

## Scientific Electronic Archives

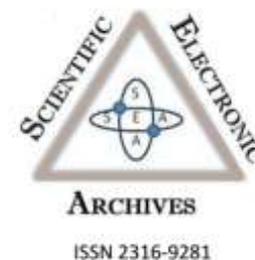
Issue ID: Sci. Elec. Arch. 9:5 (2016)

November 2016

Article link

<http://www.seasinop.com.br/revista/index.php?journal=SEA&page=article&op=view&path%5B%5D=310&path%5B%5D=pdf>

Included in DOAJ, AGRIS, Latindex, Journal TOCs, CORE, Discoursio Open Science, Science Gate, GFAR, CIARDRING, Academic Journals Database and NTHRYS Technologies, Portal de Periódicos CAPES.



## Utilização dos inibidores da tirosina quinase no tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC)

### Use of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia (CML)

<sup>1</sup>C. B. Almeida; <sup>2</sup>E. F Souza; <sup>1</sup>G. G. Oliveira

<sup>1</sup>Centro Universitário Filadélfia

<sup>2</sup>Universidade Federal de Mato Grosso – Campus Sinop

Author for correspondence: [gabriela\\_oliveira11@hotmail.com](mailto:gabriela_oliveira11@hotmail.com)

**Resumo.** A Leucemia Mieloide Crônica é uma neoplasia hematológica que advém da translocação entre cromossomos 9 e 22 t(9:22)(q34;11), a partir da qual se origina o gene híbrido BCR-ABL que é o responsável pela alteração da proteína quinase em células leucêmicas. Esse cromossomo atípico é denominado cromossomo Philadelphia e está presente na maioria dos casos de LMC. O fator desencadeante desta mutação ainda é desconhecido, entretanto estudos relatam uma relação com a exposição prolongada à radiação ionizante. Esta doença representa cerca de 15% de todas as leucemias existentes. Devido a sua complexidade, durante muito tempo o tratamento não era específico e os pacientes evoluíam para óbito em pouco tempo. Contudo, com os avanços na área de pesquisa um grande progresso na terapêutica da LMC surgiu com o desenvolvimento dos inibidores da tirosina quinase. O protótipo da primeira geração foi o mesilato de imatinibe, que oferece aos pacientes maior eficácia e respostas mais duradouras. Porém, alguns pacientes desenvolveram resistência durante o tratamento e, deste modo, foram desenvolvidos o dasatinibe e o nilotinibe, que representam os inibidores de tirosina quinase de segunda geração, apresentando-se mais potentes e com menor possibilidade de desenvolvimento de resistência. Os inibidores da tirosina quinase são mais eficazes, eficientes e potentes quando comparados ao tratamento anterior oferecido aos pacientes portadores de LMC, além de apresentarem menos efeitos colaterais e menos reações adversas. Este trabalho objetivou realizar uma revisão sobre os tratamentos utilizados em LMC com ênfase para os inibidores da tirosina quinase a partir de dados mais recentes. Com a síntese destes novos medicamentos as opções para o tratamento da LMC se ampliaram, permitindo maior individualização terapêutica. Não obstante os medicamentos apenas controlam a doença e a única forma curativa é o transplante de medula óssea (TMO).

**Palavras-chave:** Leucemia Mieloide Crônica. BCR-ABL. Cromossomo Philadelphia. Inibidores da Tirosina Quinase.

**Abstract.** Chronic Myeloid Leukemia is a hematological cancer that comes from translocation between chromosomes 9:22 t(9:22) (q34; 11), from which originates the BCR-ABL hybrid gene that is responsible for the alteration of protein kinase in leukemic cells. This atypical chromosome is called the Philadelphia chromosome and is present in most cases of CML. The triggering factor of this mutation is still unknown, however studies have reported a relationship with prolonged exposure to radiation. This disease accounts for approximately 15% of all existing leukemias. Because of its complexity, long treatment was not specific and patients progressed to death in a short time. However, with advances in research a breakthrough in the treatment of CML emerged with the development of tyrosine kinase inhibitors. The prototype of the first generation was imatinib mesylate, which offers to the patients more effective and lasting responses. However, some patients develop resistance during treatment and thus were developed dasatinib and nilotinib, which represent second generation of tyrosine kinase inhibitors, appearing more potent and less likelihood of resistance development. Tyrosine kinase inhibitors are more effective, efficient and powerful when compared to the previous treatment offered to patients with CML, besides having fewer side effects and fewer adverse reactions. This study aimed to carry out a review of the treatments used in CML with emphasis on the tyrosine kinase inhibitors from latest data. With the synthesis of new medicines options for the treatment of CML widened, it was permitted a greater therapeutic individualization. Notwithstanding the medications only control the disease and only curatively is bone marrow transplantation (BMT).

**Keywords:** Chronic Myeloid Leukemia. BCR-ABL. Philadelphia chromosome. Tyrosine kinase inhibitors.

## Contextualização e análise

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma enfermidade mieloproliferativa proveniente de uma célula clonal hematopoética alterada. Acomete em sua maioria homens na faixa etária entre 20 e 50 anos e corresponde a cerca de 15% de todas as leucemias existentes (MALUF *et al.*, 2011; MELO & SILVEIRA, 2013).

A causa principal mais provável é a exposição prolongada à radiação ionizante, porém a causa exata que leva ao surgimento da LMC ainda é desconhecida (XAVIER, 2010).

A LMC apresenta três fases: fase crônica, fase aguda e crise blástica. A fase crônica é a de melhor controle e a crise blástica corresponde à pior fase, assim sendo, os pacientes que se encontram nesta fase possuem um decréscimo de sobrevida, inclusive podendo ser fatal, na maioria dos casos (HAMERSCHLAK, 2010).

Na fase crônica o paciente ainda encontra-se bem clinicamente, pois apresenta sinais mais leves e de fácil controle. Na fase acelerada as células já não conseguem se diferenciar e o controle da doença não é satisfatório, evoluindo para a crise blástica, na qual a LMC se porta de forma bastante semelhante à Leucemia Aguda e a sobrevida do enfermo é diminuída (LOPES & ABREU, 2009).

A LMC é caracterizada pela presença do cromossomo Ph, o qual resulta da translocação t(9;22) (q34;q1.1) entre os cromossomos 9 e 22, e parte do proto-oncogene *ABL* (*abelson oncogene*) é transferida para o gene *BCR* (*breakpoint cluster region*) no cromossomo 22 e parte do cromossomo 22 é transferida para o cromossomo 9, produzindo o BCR-ABL. O cromossomo 22 anormal é denominado cromossomo Ph (HOFFBRAND *et al.*, 2008).

A LMC pode apresentar ainda dois fenótipos distintos, um que possui o cromossomo Ph, ou seja, LMC Ph positivo e o fenótipo atípico ou LMC Ph negativo, embora seja mais comum um número maior de casos LMC Ph positivo (XAVIER, 2010).

Os sinais apresentados pelos portadores de LMC são confundidos muitas vezes com uma virose, pois os pacientes podem apresentar apenas febre, sudorese, falta de apetite, e conseqüentemente só descobrem o real diagnóstico quando fazem exames de rotina (INCA, 2014).

O diagnóstico da LMC inclui exames de hemograma, mielograma, imunofenotipagem, cariótipo, PCR e FISH (CHAUFFAILLE, 2010).

O tratamento inicial para a LMC foi à base de medicamentos que tratavam apenas os sintomas secundários à doença. Deste modo os pacientes evoluíam para óbito, pois a doença continuava ativa (JAMUR, 2005).

Os primeiros medicamentos utilizados na terapia da LMC foram o benzeno e o arsênico em meados de 1900 até que se viu que a radioterapia apresentava respostas mais benéficas e

duradouras. Neste momento a utilização dos medicamentos anteriores foi abolida (MELLO, 2004).

Outros medicamentos foram e ainda são usados para controle da LMC como, por exemplo, o interferon, o hidroxureia e o bussulfano, sobretudo na fase crônica da doença (BERGANTINI *et al.*, 2005).

Apesar disso muitos fármacos empregados não conseguiam um bom controle e os pacientes evoluíam para a fase acelerada e não obstante à crise blástica (DUARTE, 2005).

Os avanços de pesquisas em consonância com a indústria farmacêutica possibilitaram uma revolução na terapia da LMC, e em meados da década de 1990 foi sintetizado pela primeira vez o mesilato de imatinibe, fármaco pertencente à classe dos inibidores da tirosina quinase (BOECHAT *et al.*, 2013).

Esse fármaco só foi liberado para o uso em 2001, sendo um marco na história da medicina atual, pois é o representante da primeira geração dos inibidores da tirosina quinase, e a partir do qual foi possível oferecer aos portadores de LMC uma terapêutica mais eficaz e com menos efeitos adversos (BOECHAT *et al.*, 2013).

Essa classe medicamentosa consegue atingir diferentes alvos, ou intervir mesmo após múltiplas mutações apresentadas pela proteína tirosina quinase, e dessa forma agem não somente na fase crônica, mas também nas outras fases da doença (DOBBIN & GADELHA, 2002).

Pelo uso prolongado alguns pacientes apresentaram resistência ao imatinibe e algumas mutações diferentes das anteriores começaram a surgir. A partir desse momento desenvolveram-se os inibidores da tirosina quinase de segunda geração: o nilotinibe e o dasatinibe (KANTARJIAN *et al.*, 2006).

Algum tempo atrás esses medicamentos eram prescritas somente como drogas de segunda linha para o tratamento da LMC. Atualmente eles também podem ser prescritos como terapia de primeira linha (LOPES & ABREU, 2009).

Diferentemente do imatinibe, esses fármacos conseguem intervir sobre uma série de mutações que até o momento não eram atingidas pelo inibidor de tirosina quinase de primeira geração, tornando-os mais seletivos, potentes e eficazes (KANTARJIAN *et al.*, 2007).

É importante ressaltar que efeitos adversos mais graves também foram evidenciados com o uso do dasatinibe e do nilotinibe, portanto, durante a utilização dos mesmos faz-se necessário a realização de alguns exames específicos, exames de monitoramento tanto da eficácia quanto dos efeitos colaterais ocasionados pelos mesmos, exames estes que devem ser feitos durante o uso dos inibidores de tirosina quinase em geral (LACY *et al.*, 2009).

Estes fármacos são de uso contínuo, e por serem de alto custo o governo os fornece de forma gratuita por meio do SUS, no qual a entrega é feita em centros oncológicos autorizados de todo o Brasil, necessitando apenas do pedido de um médico hematologista justificando o uso do medicamento (BRASIL, 2014).

No entanto, esses fármacos conseguem somente prolongar as fases evolutivas da LMC, sendo mais eficientes durante a fase crônica, e também minimizando os sinais e sintomas da doença, como: sangramentos, hematomas e sudorese (LOPES & ABREU, 2009).

A única forma curativa da LMC é o Transplante de Medula Óssea (TMO) (AMEO, 2014).

Como o procedimento de TMO é complexo e nem todos os pacientes são elegíveis, muitos ainda dependerão do uso de medicamentos para o controle da doença e uma opção mais racional é a utilização de inibidores de tirosina quinase (ARANHA, 2008).

#### Leucemias

Termo designado para descrever uma disfunção hematológica que afeta, sobretudo, os glóbulos brancos da corrente sanguínea. No entanto após a migração celular para a corrente sanguínea outros órgãos dos pacientes podem ser acometidos (CARVALHO *et al.*, 2008).

As Leucemias diferenciam-se em mieloide e linfocítica dependendo do tipo de célula de origem, podendo ser classificadas em agudas e crônicas (CARVALHO *et al.*, 2008):

- Leucemia Mieloide Crônica (LMC)
- Leucemia Mieloide Aguda (LMA)
- Leucemia Linfóide Crônica (LLC)
- Leucemia Linfóide Aguda (LLA)

As leucemias agudas possuem uma evolução rápida e progressiva comprometendo a maioria das células imaturas, e essas perdem a capacidade de exercer as suas funções naturais. As células imaturas são designadas linfoblastos (leucemia linfocítica) e mieloblastos (leucemia mieloide), essas se multiplicam de forma exacerbada, e acabam se acumulando. Desta forma prejudicam a formação normal das células sanguíneas (CARVALHO *et al.*, 2008; INCA, 2014). A seguir, um breve resumo dos principais tipos de leucemia:

- *Leucemia Mieloide Crônica (LMC)*: tipo de leucemia que afeta, sobretudo células mieloides, tem um desenvolvimento lento e ocorre principalmente em adultos (INCA, 2014).
- *Leucemia Mieloide Aguda (LMA)*: incidente das células mieloides tem uma evolução rápida. Esta acomete crianças e adultos (INCA, 2014).
- *Leucemia Linfóide Crônica (LLC)*: advêm das células linfóides e tem uma lenta evolução. Os

idosos são as pessoas mais acometidas por este tipo de leucemia (INCA, 2014).

- *Leucemia Linfóide Aguda (LLA)*: afeta as células da linhagem linfóide e possui um rápido desenvolvimento. Este tipo de leucemia é o mais comum nas crianças, porém de forma menos comum pode ocorrer também em adultos (INCA, 2014).

Devido à presença destas células sanguíneas indiferenciadas, as mesmas percorrem todo o organismo, deste modo entre os sintomas mais comuns evidenciados em um paciente leucêmico, podemos citar: infecções, febre e sudorese noturna, mialgias, fraqueza ou cansaço hemorragias e hematomas, anemia, dores em ossos e em articulações, desconforto abdominal, perda de peso hepatomegalia e esplenomegalia (ABRALE, 2014)

De forma geral, o diagnóstico de leucemia, para qualquer forma da mesma, aguda ou crônica, linfoblástica ou mieloblástica, possui fluxogramas semelhantes. Exames laboratoriais como o hemograma geralmente se encontrarão alterados, contudo, o diagnóstico somente é confirmado após o exame da medula óssea (mielograma). Para se classificar corretamente o tipo de leucemia podem ser necessários os exames de imunofenotipagem e exames citogenéticos (ABRALE, 2014; ALBERT EINSTEIN, 2011).

O tratamento para leucemia é bastante variado. Dependendo do tipo e do prognóstico, o paciente irá realizar sessões de quimioterapia (endovenosa ou oral), por meio de fases, como: indução, consolidação e remissão, ou no caso de leucemia crônica que se faz o uso de medicamentos orais por tempo indeterminado. No geral, estes tratamentos são realizados para a regressão ou a total ausência de blastos na medula óssea (ALBERT EINSTEIN, 2011; APCL, 2014).

#### Leucemia Mieloide Crônica

A Leucemia Mieloide Crônica não é uma doença hereditária e sim uma patologia mieloproliferativa resultante da proliferação clonal de uma célula-tronco multipotente a partir de uma célula anormal, onde há um elevado desenvolvimento das séries mieloides, acarretando desta forma um aumento da massa eritrocitária, leucocitose no sangue periférico ou até mesmo trombocitose (XAVIER, 2010).

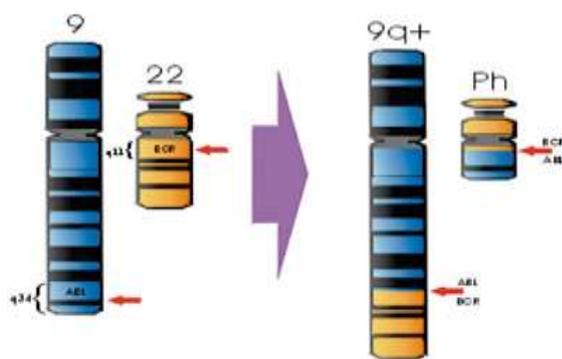
A fisiopatologia da LMC envolve a presença do cromossomo Philadelphia. Este nome surgiu pelo cromossomo ter sido identificado pela primeira vez na Filadélfia, pelos pesquisadores Peter Nowell, da University of Pennsylvania School of Medicine, e David Hungerford, do Instituto para Pesquisa do Câncer, em 1960. Os pesquisadores visualizaram uma mutação genética muito comum nos pacientes que possuíam LMC. Esta mutação resulta da translocação t(9;22) (q34;q1.1) que ocorre entre os cromossomos 9 e 22, no qual parte do proto-

oncogene *ABL* (*abelson oncogene*) é transferida para o gene *BCR* (*breakpoint cluster region*) no cromossomo 22 e parte do cromossomo 22 é transferida para o cromossomo 9, gerando o BCR-

ABL (Figura 1). Não obstante o cromossomo 22 anormal é designado cromossomo Ph (GUSHIKEN *et al.*, 2002; CHAUFFAILLE, 2010).

**Figura 1:** Cromossomo Philadelphia (Ph). Translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22; (9;22)

**t (9;22) (q34;q11)**



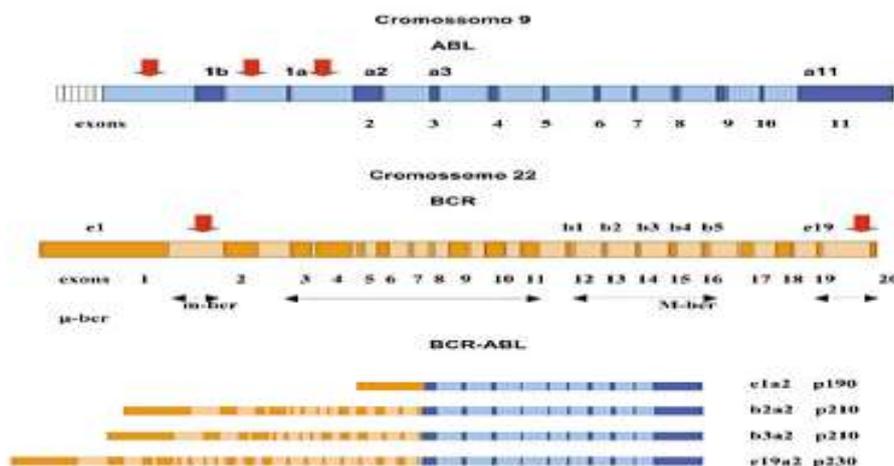
(q34;q11).

Fonte: <http://www.unesp.br/prope/projtecn/Saude/saude48a.htm>

Este evento desencadeia a transcrição de um RNA mensageiro (mRNA) quimérico BCR/ABL (Figura 2) que codifica uma proteína modificada e "in vitro" exibe uma atividade tirosina quinase acentuada quando comparada com a proteína ABL normal, no qual tudo indica que a mesma esteja envolvido na leucemogênese (CHAUFFAILLE, 2010).

Contudo, a maior consequência da síntese do gene BCR/ABL é a modificação e o

crescimento celular independente de citocinas, que acarreta na perda da apoptose, alteração na adesão da célula hematopoética à matriz extracelular pelo acréscimo da atividade de integrina e instabilidade genômica. Sobretudo, a atividade característica da tirosina quinase no citoplasma ocasiona a fosforilação de substratos de diferentes cascatas de transdução de sinais que interfere na diferenciação e no crescimento celular (LOPES & ABREU, 2009).



**Figura 2:** Representação esquemática dos genes ABL e BCR na translocação (9,22) (q34;q11). Os éxons estão representados pelas cores azul e laranja escuros nos genes ABL e BCR, respectivamente e os introns pelas cores azul e laranja claros. As quebras no ABL, ilustradas pelas setas vermelhas, quase invariavelmente ocorrem acima do éxon 1b, entre 1a e a2. Os pontos de quebra no BCR usualmente ocorrem dentro de uma das 3 regiões indicadas pelas duplas setas horizontais. Os éxons de 12 a 16 do gene BCR correspondem aos éxons b1 a b5 da região M-bcr. Em casos excepcionais, os pontos de quebra no BCR caem entre m-bcr e na região indicada pela dupla seta pontilhada. Abaixo, a estrutura de vários RNAm transcritos BCR/ABL e suas respectivas proteínas, os quais são formados de acordo com a posição de ponto de quebra no BCR (MELO *et al.*, 1996, modificado).

Fonte: <http://www.unesp.br/prope/projtecn/Saude/saude48a.htm>

Sabe-se que aproximadamente 95% dos casos de LMC possuem o cromossomo Ph como

marcador. Já os que não possuem este gene são denominados de leucemias mieloides atípicas,

totalizando apenas 5% dos casos (XAVIER, 2010).

A LMC possui três fases de desenvolvimento: fase crônica, fase acelerada e crise blástica, de forma que cada fase possui um tempo de formação e características próprias que interferem no prognóstico e na sobrevivência de cada paciente acometido por esta enfermidade (HAMERSCHLAK, 2010).

Este tipo de leucemia acomete principalmente adultos, sendo na maioria dos casos homens, no qual possuem de 55 a 60 anos, sendo muito difícil acontecer em crianças ou jovens. Esse tipo de leucemia abrange 15% do total de todas as neoplasias hematológicas e a incidência é de um a dois casos para cada mil habitantes/ano (MELO & SILVEIRA, 2013).

A causa exata da mutação cromossômica na LMC ainda é desconhecida, entretanto sabe-se que a mesma advém da exposição a agentes químicos e/ou agentes radioativos (LALNET, 2014).

Entre os sinais e sintomas mais comuns, as pacientes apresentam cansaço, sudorese noturna, dores abdominais, esplenomegalia, mal estar, falta de ar, perda de peso e falta de apetite (ONCOGUIA, 2012).

Na maioria dos casos, pelos sintomas não serem específicos, quem os sente não vê necessidade de procurar um especialista para um diagnóstico mais preciso, e assim sendo, descobrem que possuem a doença quando vão fazer exames rotineiros como o hemograma, por exemplo (LALNET, 2014).

No entanto muitas são as formas de diagnóstico para a LMC, segue abaixo as principais:

- **Hemograma:** frequentemente é observada leucocitose, indícios de anemia e plaquetometria normal ou elevada, isto quando os pacientes estão na fase crônica. Apresentam também o aumento de granulócitos na circulação com desvio a esquerda e um elevado número de basófilos. Quando a fase acelerada apresenta blastos entre 10% a 19%, a basofilia é de cerca de  $\geq 20\%$ , e o plaquetograma é de  $<100.000/\mu\text{L}$  ou  $>1.000.000/\mu\text{L}$ . Na crise blástica, a percentualidade de blastos é  $>20\%$  (CHAUFFAILLE, 2010).
- **Mielograma:** este exame é feito através da retirada de uma pequena amostra de sangue da medula óssea, para posterior análise. Esta técnica permite a quantificação e a forma das células progenitoras, em caso de anemias e leucemias. Na fase crônica tem-se uma intensa produção de células granulocíticas, que resulta em uma relação granulócitos:eritroblastos de aproximadamente 10 a 20:1 e possui a maturação conservada, os blastos são cerca de  $<5\%$ , e há uma hiperplasia nos megacariócitos,

podendo haver também hiperplasia. Na fase acelerada, os blastos encontram-se entre 10% a 19% podendo apresentar também displasia. Na crise blástica tem-se  $>20\%$  de blastos.

- **Cariótipo:** este exame permite a identificação do cromossomo Ph, que está presente na maioria dos casos de LMC.
- **FISH:** A hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) é utilizada para se detectar o rearranjo BCR/ABL e uma grande vantagem deste método é que o mesmo pode ser realizado com sangue periférico.
- **Biópsia de medula óssea (BMO):** na fase crônica há um elevado número de neutrófilos. Os megacariócitos são menores se comparados aos normais e possuem núcleos hipolobulados e aproximadamente 40% dos indivíduos possuem um aumento de fibras de reticulina. Contudo na fase acelerada tem-se uma proliferação de megacariócitos displásicos e pequenos e também a presença de um aumento de fibras de reticulina. A crise blástica apresenta uma grande quantidade de blastos (CHAUFFAILLE, 2010).

#### *Leucemia mieloide crônica: cromossomo Philadelphia positivo*

Os casos de pacientes que possuem LMC com a presença de cromossomo Philadelphia (Ph) representam cerca de 95% dos casos totais da doença, contudo também é encontrado em outras leucemias como a leucemia mieloide aguda e leucemia linfocítica aguda, entretanto numa frequência diminuída (XAVIER, 2010).

O cromossomo Ph é resultante da fusão do gene BCR que se localiza na região 11 do braço longo do cromossomo 22 com o gene ABL posicionado na região 36 do braço longo do cromossomo 9. Advém um rompimento em certa região dos dois cromossomos e depois disto os éxons se ligam outra vez, deste modo dão origem a genes quiméricos B2A2 ou B3A2, sendo 75 pares de bases diferentes. Ao passo que uma parte do gene BCR conserva-se no cromossomo Ph, e forma uma sequência de um novo gene híbrido, a sequência de corte do gene BCR se transloca para o braço longo do cromossomo 9, gerando o novo gene BCR/ ABL que é transcrito como um RNA mensageiro quimérico BCR-ABL (GRANDO & WAGNER 2008).

O gene denominado BCR/ABL produz uma proteína com atividade tirosina quinase, que causa uma proliferação desorganizada, responsável também por dificultar a apoptose da célula progenitora hematopoiética, o que acarreta a LMC (BORTOLHEIRO & CHIATTONE, 2008; LOPES & ABREU, 2009).

#### *Leucemia mieloide crônica atípica: Cromossomo Philadelphia negativo*

Apenas 5% dos pacientes que possuem LMC não apresentam o cromossomo Ph, entretanto

exibem outras anomalias complexas, tais como, translocações e deleções que envolvem outros cromossomos, como na leucemia mielomonocítica crônica, que é uma variante da LMC, onde alguns pacientes possuem alterações no cromossomo 7 e trissomia do cromossomo 8 (XAVIER, 2010).

Vale ressaltar que é de extrema importância definir se o paciente apresenta cromossomo Ph positivo ou negativo para se estabelecer qual linha de tratamento será mais eficiente (XAVIER, 2010).

Com base em dados de estudo, se demonstra que os pacientes com LMC Ph positivo possuem sobrevida maior quando comparados aos pacientes que possuem Ph negativo, 40 e 8 meses respectivamente (XAVIER, 2010).

#### *Fases da leucemia mieloide crônica*

**Fase crônica (FC):** Na fase crônica os portadores de LMC demonstram uma heterogeneidade clínica, não muito bem estabelecida molecularmente, que abrange a competição existente entre as células normais e as malignas; se demonstra também diferenças genéticas entre os pacientes, diferenças estas que estão sendo vistas entre os pontos de quebras de fatores envolvidos na translocação (JAMUR, 2005).

Aproximadamente 50% dos enfermos são assintomáticos, e descobrem que possuem a patologia quando vão fazer exames hematológicos de rotina, apresentando anemia, trombocitose e leucocitose com granulócitos em todas as fases de maturação (BORTOLHEIRO & CHIATTONE, 2008).

Quando possuem sintomas, os pacientes apresentam perda de peso, sudorese, fadiga, desconforto abdominal; em casos raros de leucocitose elevada há hiperviscosidade, que pode acarretar cefaléia, hemorragia de retina, priapismo, entre outros (JAMUR, 2005).

Os pacientes apresentam em 50% dos casos ao exame físico esplenomegalia, e em números menores hepatomegalia. Com a utilização de hidroxiureia (HY) e bussulfano (BUS) o tamanho do baço volta ao tamanho normal. Na fase crônica, a imunidade continua efetiva, e quando se apresentam sinais e sintomas mais agressivos são devido ao aumento da proliferação celular (BERGANTINI et al., 2005).

A fase crônica dura de 3 a 8 anos após o diagnóstico e muitos tratamentos tentam prolongar a mesma, já que é a fase menos agressiva da doença (JAMUR, 2005).

#### *Fase aguda (FA)*

Segundo JAMUR, 2005 caracteriza-se a fase aguda perante alguns índices impostos pelo *Internacional Bone Marrow Transplant Registry* (IBMTR) (1997): leucocitose (contagem global de leucócitos  $>100 \times 10^9/L$ ), anemia (hemoglobina  $<8g/dL$ ), trombocitopenia (plaquetas  $<100 \times 10^9/L$ ) ou trombocitose (plaquetas  $>1000 \times 10^9/L$ ) e esplenomegalia palpável – todos refratários ao

tratamento com bussulfano ou hidroxiureia – desenvolvimento de doença extramedular; presença de  $\geq 10\%$  de blastos na medula óssea ou no sangue periférico; presença de  $\geq 20\%$  de blastos + promielócitos no sangue ou na medula; presença de  $\geq 20\%$  de basófilos + eosinófilos no sangue; e anormalidades citogenéticas adicionais ao cromossomo Philadelphia, como o duplo Ph, trissomia do cromossomo 8, trissomia do cromossomo 19, isocromossomo 17q e novas translocações ou deleções.

O tempo médio de permanência dos pacientes na fase aguda é de 4 a 6 meses, depois desse período aproximadamente 46% dos pacientes evoluem para a crise blástica (GRIESSHAMMER et al., 1996).

#### *Crise blástica (CB)*

A crise blástica é a contagem de blastos superior a 30% na medula óssea ou no sangue periférico, representando o infiltrado extramedular de células leucêmicas. Pode ser designado também pela presença de 20% – 30% de blastos promielócitos na medula óssea ou no sangue periférico, podendo os blastos se originar de forma linfóide ou mieloide (ocasiona dois terços das crises blásticas) (JAMUR, 2005; KING, 2007).

Quando na crise blástica, o número de pacientes que evoluem para um quadro análogo ao de uma leucemia mieloblástica (LMA) somam mais de 50%; um quadro semelhante ao da leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa 30% dos casos com a presença de blastos da linhagem pré –B, e 10% dos casos com blastos de linhagem eritroide. Dificilmente ocorre uma evolução com blastos da linhagem de células T (JAMUR, 2005).

Dos pacientes que estão em crise blástica na LMC, apenas 20% – 30% conseguem uma resposta satisfatória com a indução com antineoplásicos endovenosos, e passam a ter uma sobrevida de 3 a 6 meses (BERGANTINI et al., 2005).

Sabe-se que a crise blástica linfóide é a que possui a melhor resposta à primeira linha de quimioterápicos, no qual 40% – 60% dos pacientes conseguem a remissão, contudo as respostas aos quimioterápicos não são permanentes e estes apresentam recaídas (JAMUR, 2005).

De modo geral a sobrevida média é maior se comparada à crise blástica mieloide, já que alcançam de 9 a 12 meses (JAMUR, 2005).

A evolução para a crise blástica pode ocorrer em qualquer momento, seja logo após a fase crônica ou incidindo na fase aguda. Não obstante, é raro se ter uma remissão completa da doença nessa fase clínica (BERGANTINI et al., 2005; BORTOLHEIRO & CHIATTONE, 2008).

#### *Tratamento da leucemia mieloide crônica*

Em meados de 1865, a uma paciente com LMC foram administrados arsênico em dose baixa, juntamente com cloreto de potássio e iodo. Notícias

relatadas neste mesmo ano mostraram que se obteve uma boa recuperação do seu estado. Observou-se diminuição da leucocitose, redução do tamanho do baço e a melhora da anemia por um determinado período (MELLO, 2004).

O tratamento da LMC com arsênico foi empregado até 1903, quando se implantou a radioterapia. Vale ressaltar que o benzeno também foi utilizado, principalmente por médicos alemães, de 1912 até 1935, quando foram feitos seus primeiros relatos comparados à radioterapia (MELLO, 2004).

Em 1903, o professor Nicholas Senn, um cirurgião de Chicago, demonstrou o valor terapêutico dos raios-X na esplenomegalia em um enfermo com LMC. Esse paciente teve uma diminuição do número de leucócitos e uma redução no tamanho do baço. E pela primeira vez os pacientes foram tratados com raios-X e era tão evidente a melhora destes que foi a partir daí que se utilizou o termo “remissão”. Contudo a evolução dos mesmos para óbito era quase que inexorável, apesar do tratamento (MELLO, 2004).

Em trabalhos publicados em 1950, havia relatos que a duração média da doença era 3 anos. Anos mais tarde observou-se que esta terapêutica era ineficaz sendo abandonada no final dos anos 60 (MELLO, 2004).

Desenvolvida durante a Primeira Guerra Mundial, a mostarda nitrogenada foi a primeira droga citotóxica usada na LMC. Esta provocava uma queda significativa no número de leucócitos quando aplicada por via intravenosa (IV). No início, oito pacientes foram tratados desta maneira obtendo melhora clínica; entretanto a sobrevida dos mesmos não foi aumentada (GEARY, 2000).

Atualmente o tratamento para a LMC consiste na utilização de medicamentos orais da classe dos inibidores da tirosina quinase, como por exemplo: mesilato de imatinibe, nilotinibe e dasatinibe; sendo que o imatinibe representa a primeira geração desta classe e os demais pertence à segunda geração; entre outras terapias, como a hidroxiureia e o interferon- $\alpha$ . E como único tratamento curativo tem-se o transplante de células-tronco (HOFFBRAND *et al.*, 2008).

A primeira droga eficaz no tratamento da LMC foi um agente alquilante, o bussulfano. Sua utilização iniciou-se nos meados de 1945. Seu modo de atuação é seletivo sobre o tecido hematopoiético e, sobretudo sobre a linhagem granulocítica (LEE, 2008).

A fibrose pulmonar e a mielosupressão prolongada eram os efeitos colaterais mais comuns com a utilização do bussulfano (LEE, 2008).

Mesmo com a mielotoxicidade, o bussulfano era relativamente seguro e com seu uso se obtinha melhores resultados do que os apresentados com o uso da radioterapia. Entretanto, este não conseguia adiar a crise blástica (MELLO, 2004).

O emprego da terapêutica com o bussulfano perdurou 35 anos, quando foi implantado a hidroxiureia na década de 1980 (LEE, 2008).

A hidroxiureia é um antimetabólito empregado logo após o diagnóstico pois reduz os sintomas como a esplenomegalia e a hiperleucocitose (BRASIL, 2013).

São poucos os efeitos colaterais da utilização de hidroxiureia, entre os principais, temos: azoospermia, citopenias, amenorreia e em poucos casos, infiltrados pulmonares (BRASIL, 2013).

Este fármaco não consegue retardar a evolução da LMC e nem o prolongamento da sobrevida do paciente (LEE, 2008).

Interferon é uma proteína sintetizada pelo próprio organismo como resposta a agentes patogênicos que sejam maléficos a homeostasia do organismo, tais como, bactérias, tumores e vírus (LEVINSON, 2010).

O interferon somente é efetivo na fase crônica da LMC em pacientes que são positivos para o cromossomo Ph. Na fase crônica, o interferon consegue remissão hematológica em 60% dos pacientes, no qual dois terços destes pacientes apresentam esta resposta em até 18 meses após o início da terapêutica (BRASIL, 2013).

Diferente com o que ocorre com os antineoplásicos, o interferon promove respostas citogenéticas contínuas acima de 40 meses (LEE, 2008).

Quando isolado ou em conjunto com a hidroxiureia ou com a citarabina, o interferon resulta em uma resposta hematológica em 70% – 80% dos casos, taxa de sobrevida de 5 anos em 57%, resposta citogenética completa entre 5% e 15% e resposta completa molecular em 5% a 10% mesmo após o término do tratamento (BRASIL, 2013).

As respostas citogenéticas são almejadas em 12 meses de tratamento e caso não se tenha esta resposta o tratamento deve ser modificado (GUIMARÃES & ROSA, 2008).

#### *Tratamento da LMC com inibidores da tirosina quinase*

##### *Glivec® (Mesilato de Imatinibe)*

O mesilato de imatinibe (Glivec®), é um derivado do 2-fenil-aminopirimidina desenvolvido inicialmente para ser um inibidor do receptor do fator de crescimento de plaquetas, baseado em estudos relacionados à estrutura-atividade (REA/SAR). Entretanto demonstrou ser um ótimo inibidor seletivo da BCR-ABL-tirosina quinase, ao passo que age na tirosina quinase e posteriormente ocasiona a morte das células anormais produzidas pela mesma (SILVA, 2010; BOECHAT *et al.*, 2013).

O imatinibe foi um marco na evolução no tratamento da LMC e conseqüentemente as pesquisas sobre a produção do mesmo aumentaram devido a sua importância no cenário mundial (BOECHAT *et al.*, 2013).

Este fármaco foi produzido pela primeira vez por Zimmermann em 1993, no qual a rota sintética original realizada por este pesquisador proporciona uma cadeia de dificuldades, como por exemplo, a manipulação de reagentes tóxicos e fases de reação sem a definição das rentabilidades.

O Glivec® foi desenvolvido pela Novartis e licenciado em 7 de novembro de 2001, para tratamento de pacientes com LMC pelo *Food and Drug Administration* (FDA) (BOECHAT *et al.*, 2013).

O imatinibe está disponível nas doses de 100mg e de 400mg. A dose recomendada da medicação é de 1 comprimido ao dia (400mg), para pacientes que estão na fase crônica e de 1 comprimido de 400mg + 2 comprimidos de 100 mg (600mg) ou de 2 comprimidos de 400mg (800mg) para pacientes que estão na fase blástica da LMC. O(s) comprimido(s) deve(m) ser administrado(s) com grande quantidade de água, após a ingestão de algum alimento, ou de preferência administrado concomitantemente com alimentos para se diminuir a irritação gástrica (LOPES & ABREU, 2009).

Caso o paciente tenha dificuldade para ingerir o comprimido, o conteúdo do mesmo deve ser disperso em água ou suco (empregando-se 50 mL para o comprimido de 100mg e 200 mL para o comprimido de 400mg) até a total dissolução, e ingerido prontamente (LACY *et al.*, 2009).

O mecanismo de ação ocorre pela inibição da BCR-ABL quinase. Em seguida tem-se a diminuição da proliferação e conseqüentemente a indução da apoptose em linhagens leucêmicas novas na LMC. Ocorre inibição dos receptores da tirosina quinase para o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento das células germinativas pluripotentes (SCF), c-KIT além de bloqueio dos eventos celulares mediados por PDGF e SCF. Impede também a sinalização e a proliferação de células guiadas por PDGF desregulado, c-KIT e pela atividade da ABL quinase (LACY *et al.*, 2009; SILVA, 2010).

Em fase de transformação a resposta hematológica do imatinibe é de 69% e na crise blástica é de 52%. É uma resposta hematológica de duração curta e não possui uma apropriada resposta citogenética. A remissão da fase acelerada pelo imatinibe é curta e isto ocorre pela reativação do BCR-ABL, caracterizando a resistência ao medicamento (BRASIL, 2013). Entretanto, não ocorre inibição de outras tirosinas quinases, como por exemplo, as pertencentes à família Src quinase e à mutação T315I de ABL (NOVARTIS, 2014).

Um estudo clínico comparou a resposta clínica obtida com a dose diária de 400mg/dia e a dose de 600mg/dia de imatinibe. Observou-se com a dose diária maior a resposta citogenética era de 28% contra 16% com a dosagem menor. No período de 12 meses, obtinha-se uma duração maior da resposta - 79% contra 57%, tempo livre da enfermidade de 67% contra 44% e a sobrevida

global de 78% contra 65%, não se observando de forma acentuada os efeitos tóxicos do medicamento (DOBBIN & GADELHA, 2002).

Outro estudo comparou os resultados provenientes de dois grupos de pacientes em fase crônica, um grupo era tratado com 400mg/dia e outro com 800mg/dia. Como resultado se observou que os pacientes que utilizavam 800mg/dia obtiveram uma porcentagem maior de resposta citogenética, contudo os efeitos colaterais também eram acentuados neste grupo de estudo (DOBBIN & GADELHA, 2002).

O tratamento com imatinibe evidenciou um grande aumento na sobrevida dos pacientes, e não obstante respostas duradouras. A tabela abaixo (Tabela 1) evidencia as taxas de resposta hematológica completa (RHC), resposta citogenética maior (RCM) e resposta citogenética completa (RCC) almejadas durante o tratamento com o imatinibe (NOVARTIS, 2014).

**Tabela 1.** Resposta acumulativa estimada para tratamento de primeira linha com Glivec®

Meses em terapia	RHC (%)	RCM (%)	RCC (%)
12 meses	96,4%	84,6%	69,5%
24 meses	97,2%	89,5%	79,7%
36 meses	97,2%	91,1%	83,6%
48 meses	98,2%	91,9%	85,2%
60 meses	98,4%	91,9%	86,7%
84 meses	98,4%	91,9%	87,2%

Fonte: NOVARTIS, 2014.

#### Farmacodinâmica e farmacocinética

A biodisponibilidade média absoluta para o imatinibe é de 98%. Já o nível variável para a AUC (área sob a curva) plasmática está entre 40 – 60% depois de uma dose oral. A quantidade absorvida de imatinibe foi diminuída quando este foi administrado juntamente a uma refeição rica em gorduras (redução de 11% na  $C_{máx}$  e prolongamento do  $T_{máx}$  em 1,5 h), demonstrando uma pequena diminuição na AUC (7,4%) quando conferida com as condições de jejum (LACY *et al.*, 2009).

Experimentos *in vitro* demonstraram que o medicamento possui 95% de ligação principalmente em proteínas plasmáticas, especialmente a alfa-glicoproteína ácida e a albumina, entretanto possui baixa ligação as lipoproteínas (DUARTE, 2005).

Predominantemente ocorre pelo fígado, via CYP3A4 (menor pelos citocromos CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 e CYP2C19). Seu metabólito principal (ativo) é o que deriva da piperazina N-desmetilado. Sua biodisponibilidade é de 98% (LACY *et al.*, 2009).

A eliminação do fármaco ocorre principalmente pelas fezes (68% da dose) e pela urina (13% da dose), no período de 7 dias. Seu tempo de meia-vida é de 18 horas e de seu

metabólito N-desmetilado é de 40 horas (LACY *et al.*, 2009).

Alguns medicamentos diminuem a concentração plasmática do imatinibe, principalmente os indutores da atividade do CYP3A4, como por exemplo, carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína e rifampicina (NOVARTIS, 2014).

Outros medicamentos induzem ao aumento das concentrações plasmáticas do imatinibe, principalmente os que bloqueiam a ação da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450, como por exemplo, eritromicina, itraconazol, cetoconazol e claritromicina (NOVARTIS, 2014).

O imatinibe não apresenta efeitos colaterais muito graves, porém os mais comuns durante o tratamento, são: náuseas, vômitos, dores de cabeça, eczemas, aumento de peso, inchaço presente em todo o corpo (face, panturrilhas, tornozelos), fraqueza, sangramentos, calafrios, infecções frequentes e úlceras na boca que sinalizam um declínio da função imunológica (DUARTE, 2005; SILVA, 2010).

Ao longo do tratamento é necessário acompanhar alguns parâmetros como, por exemplo, hemograma (no primeiro mês semanalmente, no segundo mês a cada quinze dias e após esse momento periodicamente); provas de função hepática (antes do início do tratamento e em seguida mensalmente); função renal, níveis de cálcio e fósforo; deve-se avaliar o ECG e a função tireoidiana: fadiga, peso e edema/condição hídrica e os níveis séricos de troponina (LACY *et al.*, 2009).

O *Institute for Safe Medications Practices* (ISMP) inclui este medicamento na lista dos que apresentam risco elevado de ocasionar danos ao paciente quando usado de forma errônea (LACY *et al.*, 2009).

Os pacientes portadores de LMC que estão inscritos no SUS conseguem receber o imatinibe de forma gratuita. Este medicamento possui alto custo e os mesmos não teriam condições de fazer o tratamento senão fosse dessa forma (BORGES, 2012).

Em meados de 2013 começou a ser produzido no Brasil o genérico do Glivec®. Este medicamento é produzido por uma parceria dos laboratórios públicos Farmaguinhos e do Instituto Vital Brasil e de outras companhias privadas. Com a implantação do genérico, o custo do tratamento foi drasticamente diminuído (BORGES, 2012).

#### *Tasigna® (Nilotinibe)*

O nilotinibe (Tasigna®, N [3 [3 (1H-imidazolil) propoxil] fenil] - 4-metil-3 - [[4 (3-piridinil) -2-pirimidinil] amino] benzamida; Novartis Pharmaceuticals), é um inibidor da tirosina quinase que apresenta maior especificidade (KANTARJIAN *et al.*; 2007).

No dia 19 de novembro de 2007, foi concedida uma autorização da Comissão

Europeia para a Introdução no Mercado do medicamento Tasigna®, válida para toda a União Europeia (EMA, 2012).

Tasigna® (Nilotinibe) é indicado para a terapêutica de pacientes adultos que possuem leucemia mieloide crônica (LMC) cromossomo Philadelphia positivo, tanto na fase crônica ou na fase acelerada, sendo o tratamento de segunda linha, utilizado quando se tem falha a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe, ou quando o paciente não pode utilizar o dasatinibe (NOVARTIS, 2014).

Anualmente cerca de 3% a 4% dos pacientes que possuem LMC em fase crônica desenvolvem resistência ao tratamento com imatinibe. Esta resistência é designada como a inaptidão de alcançar qualquer resposta citogenética dentro de 6 meses, ou maior resposta citogenética (Ph + 35%) em 12 meses, resposta hematológica completa (RHC) dentro de 3 meses de tratamento, ou o desenvolvimento de recaída hematológica ou citogenética. A resistência também ocorre pelos mecanismos de BCR-ABL-dependentes usualmente através de mutações no domínio quinase ABL (40% - 50%), ou por mecanismos independentes de BCR-ABL (KANTARJIAN *et al.*, 2006).

Assim como o imatinibe, o nilotinibe bloqueia o BCR-ABL através de uma ligação a uma forma inativa da conformação ABL do domínio quinase, no qual evita a proteína ficar em sua forma ativa cataliticamente e inibe assim a fosforilação da tirosina de enzimas envolvidas na transcrição do sinal de BCR-ABL (KANTARJIAN *et al.*, 2007).

De forma geral o nilotinibe é um inibidor ATP-competitivo da tirosina quinase do BCR-ABL, prevenindo o acionamento das vias antiapoptóticas e mitogênicas dependentes do BCR-ABL, o que ocasiona a morte de células BCR-ABL. Estudos pré-clínicos evidenciaram que o mesmo alcança concentrações intracelulares maiores que o imatinibe e consegue bloquear a atividade tirosina quinase do BCR-ABL levando a apoptose em menores concentrações que o imatinibe (DELAMAIN & CONCHON, 2008).

Com o avanço dos estudos quanto à inibição das proteínas tirosina quinase se obteve uma grande melhoria nos resultados obtidos com o nilotinibe. Este medicamento, inibidor de tirosina quinase de segunda geração, consegue se ligar sobre as quinases receptoras de Kit e PDGF, entretanto não é efetivo em linhagens Src de tirosina quinase. Porém é um potente e seletivo inibidor da atividade – tirosinoquinase-ABL da oncoproteína BCR-ABL (KANTARJIAN *et al.*, 2007; NOVARTIS, 2014).

Esta droga se liga de forma intensa ao sítio de ligação do ATP de forma que consegue ser efetivo contra 32 das 33 formas mutantes da BCR-ABL resistentes ao imatinibe (NOVARTIS, 2014).

O nilotinibe está disponível na dose de 150mg (224 cápsulas) e na dose de 200mg (112 cápsulas). A dose recomendada da medicação é de 2 cápsulas duas vezes ao dia (800mg) de 12 em 12 horas aproximadamente. As cápsulas devem ser deglutidas inteiras com água. O paciente deve administrar as cápsulas duas horas após ter ingerido algum alimento e após tomá-lo deve esperar uma hora para se alimentar novamente. Caso o paciente tenha dificuldade para ingerir o comprimido, o conteúdo do mesmo deve ser disperso em uma colher de sopa de suco e ingerido imediatamente (UFRGS, 2010; NOVARTIS, 2014).

No entanto, os indivíduos que utilizam o nilotinibe não devem comer ou beber produtos que contenham suco de laranja, *grapefruit*, laranjas de Seville, pois estes aumentam a quantidade do medicamento no organismo, o que é prejudicial ao paciente (NOVARTIS, 2014).

O tratamento com nilotinibe objetiva nos pacientes que se encontram em FC, uma resposta citogenética maior (RCM), determinada como eliminação (RCC, resposta citogenética completa) ou diminuição significativa para < 35% das metáfases Ph positivo (resposta citogenética parcial) das células hematopoiéticas Ph+. Como objetivo secundário tem-se a resposta hematológica completa (RHC) em pacientes na FC. O principal objetivo em pacientes em FA é a resposta hematológica (RH) global confirmada, designada também de resposta hematológica completa, quando não se tem nenhuma proeminência de leucemia ou se tem o retorno à fase crônica (NOVARTIS, 2014).

#### Farmacodinâmica e farmacocinética

Aproximadamente 3 horas após a ingestão oral do nilotinibe tem-se o pico máximo do mesmo. Sua absorção após a administração é de aproximadamente 30%. A biodisponibilidade absoluta de nilotinibe não foi determinada. Em indivíduos saudáveis, a C<sub>max</sub> e a área sob a curva (AUC) da concentração x tempo do nilotinibe elevam-se em 112% e 82%, concomitantemente, quando este é administrado com alimento comparado com em jejum (NOVARTIS, 2014).

A sua ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 98% (LACY *et al.*, 2009).

Possui metabolismo hepático, sofre oxidação e hidroxilação, via CYP3A4 em metabólitos primários inativos (LACY *et al.*, 2009).

O tempo de meia-vida de eliminação é de aproximadamente 15 – 17 horas. Encontra-se presente nas fezes na proporção entre 69% e 93% (como droga original) (LACY *et al.*, 2009).

#### Efeitos sobre o Citocromo P450

Substrato da CYP3A4 (maior), glicoproteínas-P (gp-P, ABCB1); inibe as CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, UGT1A, glicoproteínas-P (gp-P,

ABCB1); induz as CYP2B6, 2C8, 2C9 (LACY *et al.*, 2009).

Os efeitos e os níveis de nilotinibe podem se elevar quando o paciente faz uso de alufosina, ciprofloxacino, trastuzumabe, gadobutrol, inibidores da CYP3A4 (moderados), inibidores da CYP3A4 (fortes) (LACY *et al.*, 2009).

Os efeitos e os níveis de nilotinibe decaem quando o paciente faz uso de equinacea, fitoterápicos (indutores da CYP3A4), indutores da CYP3A4 (fortes) (LACY *et al.*, 2009).

Os efeitos colaterais mais comuns são: neutropenia, anemia, fadiga, trombocitopenia, náuseas, dores de cabeça, prurido, mialgias, e erupção cutânea. Indivíduos que possuem alergia a qualquer componente presente no nilotinibe não devem fazer uso do mesmo (EMA, 2012)

Ao longo do tratamento é necessário aferir alguns parâmetros, como por exemplo: hemograma completo com contagem diferencial (a cada duas semanas durante os dois primeiros meses, depois mensalmente); função hepática basal e periódica (TGP e TGO, fosfatase alcalina e bilirrubina); mensuração (basal e periódica) de eletrólitos (incluindo magnésio e potássio); lípase sérica (basal e periódica); avaliação da medula óssea, ECG (basal, 7 dias após o princípio do tratamento ou de ajustes de dose e depois periodicamente) (LACY *et al.*, 2009).

O *Institute for Safe Medications Practices* (ISMP) inclui este medicamento na lista dos que apresentam risco elevado de ocasionar danos ao paciente quando usado de forma errônea (LACY *et al.*, 2009).

O nilotinibe também está na lista de medicamentos fornecidos pelo SUS para o tratamento de LMC e também apresenta alto custo (BRASIL, 2013).

#### Sprycel® (Dasatinibe)

O dasatinibe (Sprycel®; N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[[6-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolecarboxamida, monoidratado; Bristol-Myers Squibb), é um inibidor da tirosina quinase BCR-ABL (BRISTOL, 2013).

No dia 20 de Novembro de 2006, a Comissão Europeia outorgou uma Autorização de Introdução no Mercado do medicamento Sprycel® válida para toda a União Europeia (EMA, 2012).

Sprycel® (Dasatinibe) é indicado para tratamento de pacientes adultos que possuem leucemia mieloide crônica (LMC) em fase crônica, acelerada ou blástica e para o cromossomo Philadelphia positivo (LACY *et al.*, 2009).

O dasatinibe primeiramente foi administrado em pacientes portadores de LMC que não obtinham resultado com o imatinibe, deste modo ele era apenas para o tratamento de segunda linha. Ultimamente ele já está sendo indicado como terapia de primeira linha, devido ao ótimo resultado obtido com o mesmo (ONCOGUIA, 2012).

Este é um potente inibidor da tirosina quinase BCR-ABL e da família SRC de quinases (SFK), tais como BCR-ABL1 e SFKs. Dasatinibe® age principalmente em parte das mutações da BCR-ABL resistentes ao imatinibe (afora T31S1 e F317V), através da ligação distinta da ABL-quinase. A inibição da quinase acaba por cessar a propagação das células leucêmicas. Inibe também a família da SCR (incluindo LKC, FYN e YES); receptores das tirosinas quinase (c-KIT, EphA2 e fator de crescimento de plaquetas), e *in vitro* apresenta 300 vezes mais eficácia do que o imatinibe (DELAMAIN & CONCHON, 2008; LACY, *et al.*, 2009; QUINTÁS-CARDAMA *et al.*, 2009).

Os resultados descritos anteriormente (eficácia segundo a BRISTOL, 2010) são baseados em um mínimo de 2 anos de acompanhamento após o início do tratamento com SPRYCEL em pacientes com uma média de tempo desde o início do diagnóstico de aproximadamente 5 anos. Em todos os estudos, 48% dos pacientes eram mulheres, 81% eram brancos, 15% negros ou asiáticos, 25% tinham 65 anos de idade ou mais, e 5% tinham 75 anos de idade ou mais. A maioria dos pacientes possuía um longo histórico da doença com tratamentos anteriores extensos, incluindo imatinibe, quimioterapia citotóxica, interferon, e transplante de medula óssea. Em geral, 80% dos pacientes eram resistentes ao imatinibe e 20% eram intolerantes ao imatinibe. A dose máxima de imatinibe havia sido de 400-600 mg/dia em aproximadamente 60% dos pacientes e >600 mg/dia em 40% dos pacientes.

Na fase crônica o maior objetivo é a resposta citogenética maior (RCyMA), designada de supressão (resposta citogenética maior completa, RCyC) ou redução substancial (pelo menos 65%, resposta citogenética parcial) das células hematopoiéticas Ph positivo. Já na fase acelerada e na crise blástica o desígnio fundamental de eficácia é a resposta hematológica maior (RHMa), determinada como uma resposta hematológica completa (RHC) ou com nenhuma proeminência de leucemia (BRISTOL, 2013).

Estudos mostraram que em 15 meses de tratamento, 59% dos pacientes apresentam uma resposta citogenética e 49% uma resposta citogenética completa. Admitindo-se que a resposta citogenética é uma diminuição de 35% ou menos de células que apresentam o cromossomo Philadelphia na medula óssea, não obstante uma resposta citogenética completa é uma diminuição para zero das 20 células avaliadas para cromossomo Philadelphia (FDA, 2007).

Apresenta-se disponível nas concentrações de 20 mg e 50 mg; em embalagens contendo 60 comprimidos; e nas concentrações de 100 mg e 140 mg, em embalagens contendo 30 comprimidos, no qual o paciente administra 1 comprimido duas vezes ao dia, quando a dose for de 20 mg ou de 50 mg; ou

1 comprimido ao dia quando a dose for de 100 mg ou 140 mg (DELAMAIN & CONCHON 2008).

Deve ser ingerido com água, de modo que os comprimidos não devem ser cortados, triturados ou amassados. Pode ser ingerido com ou sem alimentação, já que a mesma não afeta sua eficácia (UFRG, 2010). As concentrações plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) de dasatinibe são alcançadas entre 0,5 e 6 horas (T<sub>max</sub>), após a ingestão do mesmo. Pode-se ter um aumento de 14% na AUC se o paciente administrar o medicamento 30 minutos após uma refeição calórica (BRISTOL, 2013).

A sua ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 96% (LACY *et al.*, 2009).

Possui metabolismo hepático, principalmente pela via CYP3A4, monooxigenase-3 que possui flavina (FOM-3) e uridina difosfotoglicuronosil-transferase (UGT) em um metabólito ativo e em outros metabólitos inativos (na farmacologia do dasatinibe o metabólito ativo realiza somente um papel secundário) (LACY *et al.*, 2009).

O tempo de meia-vida de eliminação é de aproximadamente 3 – 5 horas: fezes (85%; 19% como droga inalterada); urina (4%; 0,1% como droga inalterada) (LACY *et al.*, 2009).

Os efeitos e os níveis de dasatinibe podem se elevar quando o paciente faz uso de ciprofloxacino, cetoconazol, claritromicina e pelos inibidores da CYP3A4 (LACY *et al.*, 2009).

Os efeitos e os níveis de dasatinibe decaem quando o paciente faz uso de indutores da CYP3A4, fenobarbital, rifampicina, dexametasona, fenitoína, antiácidos, antagonistas de H<sub>2</sub> e inibidores da bomba de prótons (BRISTOL, 2013).

Os efeitos colaterais mais evidenciados com a terapia com o dasatinibe são dores de cabeça, hemorragia, diarreia, infecções, efusão pleural, trombocitopenia, náuseas, dores abdominais, erupções cutâneas, dores em articulações, dores musculares, retenção de líquidos, neutropenia, anemia e fadiga. Não pode ser utilizado por indivíduos sensíveis a qualquer composto do medicamento (EMA, 2012).

Ao longo do tratamento é necessário aferir parâmetros como, por exemplo: hemograma completo com contagem diferencial (a cada duas semanas durante os dois primeiros meses, depois mensalmente); provas de função hepática; mensuração de eletrólitos (magnésio, cálcio e fósforo); biópsia da medula óssea; monitorização quanto à presença de retenção de líquidos; raio X torácico, para sintomas indicativos de derrame pleural (por exemplo: dispneia, tosse) e monitorização eletrocardiográfica se o paciente jazer sob risco de prolongamento do intervalo QT (LACY *et al.*, 2009).

O *Institute for Safe Medications Practices* (ISMP) inclui este medicamento na lista dos que apresentam risco elevado de ocasionar danos ao

paciente quando usado de forma errônea (LACY *et al.*, 2009).

O dasatinibe também está na lista de medicamentos fornecidos pelo SUS para o tratamento de LMC e também apresenta alto custo (BRASIL, 2013).

#### *Transplante de medula óssea*

O transplante de medula óssea (TMO) consiste na terapêutica onde a medula do enfermo é depletada por meio de doses elevadas de quimioterapia e/ou radioterapia. Isso faz com que o sistema imunológico do mesmo fique incapaz de reconhecer e destruir o enxerto transplantado na medula óssea (AMEO, 2014).

O doador compatível anteriormente à doação deve passar por exames médicos, como o de histocompatibilidade, e outros para comprovar o estado de saúde do mesmo. Quanto à doação, esta é realizada em centro cirúrgico, sob anestesia, com duração de duas horas aproximadamente. O procedimento faz-se por meio de várias punções nos ossos porvindouros da bacia e assim se aspira a medula, em seguida tira-se um volume de no máximo, 15% desta, não obstante esta remoção não ocasiona qualquer comprometimento à saúde do doador (INCA, 2014).

Sabe-se que o TMO é a única terapia curativa da Leucemia Mieloide Crônica, entretanto para realização do mesmo é preciso que entre o doador e o receptor se tenha uma total compatibilidade, sem isto a medula depositada será rejeitada. Esta compatibilidade é definida através de um conjunto de genes situados no cromossomo 6, de forma que necessitam ser iguais entre receptor e doador. Para se determinar a compatibilidade são feitos vários testes laboratoriais, através de amostras sanguíneas do receptor e do doador, denominados de exames de histocompatibilidade. A chance de um indivíduo ter um doador ideal entre irmãos é de 25% (mesmo pai e mesma mãe) (INCA, 2014).

Existem dois tipos principais de TMO:

✓ Autotransplante: provêm de células do próprio paciente, é indicado quando o paciente está em remissão. É realizado após o paciente concluir as sessões de quimioterapia, e em seguida as *stem cells* são retiradas da medula do mesmo, armazenadas e transfundidas após doses altas de quimioterapia, para eliminar posteriormente células que ainda continuem doentes. São realizados principalmente em pacientes que possuem tumores sólidos (APCL, 2014; INCA, 2014).

✓ Alogênico: provêm de células-tronco de outros indivíduos, podendo ser de familiares próximos, ou de doadores inscritos no REDOME. Utilizado preferencialmente em pacientes diagnosticados com linfomas ou leucemias (APCL, 2014; INCA, 2014).

Nos transplantes alogênicos as células T do doador causam a reação enxerto-*versus*-hospedeiro grave que leva a resultados terapêuticos importantes na eliminação de células leucêmicas residuais. A doença enxerto-*versus*-hospedeiro grave pode ser fatal, o que faz com que o grau de compatibilidade doador-paciente e a extensão da imunossupressão depois do transplante sejam críticos na determinação do sucesso desta terapêutica, e para se evitar a rejeição prescreve-se aos pacientes medicamentos imunossupressores (KING, 2007).

Após o TMO, as células transplantadas ainda não conseguem sintetizar glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas em quantidades necessárias, neste momento o paciente recebe tratamento de suporte por meio de transfusões de plaquetas e glóbulos vermelhos, e administram-se medicamentos que estimulam a proliferação dos glóbulos brancos, e também para defesa contra as infecções (AMEO, 2014).

Vários estudos demonstram resultados desfavoráveis em transplantes no qual o paciente encontra-se na fase acelerada quando comparados aos pacientes que estavam na fase crônica. Apesar das taxas de reincidência e mortalidade associadas ao TMO sejam maiores que as notadas em fase crônica, a toxicidade se resulta, na maioria dos casos do uso de regimes citorreduzidores mais incisivos (TABAK, 2000).

O fator que permite verificar o sucesso no TMO entre receptor e doador é o seguinte: (0 pontos para doador HLA idêntico e 1 ponto para doador HLA compatível não aparentado), estágio da patologia (0 pontos para a 1ª fase crônica, 1 fase acelerada e 2 para a fase blástica e 2ª fase crônica), idade do receptor (0 pontos para menores de 20 anos, 1 ponto para 20-40 anos e 2 pontos para maiores de 40 anos), intermitência do diagnóstico (0 pontos para menos de 12 meses e 1 ponto para mais de 12 meses), entre o sexo de doador e receptor (0 pontos para todas as combinações e 1 ponto para doador feminino com receptor masculino) (ARANHA, 2008; TABAK, 2000). Quanto menor a pontuação, maior a possibilidade de sucesso do procedimento.

Não obstante o TMO ser amplamente efetivo na terapêutica da LMC; este procedimento é principalmente quando existe presente a mutação T315I. Também se recomenda quando se tem mutação na região P-loop, e não é possível se utilizar de um inibidor de tirosina quinase de segunda geração. Em alguns casos como na pediatria, que o imatinibe não é indicado, o TMO é preconizado como tratamento de primeira linha (ARANHA, 2008).

#### **Considerações finais**

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença que acomete em sua grande maioria homens adultos. Apresenta como marcador de

prognóstico o cromossomo Philadelphia, e possui três fases clínicas (crônica, acelerada e crise blástica).

Sabe-se que esta doença até muitos anos atrás possuía um tratamento que não era eficaz e na grande maioria os pacientes evoluíam a óbito.

Com os avanços em pesquisas e estudos foi possível aprimorar-se as terapêuticas utilizadas na LMC e dessa forma foram criados os inibidores da tirosina quinase, que agem diretamente na proteína relacionada à causa desta doença, tendo como protótipo da classe o imatinibe, que exemplifica o inibidor de tirosina quinase de primeira geração.

Posteriormente devido à resistência ou mutações que surgiram com o uso do imatinibe, foram desenvolvidos os inibidores de tirosina quinase de segunda geração (dasatinibe e nilotinibe), que se mostraram mais eficazes e mais potentes pelo fato de combaterem muitas das mutações existentes na LMC.

A sobrevida dos pacientes que utilizam os inibidores da tirosina quinase foi aumentada entre 5 a 10 anos aproximadamente.

Não obstante a única forma curativa da LMC é o transplante de medula óssea, e devido à incompatibilidade presente na maioria dos casos, o uso de medicamentos é a única maneira de permitir melhor sobrevida aos pacientes.

## Referências

ABRALE – Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. **Diagnóstico LMC**. 2014. Disponível em: <<http://www.abrale.org.br/pagina/diagnostico-lmc>>. Acesso em: 05 agosto 2014.

ABTO – Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. **Manual de informações ao paciente de TMO**. 2014. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/default.aspx?c=933>>. Acesso em: 19 setembro 2014.

**ALBERT EINSTEIN – Sociedade Beneficente Israelita Brasileira**. Leucemia: tudo sobre a doença. 2011. Disponível em: <<http://www.einstein.br/einstein-saude/em-dia-com-a-saude/paginas/leucemia-tudo-sobre-doenca.aspx>>. Acesso em: 05 agosto 2014.

AMEO – Associação da Medula Óssea. **O que é o transplante de medula óssea (TMO)**. São Paulo, 2014. Disponível em: <<http://www.ameo.org.br/conhecimento/42-o-que-e-o-transplante-de-medula-ossea-tmo>>. Acesso em: 18 setembro 2014.

APCL – Associação Portuguesa Contra a Leucemia. Tipos de Leucemia. 2014. Disponível em: <<http://www.apcl.pt/leucemia/o-que-e-a-leucemia/tipos-de-leucemia>>. Acesso em: 05 agosto 2014.

\_\_\_\_\_. **Transplante de Medula óssea**. 2014. Disponível em: <<http://www.apcl.pt/dadores/transplante-de-medula-ossea>>. Acesso em: 17 setembro 2014.

ARANHA, F. J. P. **Leucemia Mieloide Crônica – transplante de medula óssea**. Rev. Bras. Hematol. Hemoter.; vol.30, 2008.

AVILA, C. M. & ROMEIRO, N. C. **Proteínas tirosinas quinases: Desafios do desenvolvimento de fármacos para a terapia do câncer**. Rev. Virtual Quim.; 2010. Disponível em: <<http://www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/viewFile/67/120>>. Acesso em: 29 agosto 2014.

BERGANTINI, A. P. F. et.al. **Leucemia mieloide crônica e o sistema Fas-FasL**. Rev. bras. hematol. hemoter.; 27(2):120-125,2005.

BOECHAT, N. et. al. **Mesilato de Imatinibe: Uma Otimização em sua Síntese**. Rev. Virtual Quim.; 2013.

BORGES, W. **Brasil produz droga anticâncer pela primeira vez**. Conselho Regional de Medicina de Pernambuco, 2012. Disponível em: <[http://www.cremepe.org.br/leitorClipping.php?cd\\_clipping=55116](http://www.cremepe.org.br/leitorClipping.php?cd_clipping=55116)>. Acesso em: 20 agosto 2014.

BORTOLHEIRO, T. C. & CHIATTONE, C. S. **Leucemia Mieloide Crônica: história natural e classificação**. Rev. bras. hematol. hemoter.; 30(Supl. 1):3-7, 2008.

BRASIL. **Secretaria de Atenção à Saúde Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto**. Portaria nº 1.219, de 4 de novembro de 2013.

CARVALHO, V. A. et. al. **Temas em psico-oncologia**. São Paulo: Summus Editorial, 2008.

CHAUFFAILLE, L. L. F. **Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos**. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.32 no.4, 2010.

DELAMAIN, M. & CONCHON, M. **Os inibidores de tirosino quinase de segunda geração**. Rev. bras. hematol. Hemoter.; 30(Supl. 1):37-40, 2008. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5136/td-e-11082005-150129/>>. Acesso em: 25 agosto 2014.

DOBBIN, J. A. & GADELHA, M. I. P. **Mesilato de imatinibe para o tratamento da leucemia mieloide crônica**. Revista Brasileira de Cancerologia; 48(3): 429-438, 2002.

DUARTE, N. L. **A leucemia mieloide crônica e o uso do mesilato de imatinibe em seu tratamento**.

2005. Monografia (Curso Técnico de Nível Médio em Laboratório em Biodiagnóstico em Saúde) – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2005. Disponível em: <[www.epsjv.fiocruz.br/upload/monografia/53.pdf](http://www.epsjv.fiocruz.br/upload/monografia/53.pdf)>. Acesso em: 22 agosto 2014.
- EMA. **Resumo do EPAR destinado ao público Sprycel: dasatinib**. European Medicines Agency, 2012. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000709/WC500056993.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000709/WC500056993.pdf)>. Acesso em: 29 agosto 2014.
- \_\_\_\_\_. **Resumo do EPAR destinado ao público Tasigna: nilotinib**. European Medicines Agency, 2012. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000798/WC500034396.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000798/WC500034396.pdf)>. Acesso em: 26 agosto 2014.
- FACULDADE DE FARMÁCIA/ UFG – **HEMATOPOESE**. 2014. Disponível em: <<http://hematologia.farmacia.ufg.br/pages/69906-hematopoesse>>. Acesso em: 28 agosto 2014.
- FDA – Food and Drug Administration. **FDA aprova o Dasatinibe (Sprycel), em dose diária única de 100 miligramas, para o tratamento da leucemia mieloide crônica resistente ao uso de Imatinibe (Glivec)**. 2007. Disponível em: <<http://www.news.med.br/p/pharma-news/12351/fda-aprova-o-dasatinibe-sprycel-em-dose-diaria-unica-de-100-miligramas-para-o-tratamento-da-leucemia-mieloide-cronica-resistente-ao-uso-de-imatinibeglivec.htm>>. Acesso em: 02 setembro 2014.
- FERNANDES, T. **Por um diagnóstico mais preciso e barato**. 2008. Disponível em: <<http://cienciahoje.uol.com.br/noticias/genetica/por-um-diagnostico-mais-preciso-e-barato>>. Acesso em: 07 agosto 2014.
- GEARY, C. G. **The story of chronic myeloid Leukemia: Current TREATMENT Options**. Blood; 98:2039-42, 2001.
- GLIVEC: mesilato de imatinibe. Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150. São Paulo: **NOVARTIS**, 2014. Bula de remédio.
- GOODRX – **Sprycel**. 2014. Disponível em: <<http://www.goodrx.com/>>. Acesso em: 01 setembro 2014.
- GRANDO, A. C. & WAGNER, S. C. **Avaliação laboratorial da doença residual mínima por Real-Time PCR**. J Bras. Patol. Med. Lab. Dez. 2008; v. 44, n. 6, p. 433-440.
- GRIESSHAMMER, M. et al. **Chronic myelogenous leukemia in blast crisis: retrospective analysis of prognostic factors in 90 patients**. Annals of Hematology; v. 73, p. 225-230, 1996.
- GUIMARÃES, J. L. M. & ROSA, D. D. **Rotinas em oncologia**. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- GUSHIKEN, T. et. al. **Avaliação do Status Químico e Pesquisa da Doença Residual em Pacientes Submetidos ao Transplante de Medula Óssea**. 2002. Mostra de Tecnologia da
- UNESP – Universidade estadual de São Paulo, Botucatu, 2002. Disponível em: <<http://www.unesp.br/prope/projtecn/Saude/saude48a.htm>>. Acesso em: 07 agosto 2014.
- HAMERSCHLAK, N. **Manual de Hematologia**. 1 ed. São Paulo: Manole, 2010.
- HOFFBRAND, A.V. et. al. **Fundamentos em Hematologia**. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- HOSPITALAR. **Instituto Vital Brazil entrega ao SUS o primeiro lote de medicamento oncológico**. 2013. Disponível em: <<http://www.hospitalar.com/index.php?http://www.hospitalar.com/noticias/not5410.html>>. Acesso em: 22 agosto 2014.
- INCA – Instituto Nacional do Câncer; Ministério da Saúde. **Leucemia: subtipos**. Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/subtipos>>. Acesso em: 05 agosto 2014.
- \_\_\_\_\_. **Leucemia: sintomas**. Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/sintomas>>. Acesso em: 05 agosto 2014.
- \_\_\_\_\_. **Transplante de Medula Óssea**. Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/orientacoes/site/home/perguntas\\_e\\_respostas\\_sobre\\_transplante\\_de\\_medula\\_ossea](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/orientacoes/site/home/perguntas_e_respostas_sobre_transplante_de_medula_ossea)>. Acesso em: 17 setembro 2014.
- JAMUR, V. R. **Estudo citogenético de pacientes com leucemia mieloide crônica tratados com o mesilato de imatinibe**. 2005. Dissertação (Mestre em Ciências Biológicas) – Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2005. Disponível em: <<http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/handle/>

1884/10278/Valderez%20Ravaglio%20Jamur.pdf?s  
equence=1>. Acesso em: 18 agosto 2014.

KANTARJIAN, H. M. et. al. **Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome -positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance.** The American Society of Hematology; 110: 3540-3546, 2007.

KANTARJIAN, H. M. et. al. **Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia Chromosome-Positive aLL.** The new england journal of medicine; 354;24, 2006.

KING, T. C. **Patologia.** 1 ed. São Paulo: Elsevier, 2007.

LACY et. al. **Medicamentos Lexi-comp Manole: uma fonte abrangente para médicos e profissionais da saúde.** 1 ed. São Paulo: Manole, 2009.

LALNET – Latin American Leukemia Net. **O que você deve saber sobre Leucemia Mieloide Crônica (LMC).** 2014. Disponível em: <[http://www.laleukemianet.org/pbr/5\\_Patients/Pat\\_CML.htm](http://www.laleukemianet.org/pbr/5_Patients/Pat_CML.htm)>. Acesso em: 09 agosto 2014.

LEE, M. L. **Leucemia mieloide crônica em pediatria. Perspectivas atuais.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter.; vol.30 , 2008.

LEVINSON, W. **Microbiologia Médica e Imunologia.** 10 ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

LOPES, N. & ABREU, M. **Inibidores de tirosino quinase na Leucemia Mieloide Crônica.** Rev. Bras. hematol. hemoter.; 2009.

MALUF, S. W. et. al. **Citogenética humana.** Porto Alegre: Artmed, 2011.

MELLO, M. C. R. **Avaliação da resposta clínica e citogenética em portadores de leucemia mieloide crônica, tratados com inibidor da tirosina quinase (imatinib).** 2004. Tese (Doutorado em Hematologia) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004. Disponível em: <[http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5136/td\\_e-11082005-150129/](http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5136/td_e-11082005-150129/)>. Acesso em: 20 agosto 2014.  
MELO, M. & SILVEIRA, C. **Leucemia e Linfomas.** 2 ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2013.

NOVARTIS. **Glivec (imatinib).** 2014. Disponível em:

<<http://www.novartis oncology.com/newsroom/product-information/glivec.jsp>>. Acesso em: 22 agosto 2014.

NOVARTIS ÍNDIA – **Tasigna.** 2014. Disponível em: <<http://www.upharspecialitypharma.in/myproductlist/novartis-india>>. Acesso em: 27 agosto 2014.

ONCOGUIA – Instituto Oncoguia. **Sinais e Sintomas da Leucemia Mieloide Crônica (LMC).** 2012. Disponível em:

<<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/sinais-e-sintomas-da-leucemia-mieloide-cronica-lmc/1646/336/>>. Acesso em: 09 agosto 2014.

\_\_\_\_\_. **Terapia Alvo para Leucemia Mieloide Crônica (LMC).** 2012. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/terapia-alvo-para-leucemia-mieloide-cronica-lmc/1652/338/>>. Acesso em: 07 agosto 2014.

QUINTÁS-CARDAMA, A. et. al. **Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia.** The American Society of Hematology; 114: 261-263, 2009.

SILVA, P. **Farmacologia.** 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2010.

SPRYCEL: dasatinibe. Responsável Técnico: Dra. Elizabeth M. Oliveira – CRF-SP n° 12.529. São Paulo: **Bristol-Myers Squibb**, 2013. Bula de remédio.

TABAK, D. G. **Transplante de medula óssea na leucemia mieloide crônica.** Simpósio: TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA; 33: 264-277, 2000.

TASIGNA: nilotinibe. Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150. São Paulo: **NOVARTIS**, 2014. Bula de remédio.

UFF – Universidade Federal Fluminense. **Hematopoiese.** Rio de Janeiro, 2014. Disponível em:

<[http://www.uff.br/hematolab/pluginfile.php/28/mod\\_folder/content/2/Hematopoiese.pdf?forcedownload=1](http://www.uff.br/hematolab/pluginfile.php/28/mod_folder/content/2/Hematopoiese.pdf?forcedownload=1)>. Acesso em: 02 agosto 2014.

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. **Orientações ao paciente: Dasatinibe.** 2010. Educação em Saúde vol. 02 – Hospital das Clínicas, Porto Alegre, 2010. Disponível em: <<http://www.hcpa.ufrgs.br/downloads/Pacientes/pgs002.pdf>>. Acesso em: 28 agosto 2014.

\_\_\_\_\_. **Orientações ao paciente: Nilotinibe.** 2010. Educação em Saúde vol. 02 – Hospital das Clínicas, Porto Alegre, 2010. Disponível em:

<<http://www.hcpa.ufrgs.br/downloads/Pacientes/pgs003.pdf>>. Acesso em: 27 agosto 2014.

Instituto de Ciências da Saúde, Feevale, Novo Hamburgo, 2010.

XAVIER, N. G. **Perfil epidemiológico da leucemia mieloide crônica no sul do Brasil**. 2010. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Biomedicina) –

ZAGO et. al. **Hematologia: fundamentos e prática**. 1 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2001.