Ambas as medidas dependem diretamente dos registos de dispensação nas farmácias, porém não levam em consideração o uso de amostras gratuitas e são insensíveis às mudanças de terapêutica (IUGA, 2014).

A taxa de posse de medicamento é uma forma bastante utilizada para pesquisa em países onde o monitoramento da saída de medicamentos é subsidiado pelo governo, assim como no Brasil. Além disso, o número de pessoas avaliadas é maior do que em outras metodologias, já que não precisa o contato direto com o paciente. Porém a posse do medicamento não garante a tomada (SPOELSTRA et al., 2011; SEDJO et al., 2011).

As medidas diretas incluem a observação direta da tomada de medicação na própria unidade de saúde e a pesquisa do fármaco através de amostras de sangue e/ou urina. A melhor alternativa é a dosagem do nível plasmático da droga, e este procedimento, ainda de difícil execução em nosso meio, vem se tornando desejável em pacientes que apresentam resposta subótima ao tratamento (SPECTOR, 2008).

A não adesão terapêutica contribuir definitivamente para a falha do tratamento. Estudos na era MI sugerem que a falta de adesão adequada seja mais frequente do que médicos e pacientes reconhecem, contribuindo para piores prognósticos (ELIASSON et al., 2011; GANESAN et al., 2011).

O estudo ADAGIO (*Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes*) avaliou a adesão em 169 pacientes na Bélgica e observou que aproximadamente um terço deles era não aderente e apenas 14,2% dos doentes eram 100% aderentes à prescrição de MI (NOENS et al., 2009). Outro importante estudo em 87 pacientes, realizado em Londres, mostrou que aqueles com adesão igual ou inferior a 85% tinham maior probabilidade de perda da RCC

(IBRAHIM et al., 2011). Na Índia, foram avaliados 516 pacientes recebendo MI através do *Glivec International Patient Assistance Program*, sendo pela primeira vez verificada a associação entre adesão e sobrevida livre de eventos em cinco anos de tratamento (76,7% nos doentes aderentes versus 59,8% nos não aderentes) (GANESAN et al., 2011).

Um estudo recente propôs que a avaliação do tempo gasto para dobrar o quantitativo de transcritos BCR-ABL pode distinguir entre não adesão (curto período) e resistência por mutação do gene BCR-ABL (período mais longo), ajudando na mudança da estratégia terapêutica, diferente nestas duas condições de falha ao tratamento (BRANFORD et al., 2012).

3.14 MONITORIZAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO

O fator prognóstico mais importante no tratamento da LMC com ITK's é a avaliação do nível da resposta (O'BRIEN et al., 2008; HUGHES et al., 2010). Os objetivos do tratamento são, em ordem natural de ocorrência, o alcance de resposta hematológica completa (RHC), de respostas citogenéticas maiores (RCM) e, em seguida, de respostas moleculares (RM). O tempo até o alcance destas respostas nem sempre afeta significativamente o prognóstico, porém é importante definir o ponto em que a resposta é mais satisfatória. Assim sendo, se a resposta ao tratamento for satisfatória, mantêm-se as condições, e se não for satisfatória, muda-se a estratégia de tratamento ou modifica-se a dose (SANTOS, 2007; CHAUFFAILLE, 2008).

Em virtude das excelentes mudanças que a introdução do MI, o primeiro ITK lançado, ocasionou no algoritmo de tratamento dos pacientes com LMC e com o acúmulo de dados dos estudos clínicos, um painel de especialistas - o *European Leukemia Network* (ELN) - propôs, em 2006 (BACCARANI et al., 2006), que a avaliação dos resultados deveria ser por meio de análise das respostas hematológica, citogenética e molecular. Essas recomendações foram revisadas em 2009 (BACCARANI et al., 2009) e em 2013 (BACCARANI et al., 2013).

A compreensão da fisiopatologia da LMC e o aperfeiçoamento dos meios diagnósticos introduziram novos conceitos no monitoramento das respostas, dos pacientes em terapia para LMC, que ficam assim definidos:

a) Resposta Hematológica: avaliada através de hemograma; considera as contagens leucocitárias, diferencial e plaquetária e é definida de acordo com: (1) normalização das contagens celulares com leucócitos abaixo de $10.000/\text{mm}^3$; (2) ausência de células imaturas (a partir de mielócitos) no sangue periférico; (3) plaquetopênia abaixo de $450.000/\text{mm}^3$; (4) basofilia inferior a 5% no sangue periférico (BRASIL, 2013; BACCARANI et al., 2013).

Uma vez que a doença apresenta um marcador específico, este deve ser monitorizado de modo a avaliar periodicamente o controle da doença e, caso haja perda de resposta, modificar o tratamento precocemente. Essa monitorização pode ser feita através da resposta citogenética e da resposta molecular (BACCARANI et al., 2013). O exame citogenético clássico da MO é o exame de escolha inicialmente. Este apresenta positividade caso haja um número mínimo estimado de 1 bilhão de células *Ph+*. Logo, um exame negativo apenas informa que o paciente apresenta um número menor de células doentes. Este exame, feito preferencialmente por citogenética clássica, também é capaz de detectar anormalidades adicionais à translocação t(9;22), algumas indicando progressão da patologia para a fase acelerada. Mesmo com a negatificação do cromossoma Filadélfia, deve-se manter a monitorização a nível citogenético, uma vez que podem surgir anormalidades adicionais ao Filadélfia. Uma sugestão corrente de monitoramento é realizar o primeiro exame citogenético na medula óssea 3-6 meses após o início do tratamento e manter a cada 6 meses (BACCARANI et al., 2009). A avaliação desta resposta pode ser baseada na seguinte definição:

b) Resposta Citogenética (em um mínimo de 20 metáfases): (1) Completa (RCC), com Ausência do Cromossomo “Ph”; (2) Parcial (RCP), com 1%-35% de metáfases com Cromossomo “Ph”; (3) Menor (RCMe), com 36%-65% de metáfases com cromossomo “Ph”; (4) Mínima (RCm) com 66%-95% de metáfases com Cromossomo “Ph”; e (5) Ausente (RCA), com mais de 95% de metáfases com Cromossomo “Ph” (BRASIL, 2013).

Muitos estudos empregam a definição de resposta citogenética maior, que compreende as respostas citogenéticas completa e parcial, em conjunto (O'BRIEN et al., 2003).

Se não for possível a obtenção de metáfases para avaliação citogenética convencional, a definição de resposta completa poderá ser baseada em análise de hibridização fluorescente *in situ* (FISH) de células de sangue periférico

(LANDSTRON; TEFFERI, 2006; BACCARANI et al., 2009). Entretanto, a análise citogenética por bandeamento é preferível em relação à análise por FISH, porque a definição dos diferentes tipos de respostas citogenéticas é nela baseada e também porque o FISH não detecta alterações adicionais em clones *Philadelphia* positivos ou negativos (BACCARANI et al., 2009).

Antes da era dos ITK's, as metas do tratamento farmacológico eram obter a resposta hematológica completa e a remissão citogenética completa. Após a introdução destes medicamentos na prática clínica, a resposta molecular se tornou o novo objetivo. Assim, os métodos moleculares tornaram-se essenciais para a avaliação da resposta ao tratamento (DEININGER et al., 2009).

Uma vez obtendo-se a negatificação do cromossoma Filadélfia, pode-se monitorizar a doença através da detecção do produto do gene BCR-ABL pela técnica da reação da polimerase em cadeia (PCR). Tal técnica permite detectar uma célula doente (BCR-ABL +) em até 10^4 a 10^6 células normais, sendo, portanto, mais sensível que o exame citogenético. A técnica real time PCR permite quantificar o número de transcritos do gene, o que, conforme demonstrado no estudo IRIS, uma redução de 3 logaritmos no número de transcritos está associado a um melhor prognóstico. Da mesma forma, um aumento do número de transcritos deve ser interpretado como um indício de resistência ao medicamento (BACCARANI et al., 2009). Outra vantagem destas técnicas, além da sensibilidade, é que elas podem ser executadas em amostras de SP, pois os resultados avaliados no SP e na medula óssea apresentam excelente correlação (HUGHES; BRANFORD, 2006), facilitando o seguimento do paciente (BRAZIEL et al., 2003).

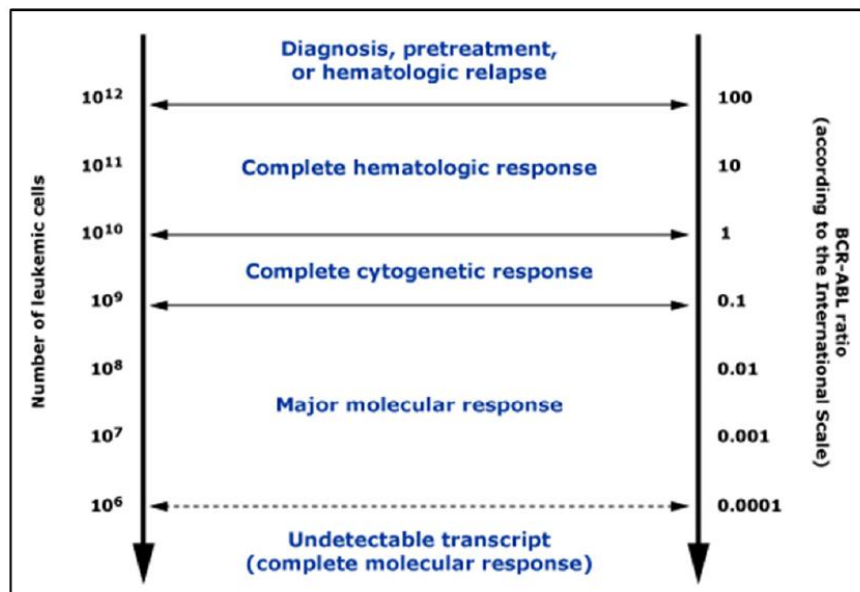
Essa resposta molecular é melhor representada pela razão entre o número de transcritos do gene BCR-ABL e o número de transcritos do gene controle (genes ABL1, BCR ou GUSB), expressa em escala internacional (EI) e reportada em escala logarítmica (BACCARANI et al., 2013). Dessa forma, 10%, 1%, 0,1%, 0,01%, 0,0032% e 0,001% correspondem a um decréscimo de 1, 2, 3, 4, 4,5 e 5 logs, respectivamente, abaixo da linha de base (100%) estabelecida no estudo IRIS (CROSS et al., 2012; BACCARANI et al., 2013).

Os dados moleculares recolhidos com o estudo IRIS geraram poderosas informações sobre o valor prognóstico de obter uma resposta molecular maior (redução ≥ 3 log de BCR-ABL) (HUGHES et al., 2003). Os níveis de transcrito BCR-ABL após 12 meses de terapia com MI declinaram no geral em ≥ 1000 vezes (3 log)

em 40% dos pacientes em comparação com somente 2% daqueles recebendo interferon-alfa + citarabina (DRUKER et al., 2006). Em pacientes que conseguiram atingir a RCC e uma redução nos níveis de transcritos de ≥ 3 log em 1 ano, a probabilidade de sobrevivência livre de progressão com 30 meses foi de 100% (DRUKER et al., 2006). Os achados deste estudo representaram um grande progresso e estabeleceram uma meta terapêutica ideal no tratamento para a LMC. Sendo assim, a resposta molecular pode ser definida como:

c) Resposta molecular: (1) Resposta Molecular Completa (RMC), com transcrito BCR-ABL indetectável; (2) Resposta Molecular Maior (RMM), com redução da quantidade de transcritos igual ou superior a 3 log, conforme escala internacional de mRNA do BCR-ABL (BCR-ABL/ABL menor ou igual a 0,1%); (3) Resposta Molecular Incompleta (RMI), com redução da quantidade de transcritos inferior a 3 log (BRASIL, 2013).

Figura 4 – Relação entre os diversos tipos de respostas, o número de células presentes e o número de transcritos BCR-ABL detectados por PCR



Fonte: Bacarani et al., (2006).

3.15 DEFINIÇÕES DOS TIPOS DE RESPOSTA

Os atuais critérios estabelecidos pelo *European Leukemia Net (ELN)* – Centro de pesquisa europeu de excelência para classificar o tipo de resposta ao tratamento

com MI são úteis para identificar pacientes que não respondem adequadamente à terapêutica e que necessitam de uma mudança no tratamento o mais precocemente possível. Esses critérios classificam a resposta em ótima e falha de resposta, com um grupo intermediário denominado de sinais de alerta (BACCARANI et al., 2013), de acordo com a tabela 2. O termo resposta subótima, que existia na classificação de 2009 (BACCARANI et al., 2009), foi substituído pelo grupo de sinais de alerta. Ele indica um grupo de pacientes nos quais as características clínicas da doença e a resposta ao tratamento requerem uma monitoração mais frequente para garantir que esses pacientes possam se beneficiar da mudança de abordagem terapêutica em tempo hábil para não evoluírem para falha (BACCARANI et al., 2013; FUNKE; PASQUINI, 2013).

Tabela 2 – Categorias de resposta ao tratamento

Tempo	Resposta “ótima”	Resposta “subótima” ou “atenção”	Falha
3 meses após diagnóstico	BCR-ABL \leq 10% e/ou Ph+ \leq 35%	BCR-ABL $>$ 10% e/ou Ph+ 36-95%	Sem RH e/ou Ph+ $>$ 95%
6 meses após diagnóstico	BCR-ABL \leq 1% e/ou Ph+ 0%	BCR-ABL 1 –10% e/ou Ph+ 1-35%	BCR-ABL $>$ 10% e/ou Ph+ $>$ 35%
12 meses após diagnóstico	BCR-ABL \leq 0,1%	BCR-ABL $>$ 0,1-1%	BCR-ABL $>$ 1% e/ou Ph+ $>$ 0%
Qualquer momento da evolução	BCR-ABL \leq 0,1%	Anormalidade cromossômicas em células Ph-	Perda da RHC, da RCC e da RMMaior (2 testes consecutivos), evolução clonal, mutação (alto nível de insensibilidade ao ITK)

Fonte: European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 (BACCARANI et al., 2013).

Após definidos e consagrados os consensos adotados internacionalmente para avaliação da resposta ao tratamento, o passo seguinte foi estabelecer a frequência ideal de realização dos exames hematológicos, citogenéticos e moleculares (tabela 3), de modo a capturar de forma racional a redução progressiva do clone leucêmico induzida (SPECTOR, 2008) (BACCARANI et al., 2013).

Tabela 3 – Recomendações de frequências das análises laboratoriais

Período	Análise a ser realizada
Ao diagnóstico	Hemograma semanalmente até estabilizar Citogenética PCR Qualitativa
Durante tratamento	Hemograma a cada 6-8 semanas Citogenética aos 3, 6 e 12 meses até obter RCC; após RCC anualmente PCR Quantitativa: a cada 3 meses até RMM; após RMM a cada 3 a 6 meses
Falha de resposta ou progressão	Citogenética PCR Quantitativa Análise Mutacional Imunofenotipagem na FB
Sinais de alerta	Análises moleculares e citogenéticas realizadas com maior frequência Recomendada citogenética convencional em casos de mielodisplasia e evolução clonal em células

Fonte: European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013.

O ELN recomenda, além das informações referente as respostas já citadas anteriormente, que a dose inicial diária de MI deve ser de 400 mg. Ademais, formula ainda recomendações de manejo clínico em caso de resposta do tipo “atenção” ou “falha” ao tratamento.

- a) Resposta ótima: manter o tratamento e monitorização.
- b) Resposta subótima ou atenção: aumentar a dose do ITK (1ª opção); considerar TMO; considerar novas drogas.
- c) Falha: Considerar transplante de medula óssea; considerar aumento da dose do ITK se não houver intolerância ou mutação T314I; considerar novas drogas.

Finalmente, o painel reconhece que as mutações são um dos mecanismos mais comuns de resistência ao MI. Por esse motivo, sugere que uma análise mutacional deve ser feita em todos os casos de resposta subótima ou “atenção”, de falha, ou de aumento no número de transcritos BCR-ABL, desde que esse aumento seja confirmado em duas determinações consecutivas (BACCARANI et al., 2013).

3.16 DESFECHOS CLÍNICOS DE LONGO PRAZO NA LMC

Em virtude dos avanços recentes no tratamento do câncer, um número progressivamente maior de drogas e de combinações e sequências terapêuticas

estão sendo avaliadas e tornando-se disponíveis para uso clínico nas diversas linhas de tratamento (OSHAUGHNESSY et al., 2002; MOURIDSEN et al., 2003).

Apesar da crescente disponibilidade de opções para pacientes e médicos, a escolha dos desfechos clínicos utilizados nos estudos vem ficando mais complexa; essa escolha é crítica para o desenvolvimento de novos fármacos e para progressos futuros (SARGENT; HAYES, 2008). Porém, existe grande controvérsia atual a respeito de quais desfechos usados em estudos clínicos mais bem representam o benefício associado à intervenção terapêutica de interesse (MACHADO et al., 2010).

Desfechos clínicos como sobrevida global, sobrevida livre de progressão e tempo para progressão são os mais usados em oncologia, ao menos nas fases avançadas de desenvolvimento clínico de uma nova droga ou combinação. Esses desfechos fornecem informações não só a respeito da ocorrência ou não de eventos como morte e progressão de doença, mas também do momento em que esses eventos ocorrem (MACHADO et al., 2010). Sendo assim, tais eventos são definidos a seguir:

a) Sobrevida Global (SG): tempo decorrido entre o início do tratamento e a ocorrência de óbito por qualquer causa ou o momento da última avaliação presente em prontuário (MAROTTI, 2007; MACHADO et al., 2010).

b) Sobrevida Livre de Progressão (SLP): definida como o tempo decorrido entre o início do tratamento e o desenvolvimento de fase acelerada ou crise blástica. Quando for ausente a progressão da doença, será considerado o tempo decorrido entre o início do tratamento e a última consulta registrada em prontuário (MAROTTI, 2007; MACHADO et al., 2010).

c) Sobrevida Livre de Eventos (SLE): definida como o tempo decorrido entre o início do tratamento e a ocorrência de perda de resposta hematológica, citogenética ou molecular. Quando for ausente a progressão da doença, será considerado o tempo decorrido entre o início do tratamento e a última consulta registrada em prontuário (MAROTTI, 2007; SILVEIRA, 2011).

4 MANUSCRITO

Avaliação do tratamento de Leucemia Mielóide Crônica com Inibidores da Tirosina Quinase

RESUMO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia da medula óssea originada da translocação entre os cromossomos 9 e 22 t(9:22), o cromossomo *Philadelphia* que resulta no gene híbrido BCR-ABL, o qual possui intensa atividade tirosino quinase, sendo responsável pela proliferação das células tumorais. Um grande avanço no tratamento da LMC foi conquistado com o surgimento de moléculas alvo-específicas, os Inibidores da Tirosino Kinase (ITK), que bloqueiam o sítio ativo da oncoproteína BCR-ABL. Objetivos: Descrever o perfil epidemiológico, respostas hematológicas, citogenéticas e moleculares, efeitos adversos assim como Sobrevida Global (SG), Sobrevida Livre de Progressão (SLP) e Sobrevida Livre de Eventos (SLE) para fases mais avançadas da doença dos pacientes com LMC, em tratamento com os ITK's regulamentados atualmente no Brasil, atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em um hospital público da região Sul do País. Métodos: Este estudo de coorte observacional e retrospectivo acompanhou a evolução de pacientes através da análise de prontuários. Resultados: Foram avaliados um total de 98 pacientes, 87 (88,8%) na fase crônica, com idade média de 47,36 anos e 58,2% eram homens. Mesilato de Imatinibe (MI) induziu resposta hematológica completa em 91,88%, molecular completa em 17,34% e molecular maior em 38,77%. Os efeitos adversos mais encontrados durante o uso dos ITKs foram: cãimbra (20%), mialgia (15%), rash (14%), náusea/vômito (10,2%) e parestesia (7,1%). A probabilidade de SG em 24 meses e em 60 meses foi de 96,5% e 95%, a SLP foi de 92,2% e 85,4% e a SLE 88,9% e 69,4% respectivamente. Conclusão: Os pacientes tratados com ITK's neste hospital apresentaram taxas de respostas hematológicas e moleculares inferiores às dos principais estudos clínicos, mas relacionaram-se com os desfechos em longo prazo (SG, SLP e SLE) semelhantes às descritas na literatura mundial, provavelmente justificando o investimento realizado pelo SUS na aquisição destes medicamentos.

Palavras-chave: leucemia mielóide crônica, inibidores de tirosino quinase, resposta, efetividade.

Introdução

Leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença genética de etiologia desconhecida, caracterizada por crescimento aumentado e não regulado de células precursoras mieloides na medula óssea (AQUINO et al., 2009). Tem incidência de 15 a 20% de todas as leucemias no adulto e apresenta maior predominância no sexo masculino (ALVARENGA et al., 2010). É uma doença trifásica que progride a partir da fase crônica para a fase acelerada e finalmente para a fase blástica e resultará na morte do paciente se não tratada (PINDOLIA; ZAROWITZ, 2002). Acomete adultos de ambos os sexos, entre 40 e 60 anos de idade, se não tratada a sobrevida média é de 3-8 anos após a manifestação clínica da doença (BERGANTINI et al., 2005; IQBAL et al., 2004).

A LMC está relacionada a um rearranjo cromossômico chamado cromossomo Philadelphia, caracterizado pela translocação recíproca $t(9;22)(q34;q11)$ que resulta no surgimento de um gene híbrido *BCR-ABL* cuja proteína homônima, de 210 KD, tem uma atividade tirosino quinase intensa e desregulada é responsável pela transformação maligna (DE KLEIN et al., 1982; LUGO et al., 1990).

Dentre as possibilidades terapêuticas para o tratamento desta patologia haviam opções paliativas disponíveis como o Bussulfano, a Hidroxiuréia, o Alfa-Interferon (α -IFN) e o Transplante de Células Hematopoéticas (TCTH), (HEHLMANN et al., 1993) sendo este o único com possibilidade de cura, porém com elevada morbi-mortalidade devido a complicações inerentes ao procedimento, além da dificuldade de obter um doador compatível (GRATWOHL et al., 2006).

Em meados de 2001, surge o primeiro representante da classe de inibidores da tirosina quinase, o Mesilato de Imatinibe (MI), que foi especialmente projetado contra seu alvo, a proteína BCR-ABL. Tal medicamento revolucionou o tratamento da LMC e produziu os melhores efeitos terapêuticos já alcançados, (LYDON; DRUKER, 2004) com exceção do TCTH.

Os resultados dos ensaios clínicos demonstraram a segurança e a eficácia do MI, determinaram suas doses padrões e seus efeitos adversos (KANTARJIAN et al., 2002). Além da superioridade na indução de respostas hematológicas completas (RHC) e melhor tolerabilidade, 85,2% dos pacientes tratados com MI em primeira linha e 60% em segunda linha alcançaram resposta citogenética maior (RCGM) em comparação com apenas 22,1% dos pacientes tratados com α -IFN + Ara-C

(citarabina), o tratamento de escolha anterior (O'BRIEN et al., 2003). Mais importante, cerca de 38% dos pacientes tratados com MI como primeira linha apresentam resposta molecular maior (RMM), resultado jamais obtido com o α -IFN (HUGHES et al., 2003).

Para aqueles pacientes que apresentam intolerância ou resistência ao MI, foram lançados posteriormente os inibidores de segunda geração Dasatinibe e Nilotinibe, usados em segunda linha de tratamento e incorporados no SUS em 2008 e 2013 respectivamente (BRASIL, 2014). Ambos possuem maior capacidade de ligação à proteína BCR-ABL e maior potência quando comparados ao MI, além disso são ativos contra várias mutações da oncoproteína BCR-ABL resistentes ao MI, com exceção da T315I (DELAMAIN; CONCHON, 2008; SANTOS; KANTARJIAN, 2011; O'HARE et al., 2005).

O Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) é um hospital público do Sistema Único de Saúde (SUS) e referência no tratamento de doenças hematológicas no Rio Grande do Sul. Devido à heterogeneidade da população e ao elevado custo destes medicamentos, foi realizado um estudo de coorte retrospectivo para avaliar os resultados a médio e longo prazo com o uso dos inibidores da tirosina quinase disponíveis atualmente para o tratamento de portadores de LMC atendidos neste hospital.

Objetivos

O principal objetivo deste estudo foi conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica no HUSM, referência em tratamento de doenças hematológicas no sul do Brasil, suas respostas hematológicas, citogenéticas e moleculares com o uso dos inibidores da tirosina quinase. Além disso, analisamos a sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida livre de eventos (SLE) após o início do tratamento com estes inibidores, a adesão a estes medicamentos, seus efeitos adversos mais frequentes, bem como a presença de alterações citogenéticas e mutações e suas relações com a progressão da doença.

Métodos

Este estudo de coorte retrospectivo realizado através da análise de prontuários dos pacientes com LMC em tratamento com inibidores da tirosina quinase no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) que tiveram suas respostas hematológicas, citogenéticas e moleculares monitoradas. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM CAAE 46884415.2.0000.5346.

Sendo nossa instituição totalmente pública e vinculada ao SUS, segue os protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde. Portanto, todos pacientes incluídos neste estudo iniciaram o tratamento com o IM em primeira linha e em caso de falha ou toxicidade tiveram seu medicamento alterado para um inibidor de segunda linha, Dasatinibe ou Nilotinibe. O diagnóstico foi firmado através de hemograma, mielograma, biópsia de medula óssea, cariótipo e biologia molecular.

Os dados foram coletados nos prontuários dos pacientes e analisados através de métodos de estatística descritiva e relacionados em números absolutos, frequência, médias e desvio padrão. Em todas as análises, o nível de significância foi mantido inferior a 0,05.

Os registros das dispensações dos ITK's pela farmácia ambulatorial da instituição foram utilizados como base para determinar o critério de adesão. A adesão ao tratamento foi avaliada utilizando-se o critério de 95% de adesão (GROSS et al., 2006; PATERSON et al., 2000) aplicado ao número de dispensações no período, ou seja, os pacientes que tinham 11 dispensações no período de 12 meses foram considerados aderentes.

As respostas hematológicas, citogenéticas e moleculares foram interpretadas através dos exames conforme segue:

- a) Resposta Hematológica: avaliada através de hemograma; considera as contagens leucocitárias, diferencial e plaquetária e é definida de acordo com: (1) normalização das contagens celulares com leucócitos abaixo de $10.000/\text{mm}^3$; (2) ausência de células imaturas (a partir de mielócitos) no sangue periférico; (3) plaquetopenia abaixo de $450.000/\text{mm}^3$; (4) basofilia inferior a 5% no sangue periférico (BRASIL, 2013; BACCARANI et al., 2013).
- b) Resposta Citogenética: (1) Completa (RCC), com Ausência do Cromossomo "Ph"; (2) Parcial (RCP), com 1%-35% de metáfases com Cromossomo "Ph"; (3) Menor

(RCMe), com 36%-65% de metáfases com cromossomo “Ph”; (4) Mínima (RCm) com 66%-95% de metáfases com Cromossomo “Ph”; e (5) Ausente (RCA), com mais de 95% de metáfases com Cromossomo “Ph” (BRASIL, 2013).

c) Resposta molecular: (1) Resposta Molecular Completa (RMC), com transcrito BCR-ABL indetectável; (2) Resposta Molecular Maior (RMM), com redução da quantidade de transcritos igual ou superior a 3 log, conforme escala internacional de mRNA do BCR-ABL (BCR-ABL/ABL menor ou igual a 0,1%); (3) Resposta Molecular Incompleta (RMI), com redução da quantidade de transcritos inferior a 3 log (BRASIL, 2013).

As curvas de SG, SLP e SLE foram construídas através do método de Kaplan-Meier. Tais curvas tiveram como ponto de partida a data do início do tratamento com os ITK's até a data do óbito ou da última consulta, da progressão da doença ou a troca de medicamento respectivamente.

Os dados foram processados e analisados a partir da construção de um banco de dados (*Excel*® 2007) e de um programa de análise específico para o cumprimento dos objetivos da pesquisa, com o auxílio do *software Statistical Package for Social Science* 15.0 (SPSS).

Resultados

Foram incluídos 98 pacientes que iniciaram o tratamento entre março de 2002 e outubro de 2015. As características dos pacientes estão detalhadas na Tabela 1. Quanto ao sexo e idade ao diagnóstico verificou-se que os 57 pacientes do sexo masculino (58,2%) tem idade entre 14 e 79 anos, média de 47,36 anos ($\pm 15,75$) e as 41 pacientes do sexo feminino apresentaram idade entre 10 e 84 anos, média de 51,60 anos ($\pm 18,81$). A média de idade geral foi de 49,13 anos.

Tabela 01: Características dos pacientes n=98

Variáveis	Frequência (n)	Percentual (%)
Sexo		
Feminino	41	41,8
Masculino	57	58,2
Etnia		
Branco	88	89,8
Negro	8	8,2
Pardo	2	2,0
Fase ao diagnóstico		
Crônica	87	88,8
Acelerada	4	4,1
Blástica	2	2,0
Ignorada	5	5,1
Alterações cromossômicas¹		
Sim	15	15,3%
Não	83	84,69%
Mutações²		
Não	94	95,9
Sim	4	4,1
Óbito		
Não	92	93,9
Sim	6	6,1

Legenda: 1 = Duplo *Ph*, *Ph* variante, nulissomia do Y e trissomias; 2 = F4865, Q252H e T351I.

Em todos os pacientes foi caracterizada a presença do cromossomo *Ph*. Alterações cromossômicas adicionais e variantes foram observadas ao diagnóstico ou na fase de agudização e estavam presentes em doze pacientes como demonstrados na Tabela 2. As mais comuns: duplo cromossomo *Ph*+ (6) e cromossomo *Ph*+ variante (4). Na mesma tabela também é possível observar a evolução destes pacientes em relação à troca de ITK e sobrevivência. Verificou-se ainda que quatro (4,1%) pacientes tinham a presença de mutação, as quais foram identificadas como: F4865, Q252H e T351I.

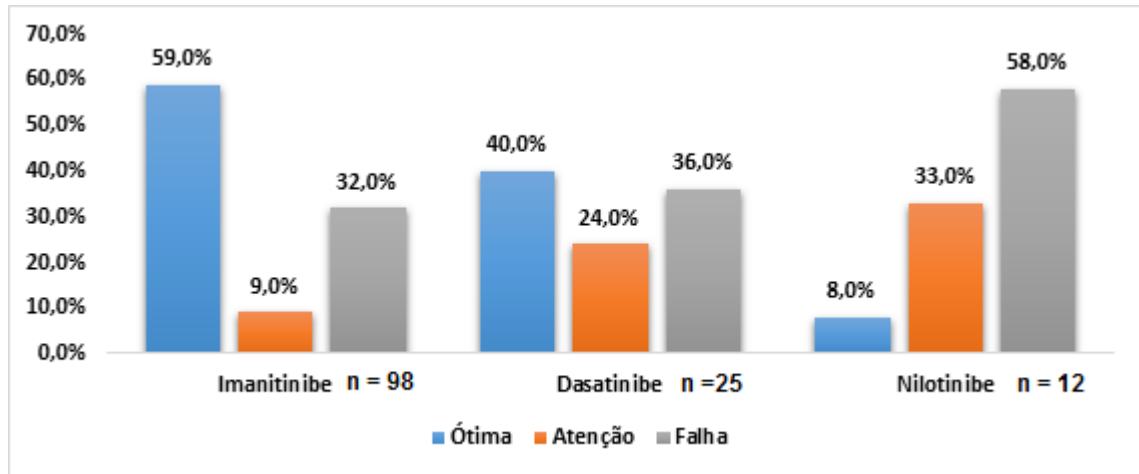
Tabela 02: Alterações cromossômicas adicionais e variantes observadas nos pacientes com LMC tratados com ITK's

Paciente	Alteração Cromossômica ou Mutação	Fase	Troca de ITK	Desfecho do paciente
62	Duplo Ph	Agudização	MI → D → N	Óbito
98	Duplo Ph e +8, +14, +19 e +20	Agudização	MI → D	Seguimento
91	Duplo Ph, +19, +20 e +21 e +22	Agudização	MI → D	Seguimento
38	Duplo Ph e +8	Agudização	Não	Seguimento
50	Duplo Ph	Agudização	Não	Seguimento
29	Nulissomia do Y e +7 e +19	Agudização	MI → D	Óbito
28	Duplo Ph e +8	Diagnóstico	MI → D	Seguimento
51	Nulissomia do Y	Diagnóstico	Não	Seguimento
11	t(1,9,22) ^a	Diagnóstico	MI → D	Seguimento
34	t(12,9,22) ^b	Diagnóstico	Não	Seguimento
58	t(14,9,22) ^c	Diagnóstico	Não	Seguimento
19	t(2,9,22) ^d	Diagnóstico	MI → N	Óbito

Legenda: MI = Mesilato de Imatinibe, D = Dasatinibe, N = Nilotinibe, ^{a, b, c, d} translocações variantes.

Todos os pacientes receberam tratamento inicial com MI, destes 29 migraram para o tratamento de segunda linha, 25 (25,5%) para Dasatinibe e 4 (4,08%) para Nilotinibe. Uma segunda migração ocorreu em 8 de 25 (32%) pacientes que não responderam ao Dasatinibe e passaram a receber Nilotinibe. Dos 98 pacientes estudados dois pacientes falharam às três opções de inibidores disponíveis atualmente e dez pacientes falharam completamente a dois dos inibidores. A Figura 1 mostra as respostas observadas para cada inibidor.

Figura 01: Distribuição da resposta dos pacientes aos inibidores (n=98)



Foi possível identificar a presença ou não de efeitos adversos em 88 pacientes; 57 (64,77%) pacientes apresentaram efeitos adversos que estão na Tabela 2. Eventos como hepatotoxicidade, plenitude pós-prandial, eosinofilia persistente e derrame pleural foram relatados uma vez. Apenas dois pacientes tiveram seus tratamentos suspensos; um por hepatotoxicidade sofreu suspensão temporária e o outro está sem nenhum tratamento devido à cardiotoxicidade por mais de 60 meses e encontra-se com resposta molecular completa.

Tabela 03: Distribuição de frequência dos efeitos adversos

Efeitos adversos	Frequência (n)	Percentual (%)
Câimbra	20	22,72
Mialgia	15	17,04
Rash	14	15,90
Náusea/vômito	12	13,63
Parestesia	7	7,95
Outros	5	5,68
Cefaleia	5	5,68
Diarreia	4	4,54
Pancitopenia	3	3,1
Edema Periorbital	3	3,1
Edema Periférico	2	2,27
Edema Facial	2	2,27
Trombocitose	2	2,27
Tontura	2	2,27
Plaquetopenia	2	2,27
Cardiotoxicidade	2	2,27

O registro da dispensação dos ITK's pela farmácia ambulatorial da instituição foi utilizado como base para determinar o critério de adesão. Em 91 pacientes foi possível observar o registro de dispensações, entre estes oitenta e seis (94,50%) pacientes foram considerados aderentes e 5 (5,4%) não aderentes.

Durante o tratamento com ITK, a resposta hematológica foi monitorada através do hemograma a cada quatro semanas, a citogenética trimestralmente até a RCC e após anualmente; e a resposta molecular trimestralmente até RMM e após atingir esta resposta semestralmente. Há uma redução da frequência dos exames citogenéticos durante o tratamento com os ITK's ao mesmo tempo em que aumenta a dos exames por PCR quantitativos. As respostas hematológicas, citogenéticas e moleculares de cada ITK, podem ser observadas na tabela 04.

Tabela 04: Resposta hematológica, citogenética e molecular dos pacientes com LMC aos ITK's

Resposta	MI (n=98)	Dasatinibe (n=25)	Nilotinibe (n=12)
Hematológica Completa	91,88%	84%	58,33%
Citogenética Completa (RCC)	29,59%	8%	
Citogenética Parcial (RCP)	9,18%	4%	
Citogenética menor (RCmenor)	3,06%	4%	
Citogenética mínima (RCmín)	2,04%	4%	
Sem resposta Citogenética	11,22%	12%	
Ausência de controle por citogenética *	44,91%	68%	100%
Molecular Completa (RMC)	17,34%	8%	
Molecular Maior (RMM)	38,77%	36%	25%
Molecular Imcompleta (RMI)	22,44%	28%	33%
Sem Resposta Molecular	21,42%	28%	41,66%

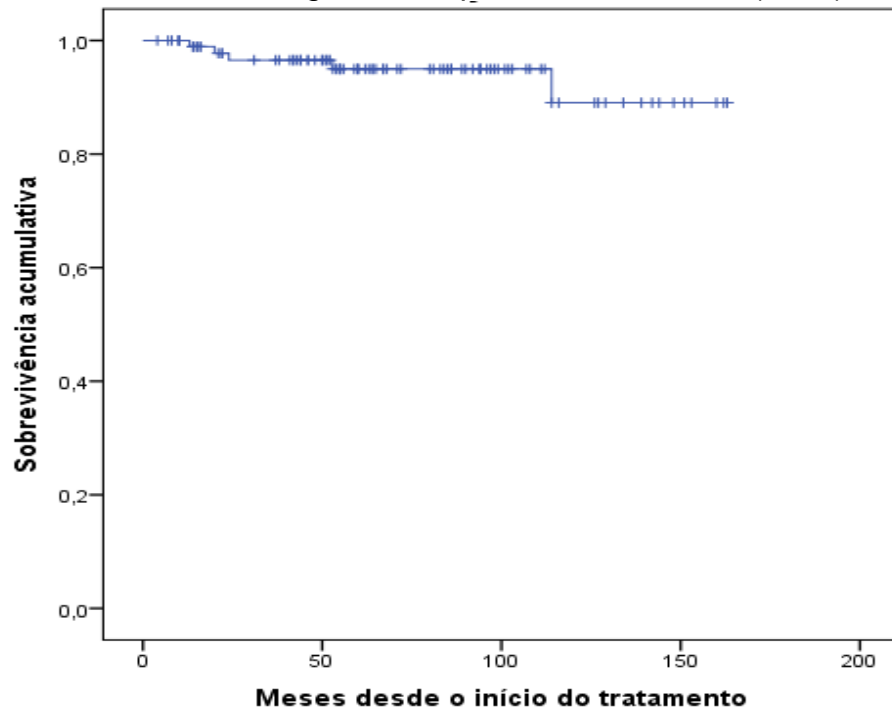
*A partir da realização do PCR *real time* a citogenética deixou de ser exame de rotina.

A média de tempo de tratamento com o MI, em meses, foi de 60,95 meses ($\pm 41,13$), com o Dasatinibe 24,41 ($\pm 21,04$) e com o Nilotinibe 29,78 ($\pm 26,72$).

Avaliando os resultados da Figura 02 verifica-se que quando analisada a sobrevida global dos pacientes com LMC que começaram o tratamento com

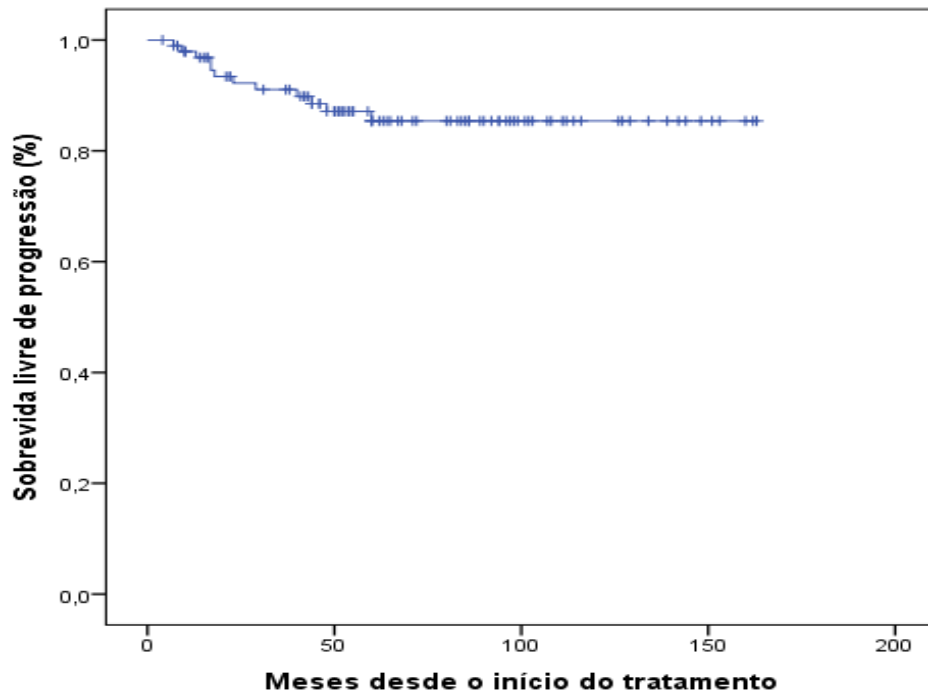
inibidores, verificou-se que em 2 anos, a sobrevida foi de 96,5% e em 60 meses (5 anos), a probabilidade de sobrevida foi de 95%. Todos os seis pacientes que foram a óbito tiveram progressão da doença e destes, dois tinham a presença de alterações cromossômicas adicionais.

Figura 02: Curva de sobrevida global dos pacientes com LMC (n=98)



Quando avaliada a progressão da doença para fases mais avançadas (Figura 03), verificou-se que isso ocorreu em 12 (12,2%) casos, sendo que destes 6 (50%) pacientes apresentavam alterações cromossômicas adicionais, 6 (50%) não modificou o status cromossômico sendo um deles Ph variante.

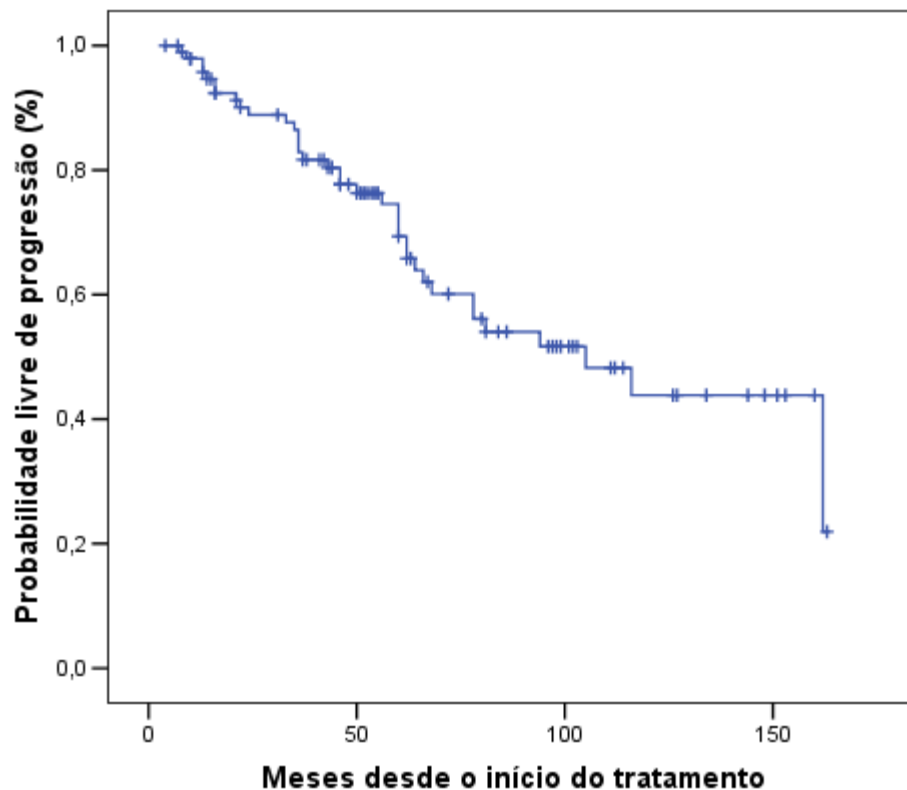
Figura 03: Sobrevida livre de progressão dos pacientes com LMC (n=98)



Avaliando os resultados apresentados na Figura 03, verifica-se que a sobrevida livre de progressão dos pacientes com LMC com o uso de inibidores em 24 meses (2 anos) foi 92,2% e em 60 meses (5 anos) foi 85,4%. A média de meses sem progressão foi 27,08 ($\pm 20,50$) e mediana igual a 17,08 meses. Seis pacientes progrediram com menos de 20 meses de tratamento. Uma paciente teve progressão após 60 meses de tratamento.

A sobrevida livre de eventos dos pacientes com LMC com o uso de inibidores em 24 meses foi 88,9% e em 60 meses foi 69,4%, conforme a figura 04. O tempo mediano da sobrevida livre de eventos foi 105 meses.

Figura 04: Curva de sobrevida livre de eventos dos pacientes com LMC (n=98)



Discussão

O HUSM, hospital público federal e ligado à Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), é referência no tratamento de doenças hematológicas, que atende pelo Sistema Único de Saúde (SUS) a uma população bastante heterogênea de pacientes, oriundos de todas as regiões do estado do Rio Grande do Sul. Em 2001, o IM, primeiro inibidor da tirosina quinase aprovado no Brasil (BRASIL, 2001) passou a ser prescrito nesta instituição para tratamento de pacientes que não haviam respondido ou que apresentaram intolerância ao alfa-interferon. Dado o relativo pouco tempo de uso destes medicamentos o seguimento mediano em nosso trabalho foi de 70 meses e os desfechos analisados em 24 e 60 meses. Porém, alguns pacientes apresentaram um tempo de uso destes medicamentos de até 163 meses.

A epidemiologia de nossos pacientes aproximou-se dos dados da literatura mundial no que diz respeito à idade ao diagnóstico. A média de idade encontrada

em nosso estudo (49,13 anos) se aproxima dos valores encontrados em pesquisas de instituições internacionais (DE LAVALLADE et al., 2008) e nacionais (FUNKE et al., 2005; NARDINELLI, 2008; SERPA et al., 2010; SILVEIRA, 2011) e próximo também ao indicado pela Organização Mundial da Saúde, que demonstra ser entre a quinta e a sexta década de vida as maiores frequências de diagnósticos (DEININGER & DRUKER, 2003). Nossos resultados são concordantes com estudos brasileiros, confirmando pesquisas que apontam, a media de idade em países em desenvolvimento como o Brasil, ser no mínimo dez anos mais baixa (WANG et al., 2010). Quanto ao sexo, tivemos uma leve predominância do sexo masculino (58,2%) ou 1,39 homem para cada mulher, como preconiza a literatura de 1,3 homem para cada mulher (RIES et al., 2004; CAMPOS et al., 2010).

Alterações cromossômicas adicionais à translocação t(9;22) foram observadas em 12 pacientes (12,24%), sendo as mais frequentes: Duplo cromossomo Ph+ e cromossomo Ph+ variante. Resultado semelhante ao verificado por Aquino e colaboradores (2009) em torno de 11,53%. Alvarenga e colaboradores (2010) encontraram índices maiores em seus pacientes, próximo a 34%.

Conforme Chauffaille (2008), o cromossomo Ph variante ocorre entre 5% e 10% dos casos podendo implicar em doença de comportamento semelhante àquela com cromossomo Ph clássico ou apresentar-se de forma mais agressiva, devido ao envolvimento de outros genes ou a fenômenos de instabilidade genômica.

A aquisição de um segundo cromossomo Ph (duplo Ph) pode estar presente em alguns casos ao diagnóstico (7%), porém conforme Schoch (2003) e Alimena (2006) o mais frequente seja a ocorrência em fases mais tardias, no decorrer da progressão da doença. Situação esta que vai ao encontro de nossos resultados, onde a grande maioria dos casos de duplo Ph foi detectada em fases de agudização da LMC. Além disso, é importante salientar que a periodicidade de realização do cariótipo pode detectar tais situações meses antes de outras manifestações clínicas ou hematológicas (CHAUFAILLE, 2008).

Sabe-se que a aquisição dessas alterações cromossômicas contribui para um aumento no potencial proliferativo e redução do potencial para expressão dos programas de diferenciação celular caracterizando, portanto, progressão da doença e conseqüentemente alteração do tratamento para ITK's de segunda geração. Situação esta demonstrada em nosso estudo, quando verificado que dos pacientes sem alteração cromossômica, aproximadamente 72% permaneceram no mesmo

tratamento, enquanto aqueles que possuíam alteração cromossômica 41% permaneceram no mesmo tratamento. Situação confirmada no estudo de Marktel (2003) onde foram identificados entre 102 pacientes, 15 (14,70%) com evolução clonal durante o tratamento. Os pacientes com evolução clonal apresentaram uma maior incidência de progressão quando comparados aos indivíduos sem evolução clonal: 94,1% x 34,3% (MARKTEL, 2003).

Além disso, a presença de anormalidades cromossômicas adicionais confere menor sobrevida global e sobrevida livre de progressão em cinco anos (MEGGYESI et al., 2012) confirmando os achados deste estudo, onde havia a presença destas anomalias em 50% dos óbitos e em 50% dos pacientes que progrediram para fases mais avançadas da doença.

A presença de mutações (4,08%) na amostra de pacientes analisados foi bastante baixa se comparada a outros estudos, onde taxas de até 40% (CORBIN et al., 2003) e 37% (SILVEIRA et al., 2014) de mutação foram verificadas. Isto pode ter ocorrido devido a não disponibilidade do exame de pesquisa de mutação em nossa instituição, determinando que nossos resultados fiquem bastante subestimados.

A presença de mutações é o mecanismo mais associado ao fenótipo de resistência aos ITK's utilizados no tratamento da LMC. O status mutacional de um paciente é uma ferramenta muito útil no contexto clínico e importante na estratégia terapêutica a ser adotada, como aumento de dose, troca para ITK's de segunda e terceira geração ou indicação de TCHT (SOVERINI et al., 2011). Pacientes com a mutação T315I representaram a metade das mutações encontradas em nosso estudo e constituem um dos maiores desafios terapêuticos, pois sua detecção é um marcador de falha com IM, Dasatinibe e Nilotinibe (BACCARANI et al., 2009).

O tempo de tratamento médio, em meses, com IM neste estudo (60,95) foram correspondentes às encontradas por Marin (2010), Efficace (2012) e Barbosa (2015) que foram 59, 61 e 65 meses respectivamente. As médias de tempo de tratamento com os inibidores de segunda geração são naturalmente menores devido ao lançamento mais recente destes.

Observou-se que, de uma maneira geral, os inibidores foram além de seguros, bem tolerados pelos pacientes. A grande parte dos efeitos adversos foi de intensidade leve a moderada e raramente foi necessário suspender o medicamento como já relatado por Thanopoulou e Judson (2011). A descontinuação do

tratamento, necessária em apenas dois casos (2%) aproximou-se mais da taxa de suspensão de Deininger et al. (2003) que apresentou-se menor que 5% do que Barbosa (2015) que em seu estudo nacional, verificou taxa de 10,8% de descontinuação. Os efeitos adversos não hematológicos mais encontrados (cãimbra, mialgia, rash, náusea, parestesia e edema) foram bem semelhantes aos descritos por Druker et al., (2006) quando analisou tais efeitos em relação ao MI. Alvarenga e colaboradores (2010) encontrou resultados mais elevados em relação às dores musculoesqueléticas, manifestações gastrointestinais e dermatológicas com 45%, 70% e 51% respectivamente. As queixas de dor muscular-esquelética, cãimbras, mialgias e artralguas são reações frequentes ao uso de praticamente todos os ITK's afetando aproximadamente um terço dos pacientes e raramente podem ser graves a ponto de levar a descontinuação do tratamento (FUNKE, 2008). Dado confirmado em nossa análise, onde 35 (39,72%) pacientes apresentaram tais sintomas, geralmente no início do tratamento, com tendência à melhora após alguns meses. O aparecimento de manifestações clínicas adversas devido ao uso dos ITK's tem sido relacionado ao fato destes medicamentos inibirem algumas vias de sinalização diferente da via BCR-ABL, como o receptor PDGF, e c-KIT. Neste sentido, a formação de edema, presente em 7% de nossa amostra, pode estar associada com a inibição da via do receptor PDGF que regula a pressão do fluido intersticial (ATALLAH et al., 2007; ALVARENGA et al., 2010).

As taxas de adesão verificadas (94,50%) foram mais próximas às da análise de Almeida et al. (2013) que verificou uma adesão, através da aplicação de questionários, de 96,5% dos pacientes em uso de ITK. Já Noens et al. (2009) e Ibrahin et al. (2011) que aplicaram em seus estudos metodologia semelhantes à nossa encontraram taxas próximas de 66% e 69% respectivamente. Embora o índice de posse do medicamento não garanta a adesão, é um método importante para detectar a não adesão, já que sem o medicamento jamais haverá adesão. A adesão é parte fundamental para o sucesso farmacoterapêutico, conforme demonstrado por Almeida (2013) que verificou adesão significativamente melhor em pacientes que apresentavam resposta molecular maior quando comparado ao grupo que não havia atingido tal resposta. Mensurar a adesão pode ser uma forma de garantir a efetividade do medicamento e traçar estratégias para melhorar o tratamento do paciente. A falta de um padrão ouro para mensurar a adesão nos remete a uma diversidade de metodologias que podem ser utilizadas.

O MI mostrou taxas de resposta hematológica (91,88%) muito semelhantes a outros estudos nacionais que verificaram respostas de 91,4% (SILVEIRA, 2010) e 88,5% (SANTOS, 2007). Melhores respostas foram relatados em pesquisas internacionais, onde até 98% de resposta hematológica foi observada (DE LAVALLADE et al., 2008) e o estudo IRIS que demonstrou 96,8% desta resposta (O'BRIEN et al., 2003). Considerando que a grande maioria dos pacientes fez tratamento prévio com hidroxiuréia (agente citorredutor), antes da introdução com MI, o controle celular era esperado mais precocemente.

O índice de resposta hematológica verificada neste estudo quanto ao uso dos inibidores de segunda geração ficaram aquém do que demonstra a literatura, em que 91% dos pacientes atingiram RHC com Dasatinibe e 76,69% com Nilotinibe (KANTARJIAN et al., 2007). Isto pode ter ocorrido devido ao menor número de pacientes, em uso destes medicamentos, quando comparado ao dos estudos clínicos, resistência prévia aos ITK's, heterogeneidade da população quando comparadas aos dos estudos clínicos e uso irregular da medicação.

O exame citogenético tem papel primordial no acompanhamento de pacientes com LMC, pois além do diagnóstico diferencial entre a LMC e outras leucemias também monitora a resposta terapêutica bem como o surgimento de outras alterações cromossômicas adicionais ao *Ph+*, acrescentando importantes informações em relação ao prognóstico do paciente. A diminuição da frequência destes exames durante o acompanhamento terapêutico dos pacientes coincidiu com a disponibilização em nossa instituição do PCR quantitativo, que monitora a resposta molecular e tem correlação com a análise citogenética, já que nenhum paciente apresenta progressão citogenética na vigência de resposta molecular (ROSS et al., 2006). Fato este, que pode sugerir uma possível substituição de um exame pelo outro durante este período. Porém é importante salientar que apesar da correlação entre estes testes outros fatores prognósticos podem estar associados às respostas moleculares ou citogenéticas, portanto não favorecendo a substituição de métodos (MARIN et al., 2005).

A resposta molecular ao uso do MI foi ao encontro dos resultados encontrados por Silveira (2011) que verificou taxa de RMM em 37,1% e RMC de 15,2% enquanto as verificadas neste estudo foram de 38,77% e 17,34% respectivamente. Porém ficaram abaixo dos índices alcançados pelo estudo IRIS (HUGHES et al., 2010). A resposta molecular incompleta, ou seja, inferior a queda

de 3 log foi de 22,44%, resultado inferior se comparado com Mion (2014) que foi de 82,7% e com o estudo IRIS cujo resultado foi 83,8% (HUGHES et al., 2010). As respostas moleculares com o uso dos demais inibidores tanto Dasatinibe quanto Nilotinibe foram ainda menores, contrariando Kantarjian (2010) e Saglio (2010) que relatam em seus estudos um aumento em 18% e 22% na RMM com o uso do Dasatinibe e Nilotinibe respectivamente. Porém cabe ressaltar o pequeno número de pacientes que usam os inibidores de segunda geração em nossa instituição. Do total de pacientes que alcançaram RMC, cinco deles mantiveram seus PCR's negativados em tratamento com o MI, semelhante proporcionalmente ao encontrado por Lin e colaboradores (2010). De fato, os resultados da análise molecular no presente estudo não se confirmaram com os da literatura e talvez com um número maior de pacientes em tratamento com os inibidores de segunda geração e um seguimento mais longo dos pacientes poderemos verificar se estes resultados se manterão.

Há um paciente que foi tratado com MI por oito anos e há mais de cinco anos está sem nenhum tipo de tratamento, devido a suspensão do medicamento por cardiotoxicidade, e com RMC. Tal situação leva ao questionamento sobre a segurança de interrupção da terapêutica e uma possível cura para a LMC. No estudo *Stop Imatinib Trial* (STIM), dos 100 pacientes que entraram no protocolo, 56 pacientes tiveram recidiva molecular após a parada do MI e a probabilidade geral de permanecer em RMC em 12 meses foi de 43% (MAHON et al., 2010) A sobrevida livre de recidiva molecular nesses pacientes foi de 41% em 1 ano e 38% em dois anos. Em todas as recaídas o MI foi reintroduzido, mantendo sua sensibilidade, ou seja, não houve casos de resistência pós-parada do medicamento.

Realmente estes dados são notáveis, porém pouco se sabe sobre a segurança dessa interrupção a longo prazo, já que os períodos de seguimento dos pacientes são breves. Além disso, devemos buscar a melhoria das técnicas de avaliação de células leucêmicas residuais para detectar quais pacientes podem descontinuar o MI. Dasatinib e Nilotinib podem melhorar estes resultados, uma vez que são drogas mais potentes. No momento, a parada deve ser realizada apenas em estudos clínicos, apesar de nos encorajar em alguns casos especiais, como em mulheres em uso prolongado de ITK's que engravidam.

A taxa de SG dos pacientes em uso de ITK's foi alta, em 24 meses de seguimento 96,5% dos pacientes estavam vivos e em 60 meses 95%. Tais achados

foram ao encontro dos de Kantarjian e colaboradores (2002) (95% em dois anos) e Santos (2007) em um estudo realizado também no Rio Grande do Sul, encontrou uma SG em 18 meses de tratamento com MI estimada em 98,2%.

Mesmo resultado verificado em dois anos por Funke (2005) em pacientes em tratamento com MI. Sobrevida global de 87% no mesmo período foi encontrada por Kantarjian (2011) em pacientes em tratamento com Nilotinibe. Atualização do estudo IRIS após seis anos de seguimento mostra SG de 88%. Embora as comparações em outros estudos levem em consideração o tratamento de apenas um dos inibidores, nossa curva pretende demonstrar uma sobrevida global cumulativa devido à disponibilidade de outros inibidores de tirosina quinase que podem ser introduzidos no tratamento quando for detectada a perda de resposta pelo paciente.

A sobrevida livre de progressão para fases mais adiantadas da doença (FA ou CB) aos 2 anos (92,2%) e aos 5 anos (85,4%) demonstraram o benefício dos ITK's administrados durante longo prazo. A SLP em 18 meses nos pacientes em fase crônica, assim como a maioria de nossos pacientes, no MD Anderson, em Houston, USA (KANTARJIAN et al., 2002) foi estimada em 89%, semelhante também à SLP de 91,1% encontrada por Santos (2007). Estes resultados são discretamente inferiores aos reportados pelo IRIS atualizado pós 6 anos, onde taxas de 93% foram verificadas (HOCHHAUS et al., 2009). A SG global em nosso estudo foi superior à observada em outros estudos e no estudo IRIS enquanto a taxa de SLP foi inferior. Uma explicação para esta diferença, talvez se situe no problema de notificação dos eventos, quando o estudo é baseado em dados institucionais. Enquanto alguns pacientes que pioram de suas doenças continuam frequentando o hospital de atendimento especializado (e sua progressão pode ser notificada), o óbito, muitas vezes ocorre em outros serviços, onde os pacientes recebem assistência no final de seu período de evolução (e pode deixar de ser informado ao serviço especializado). Em estudos clínicos o sistema de notificação é mais rigoroso, há busca ativa de informações e os dados dificilmente são perdidos.

A definição de sobrevida livre de eventos, neste trabalho, incluiu as mesmas variáveis classificadas como progressão no estudo IRIS inicial: perda de resposta hematológica, citogenética ou molecular alcançada resultando consequentemente na troca do ITK. Com o advento de exames mais sensíveis, como PCR, hoje é possível a detecção muito precoce de progressão de doença ou resistência ao ITK. Sendo assim, a curva SLE construída em nosso estudo levou em consideração a

troca de inibidor, sugerindo uma intervenção prévia antes da efetiva progressão da doença. A SLE em 24 meses de 88,9% e em 60 meses mostrou queda significativa ao longo do tempo, chegando a 69,4%. Silveira (2011) também encontrou resultados semelhantes (67,5%). Resultados bastante inferiores ao IRIS que após 6 anos de seguimento obteve uma SLE de 83% (HOCHHAUS et al., 2009).

Os fatores que podem explicar tais diferenças são os aspectos clínicos dos pacientes no início do tratamento, características biológicas de maior agressividade da doença, ou talvez, irregularidade no uso do medicamento.

Conclusão

Os inibidores da tirosina quinase representam importante avanço no tratamento da LMC, sendo atualmente possível obter sobrevida praticamente similar à da população geral. Porém, é fundamental estar atento a uma série de detalhes que possibilitam esse resultado. Uma parcela dos pacientes apresentará resistência ou então algum grau de toxicidade com estes agentes orais, e a disponibilidade de diferentes agentes ITK auxilia significativamente no manejo desses efeitos adversos. A familiaridade com os exames laboratoriais de monitoramento também é essencial para o correto manuseio dos ajustes. O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) ainda reserva sua função no tratamento da LMC, porém cada vez mais está relegado a um segundo plano tendo em vista a progressiva efetividade dos TKIs.

Concluimos que os pacientes tratados com ITK's no HUSM apresentaram de maneira geral, boas respostas hematológicas, citogenéticas e moleculares com baixa toxicidade, bem como SG, SLP e SLE, aparentemente semelhantes às descritas na literatura. Apesar do elevado custo destes medicamentos e o fato que não possam ser descontinuados, os bons resultados proporcionados por esta droga provavelmente justificam o alto investimento feito pelo SUS na aquisição destes medicamentos.

Referências

ALIMENA, G; BRECCIA, M; LATAGLIATA, R. et al. Sudden blast crisis in patients with Philadelphia chromosomepositive chronic myeloid leukemia who achieved

- complete cytogenetic remission after imatinib therapy. **Cancer**, n. 107, p.1008 - 1013, 2006.
- ALMEIDA, H.M; PAGNANO, B.B.K; VIGORITO, C.A. et al. Adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukaemia. **Acta Haematol**, v.1, n. 130, p.16-22, 2013.
- ALVARENGA, F.T. et al. Efeitos adversos e resposta citogenética em pacientes com leucemia mielóide crônica tratados com imatinibe. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 2, n.32, p.116-122, 2010.
- AQUINO, S.S; GONÇALVES, P.R; SILVA, B.L. Acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes com leucemia mielóide crônica em uso de mesilato de imatinibe na Universidade Federal do Ceará. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v.3,n.31, p.137-142, 2009.
- ATALLAH, E; KANTARJIAN, H; CORTES, J. Emerging safety with imatinib and other abl tyrosine kinase inhibitors. **Clin Lymphoma Myeloma.**; v.7, n.3, p.105-12, 2007.
- BACCARANI, M; CORTES, J; PANE, F. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. **J Clin Oncol**, v.27, n.35, p. 6041-6051, 2009.
- BARBOSA, A.P. **Intervenção educativa pró-adesão farmacológica em pacientes com leucemia mielóide crônica tratados com mesilato de imatinibe em Goiânia-Goiás.** Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina (FM), Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Goiânia, 2015.
- BERGANTINI, A.P.F. et al. Leucemia mielóide crônica e o sistema Fas-FasL. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v.2, n.27, p.120-125, 2005.
- BRASIL. Secretaria de Assistência à Saúde/Ministério da Saúde. Portaria no 431 de 3 de outubro de 2001. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica do Adulto.** Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
- BRASIL. Portaria nº 347, de 23 de junho de 2008. Altera o item 4 do anexo da portaria SAS/MS Nº 431, de 03 de outubro de 2001, conforme anexo desta portaria. **Diário Oficial da união**, Brasília, Seção I, p.54, 25 de junho de 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia.** 1ª Ed. p. 39, 2014.
- CAMPOS, M.G.V; ARANTES, A.M; OLIVEIRA, J.S.R. et al. Chronic myeloid leukemia: a disease of youth in Brazil. **Leuk Res** v.4, n.34, p. 542-544, 2010.
- CHAUFFAILLE, M.L.L.F. Análise citogenética e FISH no monitoramento da LMC em tratamento com inibidores da tirosino quinase. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v.30, n.1, p.13-19, 2008.

- CORBIN, A.S; LA ROSEE, P; STOFFREGEN, E.P. et al. Several BCR-ABL kinase domain mutants associated with imatinib mesylate resistance remain sensitive to imatinib. **Blood**, v. 101, p. 4611–4614. 2003.
- DEININGER, M.W; DRUKER, B.J. Specific targeted therapy of chronic myelogenous leukemia with imatinib. **Pharmacol Rev**, v. 55, n. 3, p. 401-423, 2003.
- DEININGER, M.W.; O'BRIEN, S.G.; FORD, J.M et al. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. **J Clin Oncol**, v. 21, n. 8, p. 1637-1647, 2003.
- DELAMAIN, M.T; CONCHON, M. Os inibidores de tirosino quinase de segunda geração. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 1, n. 30, p. 30-47, 2008.
- DE KLEIN, A; VAN KESSEL, A.G; GROSVELD, G. et al. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocyticleukaemia. **Nature**, v.300, n. 5894, p.765-767,1982.
- DE LAVALLADE, H.; APPERLEY, J. F.; KHORASHAD, J. S. et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. **J Clin Oncol**, v.26, n.20, p.3358-3363, 2008.
- FUNKE, V.A.M; MEDEIRO, C.R; LIMA, D.H. Therapy of chronic myeloid leukemia with imatinibmesylate in Brazil: a study of 98 cases. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v.27, n.3, p.159-165, 2005.
- FUNKE, M.A.V. **Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica – Visão prática com algoritmos**. Cap.1, p.11, 1ª ed. São Paulo, Ed. Segmento Farma, 2008.
- GRATWOHL, A; BRAND, R; APPERLEY, J. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. **Haematol**, v.91, n.4, p.513-521, 2006.
- GROSS, R; YIP, B; LO RE. I.I.I. et al. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1suppression. **The Journal of Infectious Diseases**, v.194, p.1108-1114, 2006.
- HEHLMANN, R; HEIMPEL, H; HASFORD, J. et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. **Blood**. v.82, n.2, p.398-407, 1993.
- HUGHES, T.P; KAEDA, J; BRANFORD, S. et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med**, v.349, n.15, p.1423-1432, 2003.
- IBRAHIM, A.R; ELIASSON, L; APPERLEY, J.F. et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. **Blood**, v.117, n.14, p.3733-3736, 2011.

- IQBAL, Z; SIDDIQUI, R.T; QURESHI, J.A. Two different point mutations in ABL gene ATP-binding domain conferring primary Imatinib resistance in a chronic myeloid leukemia (CML) patient: a case report. **Biol Proced Online**, v.6, n.1, p.144-148, 2004.
- KANTARJIAN H, SAWYERS C, HOCHHAUS A, GUILHOT F, SCHIFFER C, GAMBACORTI-PASSERINI C et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenousleukemia. **N Engl J Med**. 2002;346(9):645-52.
- LUGO, T.G; PENDERGAST, A.M; MULLER, A.J. et al. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. **Science**, v.247, n.4946, p.1079-1082, 1990.
- LYDON, N.B; DRUKER, B.J. Lessons learned from the development of imatinib. **Leuk Res**, p.29-38. 2004 Leuk Res. 2004.
- MEGGYESI, N; KOZMA, A; HALM, G. et al. Additional chromosome abnormalities, BCR-ABL tyrosine kinase domain mutations and clinical outcome in Hungarian tyrosine kinase inhibitor-resistant chronic myelogenous leukemia patients. **Acta Haematol**, n.127, p.34-42, 2012.
- NARDINELLI, L. **Acompanhamento de pacientes com leucemia mieloide crônica tratados com mesilato de imatinibe e avaliação dos mecanismos de resistênciaao tratamento: mutação do gene BCR-ABL e expressão dos genes MDR1 e BCRP**. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São PauloSão Paulo, 2008.
- NOENS, L; VAN LIERDE, M.A; BOCK, R. et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. **Blood**, v.113, n.22, p.5401-5411, 2009.
- O'BRIEN, S.G; GUILHOT, F; LARSON, R.A. et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med**, v.348, n.11, p.994-1004, 2003.
- O'HARE, T; WALTERS, D.K; STOFFREGEN, E.P. et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl Kinase domain mutants. **Cancer Res**. V.65, n.11, p.4500-4505, 2005.
- PATERSON, D.L; SWINDELLS, S; MOHR, J. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. **Annals of Internal Medicine**, v.133, n.1, p.21-30, 2000.
- PINDOLIA, V.K; ZAROWITZ, B.J. Imatinib Mesylate, the firstmolecularly targeted gene suppresor. **Pharmacotherapy**, v. 22, n.10, p.1249-12165, 2002.
- RIES, L; EISNER, M.P; KOSARY, C.L et al. **Cancer Statistics Review 1975-2001**. National Cancer Institute Bethesda, MD. 2004.

- SANTOS, F.P.S; KANTARJIAN, H; QUINTÁS-CARDAMA, A. et al. Evolution of therapies for chronic myelogenous leukemia. **Cancer**.v. 17, n. 6, p. 465–476, 2011.
- SCHOCH, C; HAFERLACH, T; KERN, W. et al. Occurrence of additional chromosome aberrations in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate. **Leukemia**, v. 17, p. 461-63. 2003
- SEDJO, R.L; DEVINE, S. Predictors of non-adherence to aromatase inhibitors among commercially insured women with breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, v. 125, p. 191-200, 2011.
- SERPA, M.; SANABANI, S. S.; DORLIAC-LLACER, P. E.; CONCHON, M. et al, Molecular measurement of BCR-ABL transcript variations in chronic myeloid leukemia patients in cytogenetic remission. **BMC Blood Disorders**, v.10, p. 1-8, 2010.
- SILVEIRA P A C. **Resposta ao Tratamento com Mesilato de Imatinibe nos portadores de Leucemia Mielóide Crônica do Hospital de Base do Distrito Federal.** (Dissertação de Mestrado). Universidade de Brasília, 111p, 2011.
- SILVEIRA, R.A; FACHEL, A.A; MOREIRA, Y.B. et al. Protein-coding genes and long noncoding RNAs are differentially expressed in dasatinib-treated chronic myeloid leukemia patients with resistance to imatinib.**Hematology**, v.19, n.1, p. 31-41, 2014.
- SOVERINI, S; HOCHHAUS, A; NICOLINI, F.E. et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinaseinhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European **Leukemia Net. Blood.**, v.118, n.5, p. 1208-15, 2011.
- SPOELSTRA, S.I; GIVEN, C.W. Assessment and Measurement of Adherence to Oral Antineoplastic Agents. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 27, n. 2, p. 116-132, 2011.
- THANOPOULOU, E; JUDSON, I. The safety profile of imatinib in CML and GIST: long-term considerations. **Arch Toxicol**, v.86, n.1, p.1-12, 2011.
- WANG, A.H; WANG, Y.Y; YAO, Y. Summary of 615 patients of chronic myeloid leukemia in Shangai from 2001 to 2006. **J Exp Clin Cancer Res.**, v.29, p.20-26, 2010.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados epidemiológicos encontrados indicaram a LMC ser um pouco mais frequente no sexo masculino (58,2%) e com média de idade ao diagnóstico de 49,13 anos. Dados semelhantes aos encontrados neste estudo são os preconizados pela literatura.

A RHC com MI (91,88%) ficou próxima aos demais estudos já publicados. Os inibidores de segunda geração, Dasatinibe e Nilotinibe, apresentaram respostas hematológicas menores do que o esperado, talvez porque foram utilizados somente como segunda linha de tratamento, e conseqüentemente por menos pacientes e menor tempo. A RC em relação aos ITK's foi de difícil observação e comparação devido a disponibilização de um exame mais sensível para monitoramento do transcrito *BCR-ABL*. A resposta molecular com o MI conheceu seus resultados com outros trabalhos, porém foram menores com os ITK's de segunda geração. Pode ser necessário um seguimento mais longo dos pacientes que recebem tratamento com Dasatinibe e Nilotinibe para verificar se esses dados se confirmarão.

Os principais eventos adversos observados ao uso dos ITK's foram: cãimbra, mialgia, rash, náusea e vômito. Efeitos bem estabelecidos e já relatados em outras pesquisas. Os ITK,s apresentaram-se de maneira geral seguros e pouco tóxicos, no entanto a presença de um farmacêutico clínico acompanhando esses pacientes poderia auxiliar na graduação e detecção desses efeitos adversos, bem como na identificação de outros fatores que podem identificar o risco de desenvolvimento de resistência e perda de resposta.

As taxas de adesão ao tratamento (94,5%) foram maiores que as encontradas em outros trabalhos. Porém cabe ressaltar que a medida de adesão utilizada neste estudo é indireta e não necessariamente indica a tomada do medicamento pelo paciente. Novamente salientamos a importância da orientação do profissional farmacêutico quanto ao uso correto do medicamento, garantindo assim maior segurança e qualidade do tratamento.

Neste estudo em 24 meses desfechos SG, SLP e SLE analisados foram 96,5%, 92,2% e 88,9% respectivamente. Enquanto em 60 meses, estes desfechos foram 95%, 85,4% e 69,4% respectivamente. Os ITK's se mostraram muito efetivos em prolongar o tempo de progressão para fases mais adiantadas da doença, assim como a sobrevivência.

Os resultados deste estudo provavelmente justificam o alto investimento feito pelo SUS na aquisição destes medicamentos, uma vez que os ITK's mostraram-se efetivos no controle da doença e conseqüentemente mantiveram os pacientes ativos e principalmente e mais importante: com qualidade de vida.

Os resultados encontrados podem ser classificados como muito bons, não questionando, portanto a qualidade do tratamento na instituição e mostrando que é possível reproduzir bons resultados quando se procura seguir orientações de consensos internacionais e quando há recursos para controle e verificação de dados.

A obtenção de alta taxa de efetividade do tratamento e grande chance de sobrevivência resultou na modificação da história natural da doença. Neste sentido, o advento dessa classe de medicamentos trouxe novas perspectivas e alento para os pacientes com LMC. Além desse aspecto específico, contribuiu de forma decisiva na aplicação do conhecimento da patogênese molecular das neoplasias, com identificação de alvos moleculares específicos, nos quais agentes terapêuticos podem atuar maximizando respostas e minimizando toxicidades.

REFERÊNCIAS

- ABREU, M. T. C. L.; LOPES, N. R. Inibidores de tirosino quinase na leucemia mieloide crônica. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 31, n. 6, p. 449-4553, 2009.
- ALVARENGA, F. T. et al. Efeitos adversos e resposta citogenética em pacientes com leucemia mieloide crônica tratados com imatinibe. **Ver. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 32, n. 2, p. 116-122, 2010.
- APPERLEY, J. F.; PART, I. Mechanisms os resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. **Lancet Oncol.**, v. 8, p. 1018-1029, 2007.
- ARANHA, F. J. P. Leucemia mieloide crônica e o transplante de medula óssea. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 30, n. 1, p. 41-46, 2008.
- ARORA, A.; SCHOLAR, E. M. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 315, n. 3, p. 971-979, 2005.
- BACCARANI, M. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of the European LeukemiaNet. **J Clin Oncol.**, v. 27, n. 35, p. 6041-6051, dez. 2009.
- BACCARANI, M. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. **Blood.**, v. 108, n. 6, p. 1809-1820, set. 2006.
- BACCARANI, M. et al. Interferon-alfa for chronic myeloid leukemia. **Semin. Hematol.**, v. 40, n. 1, p. 22-33, 2003.
- BACCARANI, M. et al., European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. . **Blood.**, v. 122, n. 6, p. 872-884, ago. 2013.
- BACH, F. H. et al. Bone marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. **Lancet**, v. 292, n. 7583, p. 1364-1366, dez. 1968.
- BARNES, D. J. et al. Bcr-Abl expression levels determine the rate of development of resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. **Cancer Res.**, v. 65, n. 19, p. 8912-8919, out. 2005.
- BOLLMANN, W. P.; GIGLIO, A. D. Chronic myeloid leukemia: past, present, future **Einstein**, v. 9, n. 2, p. 236-243, 2011.
- BORTOLHEIRO, C. T.; CHIATTONE, S. C. Leucemia Mielóide Crônica: História Natural e Classificação. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 30, p. 3-7, 2008.
- BRANFORD, S. et al. BCR-ABL1 doubling times more reliably assess the dynamics of CML relapse compared with the BCR-ABL1 fold rise: implications for monitoring and management. **Blood.**, v. 119, n. 18, p. 4264-4271, 2012.

BRANFORD, S. et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. **Blood.**, v. 102, n. 1, p. 279-283, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia**. 1. ed. Brasília, 2014.

BRASIL. Portaria nº 1.219, de 4 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 4 nov. 2013. Seção I, p. 45.

BRASIL. Portaria nº 347, de 23 de junho de 2008. Altera o item 4 do anexo da portaria SAS/MS Nº431, de 03 de outubro de 2001, conforme anexo desta portaria. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 25 jun. 2008. Seção I, p. 54.

BRASIL. Resolução - RE nº 720, de 17 de março de 2016. **Diário Oficial da União**, Suplemento Anvisa, Brasília, DF, 21 mar. 2016. p. 20.

BRASIL. Resolução- RE nº 1331, de 28 de março de 2016. **Diário Oficial da União**, Suplemento Anvisa, Brasília, DF, 28 mar. 2016. p. 3.

BRAZIEL, R. M. et al. Molecular diagnostics. **Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.**, v. 2003, n. 1, p. 279-293, jan. 2003.

BROUSTET, A. et al. Hydroxyurea versus interferon alfa-2b in chronic myelogenous leukaemia: preliminary results of an open French multicentre randomized study. **Eur. J. Cancer.**, n. 27, v. 4, p. 18-21, 1991.

BRUMMENDORF, H. T. et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24 month follow-up of the BELA trial. **Br. J. Haematol.**, v. 168, n. 1, p. 69-81, set. 2015.

CAPRA, M. Z. Leucemia Mielóide Crônica. In: GUIMARÃES, J. L.; ROSA, D. D. **Rotinas em Oncologia**. 1. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2008. p. 697-700.

CARROL, M. et al. CGP 57148, a tyrosine kinase inhibitor, inhibits the growth cell expressing BCR-ABL, TEL-ABL and TEL-PDGFR fusion proteins. **Blood.**, v. 90, n. 2, p. 4947-4952, 1997.

CARTER, B. Z. et al. The elusive chronic myeloid leukemia stem cell: does it matter and how do we eliminate it? **Semin. Hematol.**, v. 47, n. 4, p. 362-370, out. 2010.

COAEM - CENTRO ONCOLOGICO ANTÔNIO ERMÍRIO DE MORAES. Beneficência Portuguesa de São Paulo. **Manual de Oncologia Clínica do Brasil (MOC)**, 2016.

CORTES, J. E. et al. Bosutinib Versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: Results From the BELA Trial. **J Clin Onc.**, v. 30, n. 28, out. 2012b.

- CORTES, J. E. et al. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era. An evaluation of the World Health Organization proposal. **Cancer**, v. 106, n. 6, p. 1306-1315, 2006.
- CORTES, J. E. et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome–positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. **Blood.**, v. 118, n. 17, p. 4567-4576, 2011.
- CORTES, J. et al. Efficacy and safety os bosutinib (SKI-606) in patients with chronic phase (CP) Php chronic myeloid leukemia (CML) with resistance or intolerance to imatinib. **Blood.**, v. 112, 2008.
- CORTES, J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. **Hematology / Oncology Clin-ics of North America**, v. 18, n. 3, p. 569-584, jun. 2004.
- CORTES, J.; KANTARJIAN, H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. **Blood.**, v. 120, n. 7, p. 1390-1397, 2012.
- CORTES, J.; KANTARJIAN, H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. **Blood.**, v. 120, n. 7, p. 1390-1397, 2012.
- CORTES, J. E. et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. **N. Engl. J. Med.**, v. 369, n. 19, p. 1783-1796, nov. 2013.
- CORTES, J. E. et al. Erythropoietin is effective in improving the anemia induced by imatinib mesylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. **Cancer**, v. 100, n. 11, p. 2396-2402, jun. 2004.
- CORTES, J. E. et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. **N. Engl. J. Med.**, v. 367, n. 22, p. 2075-2088, 2012a.
- CORTES, J. E.; TALPAZ, M.; KANTARJIAN, H. Chronic myelogenous leukemia: a review. **Am. J. Med.**, v. 100, n. 5, p. 555-570, 1996.
- COWAN, C. et al. Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. **Br. J. Cancer**, v. 99, n. 11, p. 1763-1768, dez. 2008.
- CROSS, N. C. P. et al. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, v. 26, n. 10, p. 2172-2175, 2012.
- DEININGER, M. W. Milestones and monitoring in patients with CML treated with imatinib. **Hematology.**, v. 1 p. 419-426, 2008.
- DEININGER, M. W. et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow-up: Sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. **Blood.**, v. 114, n. 22, 2009.

- DEININGER, M. W. et al. The tyrosine kinase inhibitor CGP57148B selectively inhibits the growth of BCR-ABL positive cells. **Blood.**, v. 90, n. 9, p. 3691-3698, nov. 1997.
- DEININGER, M. W.; DRUKER, B. J. Specific targeted therapy of chronic myelogenous leukemia with imatinib. **Pharmacol Rev.**, v. 55, n. 3, p. 401-423, 2003.
- DEININGER, M. W.; GOLDMAN, J. M.; MELO, J. V. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. **Blood.**, v. 96, n. 10, p. 3343-3356, 2000.
- DELAMAIN, M. T.; CONCHON, M. Os inibidores de tirosino quinase de segunda geração. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 30, n. 1, p. 30-47, 2008.
- DRUKER, B. J. et al. Effects of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase on the growth of bcr-abl positive cells. **Nature Medicine**, v. 2, n. 5, p. 561-566, 1996.
- DRUKER, B. J. et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. **N. Engl. J. Med.**, v. 355, n. 23, p. 2408-2417, 2006.
- DWYER, M. E. O. et al. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate. **Blood.**, v. 103, n. 2, p. 451-455, 2004.
- ELIASSON, L. et al. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. **Leukemia Research**, v. 35, p. 626-630, 2011.
- EPSTEIN, F. H. The biology of chronic myeloid leukemia. **N. Engl. J. Med.**, v. 341, p. 164-172, 1999.
- ERNST, T.; HOCHHAUS, A. Chronic myeloid leukemia: clinical impact of BCR-ABL1 mutations and other lesions associated with disease progression. **Semin. Oncol.**, v. 39, n. 1, p. 58-66, 2012.
- ETEEN, R. A. V. Molecular genetics of Chronic myeloid leukemia. **UpToDate**, set. 2015. [On line]. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topickey=leukemia/7803>>. Acesso em: 13 mai. 2016.
- ETIENNE, G.; CONY-MAKHOUL, P.; MAHON, F. X. Imatinib mesylate and gray hair. **N. Engl. J. Med.**, v. 347, n. 6, 2002.
- FADERL, S. et al. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. **Ann. Intern. Med.**, v. 131, n. 3, p. 207-219, 1999.
- FADERL, S. et al. The biology of chronic myelogenous leukemia. **N. Engl. J. Med.**, v. 341, p. 164-172, 1999b.
- FENG, H. H. et al. Compliance and persistency with imatinib, In American Society of Clinical Oncology 42nd Annual Meeting Program, 2006. **J. Clin. Oncol.**, v. 24, n. 18, 2006.

FIALKOW, P. J.; JACOBSON, R. J.; PAPAYANNOPOULOU, T. Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage. **Am. J. Med.**, v. 63, n. 1, p. 125-130, 1977.

FUNKE, M. A. V. **Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica – Visão prática com algoritmos**. Cap.1, p. 11, 1. ed. São Paulo, Ed. Segmento Farma, 2008.

FUNKE, V. A. M.; PASQUINI, R. Leucemia Mielóide Crônica. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de Hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013.

FUNKE, V. A. M.; MEDEIRO, C. R.; LIMA, D. H. Therapy of chronic myeloid leukemia with imatinibmesylate in Brazil: a study of 98 cases. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 27, n. 3, p. 159-165, 2005.

GANESAN, P. et al. Nonadherence to imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia. **Am. J. Hematol.**, v. 86, n. 6, p. 471-474, 2011.

GAO, B. et al. Localization of organic anion transporting polypeptides in the rat and human ciliary body epithelium. **Exp. Eye. Res.**, v. 80, n. 1, p. 61-72, 2005.

GEARY, C. G. The story of chronic myeloid leukaemia. **Br. J. Haematol.**, v. 110, n. 1, p. 2-11, 2000.

GILES, F. J. et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. **Leukemia**, v. 27, n. 1, p. 107-112, 2013.

GOLAS, J. M. et al. SKI-606, a 4-anilino-3-quinolinecarbonitrile dual inhibitor of Src and Abl kinases, is a potent antiproliferative agent against chronic myelogenous leukemia cells in culture and causes regression of K562 xenografts in nude mice. **Cancer Res.**, v. 63, n. 2, p. 375-381, 2003.

GOLDMAN, J. M. Chronic myeloid leukemia – still a few questions. **Exp. Hematol.**, v. 32, p. 2-10, 2004.

GOLDMAN, J. M. Chronic Myeloid Luekemia: Past, Present and Future. **Semin Hematol.**, v. 40, n. 1, p. 1-3, 2003.

GOLDMAN, J. M. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. **Blood.**, v. 110, n. 8, p. 2828-2837, 2007.

GOLDMAN, J. M.; MELO, J. V. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. **N. Engl. J. Med.**, v. 349, n. 15, p. 1451-1464, 2003.

GOOD, R. A. et al. Successful marrow transplantation for correction of immunological deficit in lymphopenic agammaglobulinemia and treatment of immunologically induced pancytopenia. **Exp. Hematol.**, v. 19, p. 4-10, 1969.

GORRE, M. E. et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. **Science**. v. 293, n. 5531, p. 876-878, 2001.

GOTINK, K. J.; VERHEUL, H. M. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? **Angiogenesis**. v. 13, n. 1, p. 1-14, 2010.

GUERIN, A. et al. Impact Of Low-Grade Adverse Events (AEs) On Health-Related Quality Of Life (HRQoL) In Adult Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myelogenous Leukemia In Chronic Phase (Ph+ CML-CP) From The Enestnd Trial: 48-Month Follow-Up. **Blood**., v. 122, n. 21, p. 4038, 2013.

GUILHOT, F. Sustained Durability of Responses Plus High Rates of Cytogenetic Responses Result in Long-Term Benefit for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP) Treated with Imatinib (IM) Therapy: Update from the IRIS Study. **Blood**., v. 104, 2004.

GUTTERMAN, J. U. Cytokine therapeutics: lessons from interferon alpha. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 91, n. 4, p. 1198-1205, 1994.

HASFORD, J. et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. **J. Natl. Cancer. Inst.** v. 90, p. 850-858, 1998.

HEHLMANN, R. et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. **Blood**., v. 82, n. 2, p. 398-407, 1993.

HEHLMANN, R. et al. Tolerability-Adapted Imatinib 800 mg/d Versus 400 mg/d Versus 400 mg/d Plus Interferon-alpha in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. **J. Clin Oncol.**, n. 29, v. 12, p. 1634-1642, 2011.

HILL, J. M.; MEEHAN, K. R. Chronic myelogenous leukemia. Curable with early diagnosis and treatment. **Postgrad. Med.**, v. 106, n. 3, p. 149-152, 1999.

HOCHHAUS, A. et al. Detection and quantification of residual disease in chronic myelogenous leukemia. **Leukemia**. v. 14, n. 6, p. 998-1005, 2000.

HOCHHAUS, A. et al. Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha treatment. **Blood**., v. 111, n. 3, p. 1039-1049, 2008.

HOCHHAUS, A. et al. Six-Years Follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. **Leukemia**. v. 23, p. 1054-106, 2009.

HUGHES, T. et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. **J. Clin Oncol.**, n. 27, v. 25, p. 4204-4210, 2009.

- HUGHES, T. et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). **Blood.**, v. 116, n. 11, p. 3758-3765, 2010.
- HUGHES, T. et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. . **Blood.**, v. 108, n. 1, p. 28-37, 2006.
- HUGHES, T.; BRANFORD, S. Molecular monitoring of BCR-ABL as a guide to clinical management in chronic myeloid leukemia. **Blood.**, v. 20, p. 29-41, 2006.
- IBRAHIM, A. R. et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. **Blood.**, v. 117, n. 14, p. 3733-3736, 2011.
- IUGA, A. O.; McGUIRE, M. J. Impact of therapeutic compliance on health care costs. **Rev. Port. Med. Geral. Fam.**, v. 30, n. 4, ago. 2014.
- JABBOUR, E. et al. Current and emerging treatment options in chronic myeloid leukemia. **Cancer**, v. 109, n. 11, p. 2171-1781, 2007a.
- JABBOUR, E. et al. Targeted therapy in chronic myeloid leukemia. **Expert. Rev. Anticancer Ther.**, v. 8, n. 1, p. 99-110, 2008.
- JABBOUR, E. et al. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. **Blood.**, v. 110, n. 8, p. 2991-2995, 2007b.
- JEMAL, A. et al. Cancer statistics, 2002. **CA Cancer. J. Clin.**, v. 52, n. 1, p. 23-47, 2002.
- JEMAL, A. et al. Cancer statistics, 2005. **CA Cancer. J. Clin.**, v. 55, n. 1, p. 10-30, 2005.
- KAEDA, J.; CHASE, A.; GOLDMAN, J. M. Cytogenetic and molecular monitoring of residual disease in chronic myeloid leukaemia. **Acta Haematol.**, v. 107, n. 2, p. 64-75, 2002.
- KANTARJIAN, H. et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. **Blood.**, v. 109, n. 12, p. 5143-5150, 2007.
- KANTARJIAN, H. et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. **N. Engl. J. Med.**, v. 346, n. 9, p. 645-652, 2002.
- KANTARJIAN, H. M. et al. Chronic myelogenous leukemia: a concise update. **Blood.**, v. 82, n. 3, p. 691-703, 1993.

KANTARJIAN, H. et al. Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. **N. Engl. J. Med.**, v. 362, n. 24, p. 2260-2270, 2010.

KERKELÄ, R. et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. **Nat. Med.**, v. 12, n. 8, p. 908-916, 2006.

KIM, S. et al. Analysis of Bcr-Abl kinase domain mutations in Korean chronic myeloid leukaemia patients : poor clinical outcome of P-loop and T315I mutation is disease phase dependent. **Hematol. Oncol.**, v. 27, n. 4, p. 190-197, 2009.

KREIL, S. et al. Heterogeneous prognostic impact of derivative chromosome 9 deletions in chronic myelogenous leukemia. **Blood.**, v. 110, p. 1283-1290, 2007.

LAHAYE, T. et al. Response and resistance in 300 patients with BCRABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: a 4.5-year follow-up. **Cancer**, v. 103, n. 8, p. 1659-1669, 2005.

LANDSTRON, A.; TEFFERI, A. Fluorescent in situ hybridization in the diagnosis, prognosis and treatment monitoring on chronic myeloid leukemia. **Leuk Lymphoma**. v. 47, n. 2, p. 297-402, 2006.

LEE, S. J. Chronic myelogenous leukemia. **British Journal of Haematology**. v. 111, n. 4, p. 993-1009, 2000.

LEE, S. J. et al. Initial therapy for chronic myelogenous leukemia: playing the odds. **J. Clin. Oncol.**, v. 16, n. 9, p. 2897-2903, 1998.

LEE, W. et al. Polymorphisms in Human Organic Anion-transporting Polypeptide 1A2 (OATP1A2): Implications for altered drug disposition and central nervous system drug entry. **J. Biol. Chem.**, v. 280, p. 9610-9617, 2005.

LEITNER, A. A.; HOCHHAUS, A.; MÜLLER, M. C. Current Treatment Concepts of CML. **Current Cancer Drug Targets**, v.11, n.1, p. 31-43, 2011.

LINDAUER, M.; FISCHER, T. H. Interferon-r combined with cytarabine in chronicmyelogenous leukemia – clinical benefits. **Leuk Lymphoma.**, v. 41, n. 5-6, p. 523-533, 2001.

LOPES, R. N.; ABREU, L. C. M. T. Inibidores de tirosino quinase na leucemia mielóide crônica. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 31, n. 6, p. 449-453, 2009.

LUGO, T. G. et al. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. **Science.**, v. 247, n. 4946, p. 1079-1082, 1990.

LYDON, N. B.; DRUKER, B. J. Lessons learned from the development of imatinib. **Leuk. Res.**, v. 28, p. 29-38, 2004.

MACHADO, K. K. et al. Sobrevida global e outros desfechos clínicos em câncer de mama: situação atual e controvérsias. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 56, n. 5, 2010.

MAHON, F. X.; DEININGER, M. W. N.; SCHULTEIS B. Selection and Characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensitivity to the tyrosine kinase inhibitor STI571: diverse mechanisms of resistance. **Blood.**, v. 96, p. 1079-1090, 2000.

MARCOLINO, M. S. **Avaliação dos efeitos cardiovasculares do imatinibe em pacientes com leucemia mielóide crônica.** Belo Horizonte, 2008. 67p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.

MARIN, D. et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. **J. Clin.Oncol.**, v. 28, n. 14, p. 2381-2388, 2010.

MAROTTI, M. Quais são os objetivos clínicos que determinam a eficácia dos tratamentos em oncologia. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 53, n. 6, p. 477-478, 2007.

MAURO, M. J. et al. STI-571: A paradigm of new agents for cancer therapeutics. **J. Clin. Oncol.**, v. 20, n. 1, p. 325-334, 2002.

MELO J. V.; CHUAH, C. Resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. **Cancer Lett.**, v. 249, p. 121-32, 2007.

MELO, J. V.; CHUAH, C. Novel agents in CML therapy: tyrosine kinase inhibitors and beyond. **Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.**, v. 2008, n. 1, p. 427-435, 2008.

MOLONEY, W. C. Radiogenic leukemia revisited. **Blood.**, v. 70, n. 4, p. 905-908, 1987.

MOREIRA, R. B.; BOECHAT, L. Proposta de Acompanhamento Farmacoterapêutico em Leucemia Mielóide Crônica: Modelo de Abordagem Metodológica. **Rev. Bras. Cancerol.**, v. 55, n. 4, p. 375-378, 2009.

MOURIDSEN, H. et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. **J. Clin. Oncol.**, v. 21, p. 2101-2109, 2003.

MULLER, C. M.; SHAH, P. N. Long-Term Follow-Up of Ponatinib Efficacy and Safety in the Phase 2 PACE Trial. Clinical Spotlight in Chronic Myeloid Leukemia. **Annual Hematology Meeting.** San Francisco, 2014.

NAGAR, B. et al. Crystal Structures of the Kinase Domain of c-Abl in Complex with the Small Molecule Inhibitors PD173955 and Imatinib (STI-571) 1. **Cancer Res.**, v. 62, n. 15, p. 4236-4243, 2002.

NOENS, L. et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. **Blood.**, v. 113, n. 22, p. 5401-5411, 2009.

NOWELL, P. C.; HUNGERFORD, D. A. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. **Science**. v. 142, 1960.

O'BRIEN, S. G. et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, n. 11, p. 994-1004, 2003.

O'HARE, T. et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl Kinase domain mutants. **Cancer Res.**, v. 65, n. 11, p. 4500-4505, 2005.

O'HARE, T.; EIDE, C. A.; DEININGER, M. BCR-ABL Kinase domain mutations, drug resistance and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. **Blood.**, v. 110, p. 2242-2249, 2007.

O'BRIEN, S. G. et al. On behalf of the IRIS investigators. IRIS 7-years update. **Blood.**, v. 112, n. 11, 2008.

OEHLER, V. G. Update on current monitoring recommendations in chronic myeloid leukemia: practical points for clinical practice. **Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program**. v. 2013, p. 176-183, 2013.

OSHAUGHNESSY, J.; TWELVES, C.; AAPRO, M. Treatment for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. **Oncologist.**, v. 7, n. 6, p. 4-12, 2002.

OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to medication. **N. Engl. Med.**, v. 353, p. 487-497, 2005.

PAVLŮ, J.; KEW, A. K; TAYLOR-ROBERTS, B. et al. Optimizing patient selection for myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic myeloid leukemia in chronic phase. **Blood**. v. 115, n. 20, p. 4018-20, 2010.

PENG, B. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. **Journal of clinical oncology**. v. 22, n. 5, p. 935-942, 2004.

PERROTTI, D.; JAMIESON, C.; GOLDMAN, J. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. **Science in Medicine**, v. 120, n. 7, p. 2254-2264, 2010.

PETZER, A. L; EAVES, C. J; LANSDORP, P. M. Characterization of primitive subpopulations of normal and leukemic cells present in the blood of patients with newly diagnosed as well as established chronic myeloid leukemia. **Blood.**, v. 88, n. 6, p. 2162-2171, 1996.

PUTTINI, M. et al. In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinib-resistant Bcr-Abl+neoplastic cells. **Cancer Res.**, v. 66, n. 23, p. 11314- 11322, 2006.

QUINTÁS-CARDAMA, A.; CORTES, J. Molecular biology of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukemia. **Blood.**, v. 113, p. 1619-1630, 2009.

QUINTAS-CARDAMA, A.; CORTES, J. E. Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. **May Clin. Proc.**, v. 81, n. 7, p. 973-988, 2006.

RABINOWITZ, I.; LARSON, R. S. Chronic Myeloid Leukemia. In: Greer JP, Foester J, Lukens JN et al: **Wintrobe's Clinical Hematology**. 11. ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins. p. 2235-2258, 2004.

RASSI, E. F.; KHOURY, J. H. Bosutinib: a SRC–ABL tyrosine kinase inhibitor for treatment of chronic myeloid leucemia. **Pharmacogenomics and Personalized Medicine**, v. 6, p. 57-62, 2013.

RUDDY, K. et al. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. **Cancer J. Clin.** v. 59, p. 56-66, 2009.

SACHA, T. Imatinib in Chronic Myeloid Leukemia: an Overview. **Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.**, v. 6, n. 1, 2014.

SANTOS, C. C. **Tratamento da leucemia mielóide crônica com mesilato de imatinibe no Hospital das Clínicas de Porto Alegre**. 140 f Dissertação de mestrado - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2007.

SANTOS, F. P. S. et al. Evolution of therapies for chronic myelogenous leukemia. **Cancer**, v. 17, n. 6, p. 465-476, 2011.

SARAIVA, A. F. S. **Inibidores das tirosinacinas na terapêutica farmacológica Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária**, Farmácia Hospitalar e Investigação. Dissertação de Mestrado. 178 p; Covilhã; 2013.

SAWYERS, C. L. Chronic Myeloid Leukemia. **N. Engl. J. Med.**, v. 340, n. 17, p. 1330- 1340, 1999.

SAWYERS, C. L. et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. **Blood.**, v. 99 p. 3530-3539, 2002.

SHAH, N. P. et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. **Blood.**, v. 123, n. 15, p. 2317–2324, 2014.

SHAH, N. P. Loss of response to imatinib: mechanisms and management. **Hematol. Educ. Program**. v. 2005, n. 1, p. 183-187, 2005.

SHEPARD, P.; KLUIN-NELEMANS, N.; RICHARDS, S. et al. A randomized comparison of low or high dose IFN α in newly diagnosed CML patients shows no difference in major cytogenetic response rate or survival between the two groups. Results of MCR CML V & HOVON 20 trials. **Blood**, n. 98, n. 727, 2001.

SINCLAIR, P. B. et al. Large deletions at the t(9;22) breakpoint are common and may identify a poor-prognosis subgroup of patients with chronic myeloid leukemia. **Blood**, v. 95, n. 3, p. 738-743, 2000.

SOVERINI, S. et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. **Blood**, v. 118, n. 5, p. 1208-1215, 2011.

SOVERINI, S. et al. ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA Working Party on Chr. **Journal of clinical oncology**, v. 23, n. 18, p. 4100-4109, 2005.

SPECTOR, N. Análise crítica das recomendações formuladas por um painel de experts para o cuidado clínico de pacientes com Leucemia Mielóide Crônica. **Rev. bras. hematol. hemoter.**, v. 30, n. 8, p. 8-12, 2008.

SUTTROP, M.; MILLOT, F. Treatment of Pediatric Chronic Myeloid Leukemia in the Year 2010: Use of Tyrosine Kinase Inhibitors and Stem-Cell Transplantation – Hematology 2010. **American Society of Hematology Education Program Book 30th** – Orlando, Florida December v. 4, n. 7, p. 368-376, 2010.

SWERDLOW, S. H. et al. **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. Lyon, France: IARC, 2008.

TEFFER, A. The Philadelphia Chromosome Negative Chronic Myeloproliferative Disorders: A Practical Overview. **Mayo Clin. Proc.**, v. 73, p. 1177-1184, 1998.

THANOPOULOU, E.; JUDSON, I. The safety profile of imatinib in CML and GIST: long-term considerations. **Arch Toxicol**, v. 86, n. 1, p. 1-12, 2011.

THE ITALIAN COOPERATIVE STUDY GROUP ON CHRONIC MYELOID LEUKEMIA. Interferon alfa- 2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. **N. Engl. J. Med.**, v. 330, n. 12, p. 820-825, 1994.

THIJSEN, S. F. T.; SCHUURHUIS, G. J.; VAN OOSTVEEN, J. W. et al. Chronic myeloid leukemia from basics to bedside. **Leukemia, Basingstore**, v. 13, n. 11, p. 1646- 1674, 1999.

THOMAS, E. D. Successful marrow homograft in the dog after radiation. **Surgery**, v. 43, n. 3, p. 516-520, 1958.

THOMAS, E. D.; STORB, R.; CLIFT, R. A. et al. Bone marrow transplantation. **N. Engl. J. Med.**, v. 292, p. 832-843, 1975.

THOMAS, J. et al. Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. **Blood**, v. 104, n. 12, p. 3739-3746, 2004.

TOKARSKI, J. S.; NEWITT, J. A.; CHANG, C. Y. et al. The structure of dasatinib (BMS354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants. **Cancer Res.**, v. 66, n. 11, p. 5790-5797, 2006.

TURRISI, G.; MONTAGNANI, F.; GROTTI, S. et al. Congestive heart failure during imatinib mesylate treatment. **Int J Cardiol.**, v. 145, n. 1, p. 148-150, 2010.

USA. Food and Drug Administration. **FDA Drug Safety Communication: FDA requires multiple new safety measures for leukemia drug Iclusig; company expected to resume marketing.** Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm379554.htm>. Acesso em: 22 mai. 2016.

USA. National Cancer Institute. **FDA Approval for Bosutinib.** Disponível em: <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-bosutinib>. Acesso em: 22 mai. 2016.

VARDIMAN, J. W. et al. Chronic Myelogenous Leukemia. In: JAFFE, E. S.; HARRIS, N. L.; STEIN, H. et al. **Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**, p. 20-26, 2001.

VERWEIJ, J. et al. Imatinib does not induce cardiac left ventricular failure in gastrointestinal stromal tumours patients: analysis of EORTC-ISG-AGITG study 62005. **Eur J Cancer**, v. 43, n. 6, p. 974-978, 2007.

WALZ, C.; SATTLER, M. Novel targeted therapies to overcome imatinib mesylate resistance in chronic myeloid leukemia (CML). **Rev Oncol Hematol**, v. 57, n. 2, p. 145-64, 2006.

WATERHOUSE, D. M. et al. Adherence to oral tamoxifen: a comparison of patient self-report, pill counts, and microelectronic monitoring. **J Clin Oncol**, n. 11, p. 1189-1197, 1993.

WHITE, D. L. et al. Most CML patients who have a suboptimal response to imatinib have low OCT-1 activity: higher doses of imatinib may overcome the negative impact of low OCT-1 activity. **Blood.**, v. 110, n. 12, p. 4064-4072, 2007.