

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ – UFC  
HEMOCENTRO DO CEARÁ (HEMOCE)  
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM  
(FFOE)  
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS**

**STERFEN SOUSA DE AQUINO**

**ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DOS  
PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA (LMC) EM  
USO DE MESILATO DE IMATINIB NO HEMOCENTRO DO  
CEARÁ/HEMOCE**

**Fortaleza  
2005**

**STERFEN SOUSA DE AQUINO**

**ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DOS  
PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA (LMC) EM  
USO DE MESILATO DE IMATINIB NO HEMOCENTRO DO  
CEARÁ/HEMOCE**

Monografia apresentada como requisito final para a obtenção do título de Especialista em Hematologia e Hemoterapia, concedido pelo Hemocentro do Ceará (HEMOCE) e pela Universidade Federal do Ceará - UFC.

**Orientadora:  
Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves**

**FORTALEZA  
2005**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>ª</sup> Romélia Pinheiro Gonçalves

(orientadora)

---

---

Monografia aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/2005

---

(discente)

## **DEDICATÓRIA**

**Dedico esta monografia a meus pais, irmão e namorada que se fazem presentes em todos os momentos de minha vida.**

## **AGRADECIMENTOS**

Sinceros agradecimentos à Professora Dr<sup>a</sup> Romélia Pinheiro, minha orientadora, e toda a equipe do Hemocentro do Ceará (HEMOCE) pelo empenho dedicado no decorrer de todo este trabalho.

## RESUMO

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma patologia genética adquirida de etiologia desconhecida caracterizada pela proliferação anômala dos precursores granulocíticos da medula óssea. Esse estudo teve como objetivo realizar o acompanhamento farmacoterapêutico nos pacientes com LMC, em tratamento com mesilato de Mesilato de imatinib provenientes do Serviço de Hematologia do Hemocentro do Ceará (HEMOCE), em Fortaleza, Ceará, no período de setembro de 2004 a junho de 2005. Trata-se de estudo observacional descritivo. Foram incluídos no estudo 26 pacientes com LMC, sendo 09 na fase crônica (34,6%), 06 na acelerada (23,1%) e 11 em crise blástica (42,3%). Os pacientes da fase crônica obedeceram aos critérios do protocolo do estudo, ou seja, se apresentavam em uso de Mesilato de Mesilato de imatinib, devido a intolerância ou resistência ou recidiva da resposta citogenética, durante o tratamento com interferon alfa (IFN- $\alpha$ ). No transcorrer do estudo ocorreram 8 óbitos. A análise da sobrevida foi feita em cima dos 26 pacientes e os efeitos adversos em cima dos 18 pacientes. Resposta hematológica completa foi observada em 7 pacientes, sendo 5 na fase crônica, 1 na acelerada e 1 na crise blástica. Durante o primeiro ano de tratamento com o Mesilato de Mesilato de imatinib, 4 pacientes da fase crônica apresentaram resposta citogenética completa, ocorrendo perda de resposta completa adquirida em 1 paciente. Na fase acelerada e crise blástica, nenhum dos pacientes apresentou resposta citogenética completa. Resposta molecular completa foi confirmada em 1 paciente em fase crônica. Dentre os 18 pacientes que estavam vivos no final do trabalho, apenas 4 (22,2%) pacientes não possuíam queixas. As queixas mais recorrentes eram: 9 (50%) apresentaram edema, 6 (33,3%) adinamia, 6 (33,3%) dor óssea, e/ou articular 5 (27,7%) cefaléia, 3 (16,6%) câimbra, 3 (16,6%) diarreia, 3 (16,6%) insônia, 3 (16,6%) prurido, 2 (11,1%) equimose, 2 (11,1%) náusea, 1 (5,5%) epigastralgia, 1 eritema (5,5%), 1 lacrimejamento (5,5%), 1 ressecamento da pele e lábios (5,5%), 1(5,5%) *rush*, 1(5,5%) sudorese. O Mesilato de Mesilato de imatinib ainda não é a solução para todos os pacientes com LMC, devido aos mecanismos de resistência, que embora possam ser monitorados, não são combatidos. Entretanto, é um horizonte a ser explorado no qual já é possível se estabelecer laços nos quais se encontram mais qualidades e, principalmente, mais sobrevida aos pacientes.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>0</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>2</b>
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>2</b>
3.1. Desenho do Estudo.....	24
3.2. Local do Estudo.....	24
3.3. População do Estudo.....	24
3.4. Seleção da Amostra.....	25
3.5. Coleta de Dados.....	25
3.5.1. Fonte.....	25
3.6. Descrição das Variáveis.....	26
3.6.1. Variáveis de Identificação.....	26
3.6.2. Variáveis Relacionadas à Leucemia Mielóide Crônica.....	26
3.7. Análise Estatística.....	27
3.8. Aspectos Éticos.....	27
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>2</b>
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>3</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>4</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>4</b>

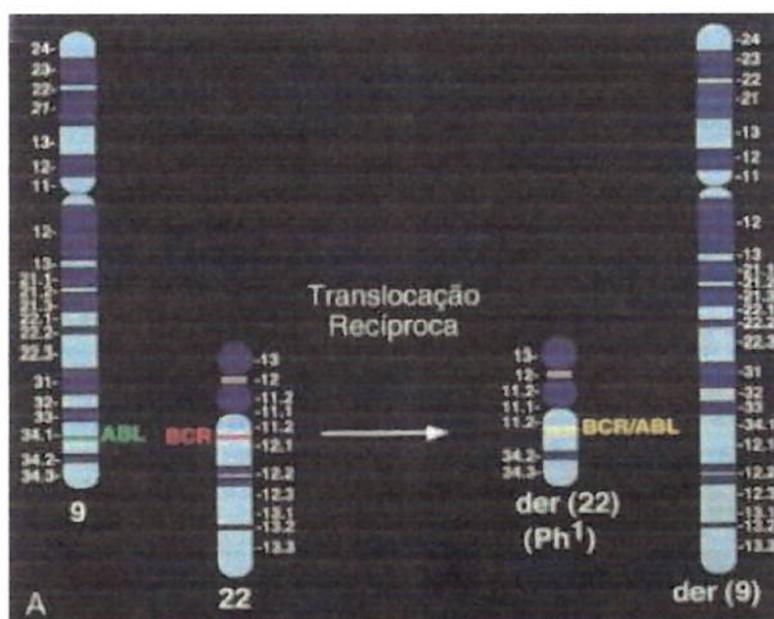
## 1. INTRODUÇÃO

A história da humanidade tem sido marcada pela árdua e incessante luta dos seres humanos por conhecerem os segredos da natureza, os fenômenos que cercam a vida e a morte, o lugar do homem e seus poderes. Somente quando a vida primitiva já tinha sido deixada para trás, começava a história em sua forma, como a conhecemos<sup>4</sup>.

O conhecimento científico não fica somente num conhecimento superficial, vai à busca das origens, da explicação do fenômeno e, ultrapassado o conhecimento científico, posto que este se inicia pela observação e termina pela demonstração do vínculo causas/efeitos<sup>1</sup>.

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma patologia genética adquirida com etiologia desconhecida, caracterizada pela proliferação anômala dos precursores granulocíticos da medula óssea<sup>26</sup>. A LMC é resultante de transformação oncogênica e uma expansão clonal da célula primordial multipotente, a *stem-cell* hematopoiética ou célula tronco. A LMC acomete células da linhagem mielóide, eritróide, megacariocítica e linfóide B e, mais raramente T, porém não afeta problastos medulares<sup>2,31</sup>.

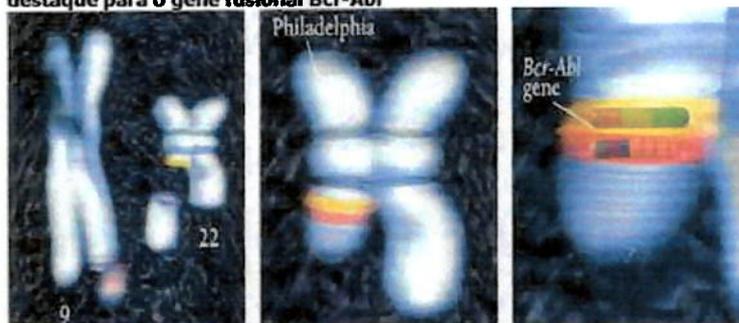
Na LMC ocorre uma translocação genética entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, que transpõe o segmento 3' do gene *abl* do cromossomo 9q.34 ao segmento 5' do gene *bcr* (*breakpoint cluster region*) do cromossomo 22q.11, gerando um cromossomo anormal, conhecido como Cromossomo Filadélfia (Ph') (Figura 1). A esta fusão de pedaços de cromossomos é denominada, em nível de gens, de *bcr-abl*, que é traduzido em uma proteína de fusão, a BCR-ABL<sup>2,25,31</sup>.



**Figura 1:** Idiograma mostrando os cromossomos 9 e 22 e a posição dos genes *abl* e *bcr*<sup>2</sup>.

Essa oncoproteína apresenta atividade tirosina quinase e é responsável pelo processo oncogênico, desencadeando o início de várias cascatas de sinalização envolvidas no crescimento, na diferenciação, na adesão e na morte celular<sup>33</sup>.

**Figura: translocação 9,22 originando o cromossomo Philadelphia - destaque para o gene fusional Bcr-Abl**



**Figura 2:** Translocação 9,22 originando o cromossomo Philadelphia – destaque para o gene fusional *bcr-abl*<sup>13</sup>

A LMC foi identificada por NOWELL e HUNGERFORD em 1960, todavia o Cromossomo Filadélfia (possui esse nome por ter sido descoberto na

Universidade da Pensilvânia, no estado da Philadelphia, EUA) foi descrito pela primeira vez em 1969, em paciente acometido por esta doença, como um cromossomo mais curto que, em seguida, mostrou ser o cromossomo 22. Em 1973, foi adicionalmente caracterizado como uma translocação t(9; 22). Noventa por cento dos pacientes com LMC possuem referido cromossomo, e cerca em 15% a 30% o cromossomo Ph' aparece em outras formas de leucemia<sup>31,38</sup>.

O gene *abl* codifica a proteína ABL que representa atividade tirosina quinase, fosforilando seus próprios resíduos e os de outras proteínas, modulando assim, a transdução de sinal<sup>27</sup>. A proteína ABL apresenta 3 domínios funcionais importantes: um domínio é responsável pela fosforilação; um outro SH2 regulatório, que aumenta a atividade quinase e promove transformação celular; e um domínio SH3 com atividade inibitória que reduz a ação fosforilativa e a capacidade de transformação celular do domínio SH2<sup>23</sup>.

Ao domínio SH3 também foi atribuída atividade regulatória da GTPase que tem ação moduladora na ação do proto-oncogene *ras*, cuja expressão está associada com o desenvolvimento do câncer. A proteína ABL apresenta dois outros domínios importantes, sendo que um deles liga-se a sequências de nucleotídeos específicas de DNA, sugerindo que a proteína atue como fator de transição e o outro domínio apresenta alta afinidade pela f-actina presente no citoesqueleto celular, modulando a adesão celular à matriz extra celular da medula óssea<sup>23</sup>.

O gene híbrido resultante da translocação, o *bcr-abl*, é transcrito em mRNAs quiméricos<sup>35, 36, 46</sup>, que servem de molde para a síntese de proteínas anormais p190, p210 e p230, cujo tamanho varia de acordo com a localização da região de quebra dos genes envolvidos<sup>3, 21, 46</sup>.

A p210 foi detectada em 95% dos casos de LMC. A p190 foi observada em 15-20% dos casos de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) de latência curta e bastante agressiva. A p190 é rara em LMC e Leucemia Mielóide Aguda (LMA) e está presente em 2/3 dos casos de LLA. A p230 é a forma mais recentemente descoberta e associada à leucemia neutrofílica crônica de curso brando<sup>32</sup>. O gene *bcr-abl* codifica uma proteína híbrida, com região N-terminal da proteína BCR e região C-terminal da proteína ABL. A perda da região N-terminal da proteína ABL resulta em atividade tirosina quinase, aumentando também sua ligação a f-actina e diminuindo a translocação nuclear<sup>23</sup>.

A habilidade leucogênica do gene híbrido *bcr-abl* é atribuída à atividade tirosina quinase aumentada da proteína de fusão BCR-ABL que foi associada à inibição da apoptose; à indução da proliferação; à alterações no citoesqueleto celular e à modificações dos processos de sinalização em células portadoras do gene híbrido<sup>23,25</sup>.

A história natural da LMC é caracterizada por heterogeneidade na evolução da doença, apresentando curso trifásico, sendo o evento primário a proliferação clonal da *stem-cell* pluripotente hematopoiética que carrega o cromossomo Ph<sup>23,25</sup>.

Inicialmente a doença caracteriza-se por uma fase crônica, presente em todos os casos de LMC, resultante da translocação em nível molecular e da geração da proteína híbrida BCR-ABL de 210-KD. Durante esta fase, ocorre uma maciça expansão clonal de células mielóides, as quais mantêm a capacidade de diferenciação e que são bem controladas com terapias citorrredutoras, no entanto, com o decorrer do tempo, este clone perde referida capacidade e, então, inexoravelmente, a doença evolui para uma leucemia aguda (de crise blástica), resistente à terapia quimioterápica<sup>23,25,27</sup>.



**Figura 3:** Evolução Natural da Doença <sup>13</sup>

Oitenta e cinco por cento dos casos de LMC são diagnosticados na fase crônica. Os pacientes apresentam sintomas diversos, não específicos, como: fadiga; desconforto gástrico pós-prandial; perda de peso; anorexia; sudorese; sangramento; ou podendo até ser completamente assintomáticos <sup>6</sup>.

O sangue periférico, em geral, apresenta mais de 25.000 leucócitos por milímetros cúbicos, podendo ser acompanhado de um número de um aumento no número de plaquetas, basofilia e fosfatase alcalina leucocitária diminuída <sup>6</sup>. Estão presentes células em todos os estágios maturativos, desde mieloblastos a neutrófilos segmentados, sendo que os mieloblastos, em geral, não excedem a 3% do total da contagem de leucócitos. Basofilia, eosinofilia e trombocitose estão, geralmente, discretamente presentes. A basofilia é de importância diagnóstica, porquanto é um dos parâmetros hematológicos que aumenta com a progressão da doença, entretanto a eosinofilia, ainda que presente, não se correlaciona positivamente com a evolução da doença. A trombocitose está presente em cerca de 50% dos casos de LMC, em fase crônica, sendo que o número de plaquetas pode exceder 1.000.000 de células /mm<sup>3</sup> <sup>15</sup>.

A maioria dos pacientes com LMC em fase crônica apresenta anemia normocítica e normocrômica, ainda que tenham sido relatados casos em que os pacientes apresentaram concentrações normais ou elevadas de

hemoglobina. A gravidade da anemia apresenta-se proporcional ao grau de leucocitose, como é detectado em processos proliferativos. Anormalidades morfológicas na série neutrofílica podem aparecer no curso da doença<sup>25</sup>.

O mielograma da fase crônica apresenta-se hipercelular as custa principalmente da hiperplasia mielóide, com relação granulocítica/eritrocitária (G:E) entre 10:1 e 30:1. A eritropoese está diminuída e o número de megacariócitos está normal ou acrescido. O número de eosinófilos e basófilos está normal ou discretamente aumentado de acordo com a proporção no sangue periférico<sup>25</sup>.

A duração da fase crônica da LMC pode variar de vários meses a muitos anos, sendo que em média de quatro anos<sup>25,30</sup>. Durante a fase crônica podem ocorrer mutações adicionais nos precursores hematológicos que culminam com uma forma mais aguda da doença. Essa nova fase pode ser classificada em fase acelerada e crise blástica, de acordo com critérios clínicos e laboratoriais<sup>25,26</sup>.

A fase acelerada é caracterizada pela presença de 15% ou mais blastos ou 30% ou mais blastos e promielócitos no sangue periférico, basofilia no sangue periférico de 20% ou mais e trombocitopenia com valores absoluto menores que 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, não relacionada ao tratamento. Os sintomas são geralmente de média intensidade e incluem febre de origem desconhecida, dor óssea, náuseas e dor abdominal devido a esplenomegalia e ou hepatomegalia. A citogenética pode apresentar novas ou múltiplas anormalidades cromossômicas. A fase acelerada da LMC dura aproximadamente de 6 a 9 meses<sup>26</sup>.

Os critérios para caracterizar a fase acelerada segundo o *International Bone Marrow Transplant Registry* são<sup>29</sup>:

- Leucocitose superior a 100.000/mm<sup>3</sup> não responsiva a Hidroxiuréia;

- Trombocitopenia, com contagens inferiores a  $100.000/\text{mm}^3$ , não responsiva a Hidroxiuréia;
- Baço palpável mais de 10cm do rebordo costal esquerdo, não responsiva a Hidroxiuréia;
- Blastos e promielócitos  $>10\%$  e  $<20\%$  no sangue periférico;
- Anormalidade citogenética clonal adicional à presença do cromossomo Ph<sup>+</sup>
- A presença de qualquer um dos achados indicados é suficiente para caracterização da fase acelerada

A crise blástica é caracterizada por uma rápida proliferação de células blásticas imaturas (30% ou mais de blastos no sangue periférico ou medula óssea), que são freqüentemente da linhagem mielóide, embora possam ser de origem linfóide (30% dos casos). O aumento da proliferação de vários tipos de células hematopoiéticas na crise blástica da LMC é consistente com o modelo de Ferrata, que propõe uma única célula progenitora multipotente originando as linhagens linfóides (linfócitos T e B) e mielóide (eritróide, granulocítica e megacariocítica) <sup>23, 25, 30</sup>. Os sintomas incluem: fadiga, relacionada à anemia; sangramento; infecção; linfadenopatia e disfunção do sistema nervoso central. Pacientes em crise blástica tem prognóstico ruim com uma média de sobrevida de 3 a 6 meses. Embora a maioria dos pacientes manifeste a doença na fase crônica e avancem para a fase acelerada, aproximadamente 20% dos pacientes progridem diretamente da fase crônica para a fase blástica sem evidência de transição pela fase acelerada <sup>26</sup>.

Epidemiologicamente, a LMC abrange cerca de 20% de todos os casos de leucemia e a taxa de mortalidade de tal patologia é de cerca de 1,5 para 100.000 pessoas por ano <sup>25</sup>.

A mediana de idade do aparecimento da LMC é de 53 anos, mas todas as faixas etárias podem ser acometidas. A doença ocorre com mais frequência discretamente entre os homens, mas as manifestações clínicas e o curso da doença são semelhantes nos dois sexos. Ocorre raramente em crianças e adolescentes, apenas 10% dos casos acometem indivíduos entre 5 e 20 anos de idade, e sua incidência representa cerca de 3% de todas as leucemias da infância <sup>6, 25</sup>.

A LMC é detectada de modo geral por exames laboratoriais de rotina, quando o paciente procura o médico pela presença de sintomas inespecíficos como: fadiga, fraqueza, mal-estar, anorexia. O diagnóstico é feito através da associação da história clínica, anamnese do paciente e resultados laboratoriais que incluem o hemograma e o mielograma e a confirmação diagnóstica através da análise citogenética que detecta a presença do cromossomo Ph' <sup>25</sup>. Essas técnicas utilizadas são: citogenética convencional; reação em cadeia de polimerase (PCR) e hibridização *in situ* por fluorescência (FISH). Também a citogenética convencional tem a capacidade de detectar outras anormalidades citogenéticas como o duplo cromossomo Ph', isocromossomo 17 e trissomia dos cromossomos 8 e 19, alterações estas que podem aparecer na progressão clínica da doença <sup>10</sup>.

Baseado nestas características laboratoriais, os critérios de resposta podem ser classificados em remissão hematológica, remissão citogenética e remissão molecular <sup>10</sup>.

Os critérios utilizados para caracterizar os grupos de risco da LMC também são determinados por fatores prognósticos. Os seguintes critérios são de mau prognóstico:  $\geq 60$  anos de idade; esplenomegalia de  $\geq 10$ cm abaixo do rebordo costal; plaquetometria de  $\geq 700.000/\text{mm}^3$ ;  $\geq 3\%$  de blastos na medula óssea ou sangue periférico;  $\geq 7\%$  de basófilo no sangue periférico ou  $\geq 3\%$  na

medula óssea. O risco 1 corresponde 0 ou 1 desses critérios; o risco 2, a 2 deles; o risco 3,  $\geq 3$  deles ; e o risco 4,  $\geq 1$  critérios da fase acelerada, independente do número de critérios de mau prognóstico <sup>26</sup>.

O tratamento da LMC é feito com quimioterapia e transplante de medula, que é feito dentro dos dois primeiros anos de diagnóstico. A história da terapia na leucemia tem sido a de terapia agressiva citotóxica, administrada em ciclos repetitivos para a obtenção da resposta citogenética. Ocorre uma toxicidade acentuada em muitos órgãos, principalmente na medula óssea em regeneração e no trato gastrointestinal <sup>25, 42</sup>.

Inicialmente, foi a irradiação o primeiro tratamento para a LMC, introduzida em 1902. Posteriormente foram utilizados os quimioterápicos que se configuram mais efetivos do que a irradiação, entretanto não são curativos, apenas minimizam a morbidade da doença. Portanto, apresenta caráter paliativo e muito dos pacientes não apresentam resposta ao tratamento <sup>25, 42</sup>.

Até 1980, o Bussulfan e a Hidroxiuréia eram os agentes terapêuticos mais efetivos do que a irradiação e, outros medicamentos como o Melfalam, 6-Mercaptopurina, Clorambucil, entre outras, apresentavam menos toxicidade, menos custo e mais facilidade na administração <sup>25, 42</sup>.

No entanto, como nenhum dessas drogas influenciava a resposta citogenética ou a progressão para a crise blástica, tornava-se necessário um tratamento mais eficaz <sup>16</sup>.

O primeiro transplante alogênico de células germinativas (SCT) para LMC foi feito nos anos 70, inicialmente fazendo-se transplantes em gêmeos idênticos <sup>11</sup> e, em seguida, transplantes com irmãos HLA-compatíveis <sup>5</sup>.

Como poucos pacientes eram elegíveis para SCT, outros tratamentos faziam-se necessários, até que tempos após, introduziu-se a terapia com Interferon-alfa ( $\alpha$ -INF) <sup>37, 45</sup>.

Até 2001, favorecia-se o SCT alogênico entre irmão HLA-compatíveis para pacientes com idade menor que 40 anos, em fase crônica, com até um ano de diagnóstico. Esses pacientes podiam apresentar “cura” de 50% a 55% em 10 anos <sup>17</sup>. Nos pacientes com maior faixa etária, a taxa de mortalidade associada ao transplante era de 30% a 50% maior do que a taxa de pacientes jovens <sup>37,45</sup>.

Nos pacientes não elegíveis para SCT, pôde-se utilizar INF- $\alpha$  sozinho, que foi utilizado em clínica pela primeira vez em 1983, depois que os estudos mostraram sua atividade na LMC <sup>41</sup>. Um estudo unicêntrico demonstrou, posteriormente, que o INF- $\alpha$  induzia respostas hematológicas (80%) e citogenéticas (26%) completas em pacientes com LMC na fase crônica. Outros pesquisadores também encontraram respostas semelhantes <sup>37,45</sup>.

O tempo mediano até a remissão hematológica completa fica em torno de 6 a 7 meses e até a remissão citogenética completa, de 12 a 17 meses. As taxas de sobrevida são maiores nos pacientes que recebem o INF- $\alpha$  do que naqueles que receberam Bussulfan, ou apenas Hidroxiuréia <sup>37</sup>.

As buscas por tratamentos mais eficazes continuam incessantemente, por tratamentos, mas sem tantas limitações, sem toxicidade ameaçadora da vida, porquanto a maioria dos tratamentos raramente cura a doença, além de estar associado com grande morbidade <sup>8,9</sup>.

Desde meados dos anos 80, foram isolados componentes naturais com propriedades inibitórias para a proteína tirosina-quinase. O STI 571 ou Mesilato de imatinib (Glivec<sup>®</sup>, Novartis) foi sintetizado a partir de um composto identificado *in vitro*, que inibe a tirosina-quinase e sua atividade, e incrementado por quinases específicas <sup>8,9,43</sup>.

Em maio de 2001, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o STI 571, com o nome comercial de Glivec (Novartis, East Hanover, NJ) para

pacientes com LMC na fase crônica, resistentes ou intolerantes ao  $\alpha$ -INF, bem como para pacientes em estágio mais avançados da LMC <sup>43</sup>.

A substância ativa do Glivec (código ATC: LO1XX28) inibe competitivamente os sítios de ligação da enzima BCR-ABL-tirosina-quinase com o ATP, o qual leva à inibição da fosforilação da tirosina das proteínas envolvidas na transdução do sinal BCR-ABL. Esta substância mostra um alto grau de especificidade para a BCR-ABL; para o receptor do fator de crescimento plaquetário e o receptor C-Kit tirosina-quinase que medeia a proliferação de células de tumores do estroma gastrointestinal (GIST). O STI 571 causa parada do crescimento ou apoptose nas células hematopoiética que expressam o BCR-ABL, mas não afetam as células normais <sup>8, 9, 12, 42, 43</sup>.

Baseados em estudos animais, em 1998, o FDA aprovou o início dos estudos de fase I (estudo de doses escalonadas, sendo a toxicidade o maior parâmetro) em pacientes que não responderam ao tratamento com  $\alpha$ -INF ou que não toleraram a droga. Resistência foi definida como 3 meses de terapia com  $\alpha$ -INF sem remissão hematológica, 12 meses sem remissão citogenética ou perda da resposta. Foram incluídos pacientes <sup>8, 9, 43</sup>.

Resposta hematológica completa (RHC), definida como normalização da contagem de leucócitos e plaquetas, por pelo menos 4 semanas, foi observada em 98% dos pacientes que foram tratados com 300mg/dia. Respostas hematológicas foram, também, observadas em crise blástica. No estudo da fase crônica, resposta citogenética foi atingida em metade dos pacientes que receberam doses superiores a 300mg/dia <sup>8, 9, 12</sup>.

Os principais dados da eficácia clínica apresentada para a indicação originalmente aprovada de tratamento da LMC proveram de 3 estudos abertos de fase II com distribuição aleatória em que estiveram envolvidos 1027

pacientes com LMC, em fase avançada ou crônica, após insucesso com terapia anterior com  $\alpha$ -INF<sup>12</sup>.

Em 2001 e 2002, alguns grupos estudaram pacientes recém diagnosticados, sem nunca terem feito uso de  $\alpha$ -INF. Em tais casos, a taxa de resposta citogenética atingiu 83%. Todavia, os estudos são ainda necessários, pois não se tem a sobrevida total quando comparado com  $\alpha$ -INF ou com transplante de medula óssea (TMO)<sup>8</sup>.

Num estágio de Fase III, foi comparado o tratamento com Glivec em monoterapia versus a associação INF- $\alpha$  e Citarabina (Ara-C) num total de 1106 doentes recém diagnosticados. A taxa estimada de doentes sem progressão da doença para fase acelerada ou crise blástica, aos 12 meses, foi superior no grupo tratado com Glivec comparativamente àquele tratado com INF- $\alpha$  e Ara-C. A taxa estimada para a sobrevida sem progressão da doença aos 12 meses foi de 97% no grupo tratado com Glivec e de 80,3% no grupo controle<sup>8,9,12</sup>.

Os efeitos adversos mais frequentemente observados em tratamentos com o Glivec<sup>®</sup> foram náuseas leves, vômitos, diarreia, mialgia, câimbras musculares, edemas superficiais e neutropenia e trombocitopenia. Foram notificados hemorragias intratumorais em pacientes com GIST<sup>8,9,12,43</sup>.

O Comitê das Especialidades Farmacêuticas (CPMP) recomendou que a autorização da introdução no mercado fosse concedida “em circunstâncias excepcionais”, dado que as indicações para as quais se destina o medicamento em questão são tão raras que o requerente não pode ser obrigado a fornecer provas/informações completas sobre a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento<sup>43</sup>.

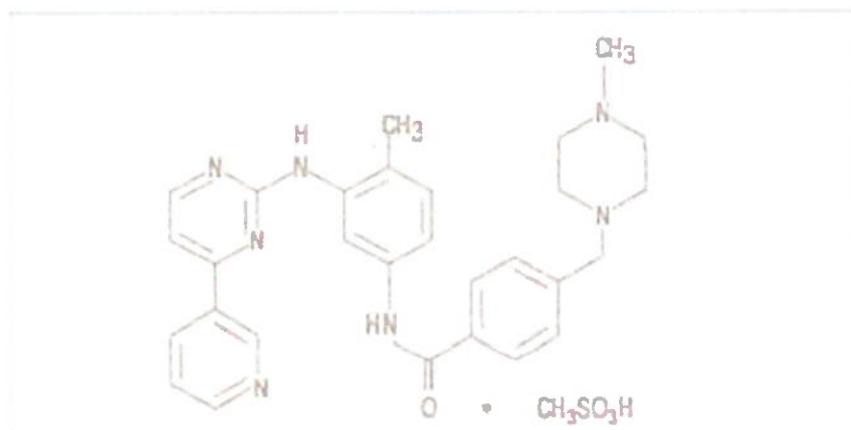
O Glivec<sup>®</sup> produz uma alta taxa de respostas citogenéticas completas, com toxicidade mínima em pacientes com diagnóstico recente e este fato criou

um dilema terapêutico entre os pacientes mais jovens nos quais deve ser decidida a feitura ou não do transplante de medula óssea (TMO). O TMO era o único tratamento que se provara curativo na LMC, porém com riscos de morbidade e mortalidade. Atualmente são raros os trabalhos que avaliam a resposta ao tratamento com o Glivec<sup>®</sup> na LMC, no entanto, alguns estudos demonstram uma resposta citogenética, porém de tempo pouco determinado. Logo é de vital importância o monitoramento do tratamento com o Glivec<sup>®</sup> na LMC tanto em relação à resposta hematológica e citogenética como em relação aos demais efeitos em outros órgãos, com a finalidade de aprimoramento no tratamento de LMC e conseqüentemente do prolongamento da sobrevida e aumento da qualidade de vida e da obtenção da cura <sup>7, 34, 39</sup>.

O Mesilato de imatinib oferece uma palição razoável em curto prazo para alguns pacientes com doença avançada e para portadores de LLA com cromossomo Ph' positivo <sup>12</sup>. Isto deve ser visto como uma terapia de citoredução antes do TMO, quando houver doador compatível <sup>7, 34, 39</sup>.

O objetivo da terapia com Glivec<sup>®</sup> é eliminar as células que têm cromossomo Ph' positivo. Existem muitos trabalhos na literatura mostrando que o TMO é necessário para se obter remissões moleculares sustentadas para se prevenir recaídas da doença <sup>18, 19</sup>.

O Mesilato de imatinib é um pó cristalino de coloração entre branco e esbranquiçado até amarronzado ou amarelado. Sua forma molecular é  $C_{29}H_{31}N_7OCH_4SO_3$  e sua massa molecular relativa é de 589,7. O Mesilato de imatinib é bastante solúvel em água e solúvel em tampões aquosos com pH 5,5, mas sendo muito pouco solúvel a insolúvel em tampões aquosos neutros/alcalinos. Em solventes não aquosos, a substância medicamentosa é levemente solúvel a muito levemente solúvel em dimetil sulfoxida, metanol e etanol <sup>13</sup>.



**Figura 4:** Fórmula estrutural do Mesilato de imatinib <sup>13</sup>

O Glivec<sup>™</sup> apresenta-se em cápsulas que contém 100mg e 400mg de Mesilato de imatinib em base livre; ingredientes inativos: dióxido de silicone coloidal, crospovidona, estearato de magnésio e celulose microcristalina; a cobertura externa da cápsula contém: gelatina, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo e dióxido de titânio <sup>13</sup>.



**Figura 5:** Glivec<sup>™</sup> em apresentações de 100mg e 400mg

Quanto ao metabolismo e eliminação, a CYP3A4 é a principal enzima responsável pela biotransformação do Mesilato de imatinib. Outras enzimas do sistema do citocromo P450, como as CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, desempenham papel secundário em seu metabolismo. O principal

metabólito ativo circulante nos humanos é derivado de N-demetilato de piperazina, formado, predominantemente pela enzima CYP3A4. Evidencia, *in vitro*, potência semelhante ao mesilato de imatinib original. A AAC referente a este metabólito é cerca de 15% da AAC do mesilato de imatinib <sup>13</sup>.

A eliminação se dá, predominantemente, pelas fezes e, em sua maior parte, na forma de metabólitos. Tipicamente, prevê-se que a depuração do mesilato de imatinib em um paciente de 50 anos, pesando 50 kg seja de 8 l/h, enquanto que em um paciente pesando 100 kg, a depuração aumentará para 14 l/h. No entanto, a variabilidade interpacientes de 40% da depuração não justifica que se proceda a ajuste da dose com base no peso corpóreo ou na idade, mas indica a necessidade de cuidadoso monitoramento do tratamento com relação à toxicidade <sup>13</sup>.

O Glivec<sup>®</sup> é indicado para o tratamento de pacientes com leucemia mielóide crônica (LMC) em crise blástica, fase acelerada, ou em fase crônica em caso de falha de controle hematológico aos 3 meses ou de resposta citogenética maior (Major) aos 12 meses ou intolerância de graus 3 e 4 ao uso de interferon-alfa. Também está indicado para o tratamento de tumores estromais gastro-intestinais malignos irresssecáveis e/ou metastáticos <sup>13</sup>.

E neste contexto que o presente trabalho se propõe a realizar um acompanhamento farmacoterapêutico dos portadores de LMC em uso de Glivec<sup>®</sup>.

## **2. OBJETIVOS**

### **Geral**

O presente trabalho teve como objetivo realizar um acompanhamento farmacoterapêutico dos portadores de LMC, em uso de Mesilato de imatinib, provenientes do Serviço de Hematologia do Hemocentro do Ceará (HEMOCE), no período de setembro de 2004 a junho de 2005, em Fortaleza, Ceará.

### **Específicos**

1. Determinar a sobrevida alcançada pelos pacientes com LMC, em uso de mesilato de imatinib, nas fases crônicas, acelerada e blástica;
2. Avaliar a resposta citogenética e molecular nas fases crônica, acelerada e blástica da LMC com STI-571 (Glivec<sup>®</sup>);
3. Avaliar as reações adversas mais freqüentes e correlacioná-las a idade, fase da doença e tempo de medicação, nas diferentes fases;
4. Determinar quais as toxicidades hematológicas.

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1. Desenho do Estudo**

Trata-se de estudo observacional descritivo em pacientes com leucemia mielóide crônica em tratamento com Mesilato de imatinib, de abordagem quantitativa.

#### **3.2. Local do estudo**

O estudo foi desenvolvido no ambulatório do Hemocentro do Ceará (HEMOCE), em Fortaleza, Ceará, no período de setembro de 2004 a junho de 2005.

#### **3.3. População do estudo**

Foram incluídos no estudo 26 pacientes portadores de LMC, sendo 09 na fase crônica (34,6%), 06 na acelerada (23,1%) e 11 em crise blástica (42,3%). Os pacientes da fase crônica obedeceram aos critérios do protocolo do estudo, ou seja, se apresentavam em uso de Mesilato de imatinib. Os portadores de LMC em fase crônica tiveram intolerância ou resistência ou recidiva da resposta citogenética durante o tratamento com IFN- $\alpha$ .

### **3.4. Seleção da amostra**

**Critérios de Inclusão:** foram incluídos no estudo pacientes com LMC em tratamento com o Mesilato de imatinib.

**Critérios de Exclusão:** foram excluídos os pacientes com LMC sem uso de Mesilato de imatinib ou com dados incompletos ou quando se recusaram a participar do estudo não assinando o termo de consentimento.

### **3.5. Coleta de Dados**

#### **3.5.1. Fonte**

Considerou-se como principal fonte de dados o prontuário. Quando o mesmo não apresentava todas as informações necessárias à pesquisa, a consulta estendia-se ao mapa mensal de resumo dos resultados dos exames laboratoriais.

A avaliação da evolução da doença foi auxiliada pelos seguintes exames laboratoriais: hemograma, mielograma, citogenética-cariótipo, FISH (*fluorescence in situ hybridization*) e PCR (*polymerase chain reaction*). O monitoramento da resposta ao tratamento obedece aos padrões de resposta hematológica e citogenética.

Considerou-se a resposta hematológica completa quando houve o retorno aos padrões normais estabelecidos de contagem celular em sangue periférico, associada à remissão de sinais e sintomas, inclusive a

esplenomegalia. A resposta citogenética completa foi considerada quando não havia células Ph' positivas detectáveis<sup>uv</sup>.

### **3.6. Descrição das Variáveis**

#### **3.6.1. Variáveis de Identificação**

- **Idade:** Variável quantitativa numérica expressa em anos da seguinte forma: 15 ← 20; 20 ← 30; 30 ← 40; 40 ← 50; 50 ← 60; 60 ou mais.
- **Sexo:** Masculino ou feminino, variáveis dicotômicas.

#### **3.6.2. Variáveis Relacionadas à Leucemia Mielóide Crônica.**

- **Doença de base:** remissão hematológica, remissão citogenética, tempo de doença. Variáveis qualitativas nominais.
- **Fases da doença:** crônica, acelerada ou blástica
- **Tempo de Medicação:** Variável qualitativa ordinal expressa em meses.
- **Hemoglobina (Hb):** Variável quantitativa contínua expressa em g/dL.
- **Hematócrito (Hct):** Variável quantitativa contínua expressa em %.
- **Reações adversas:** edema, adinamia, óssea e/ou articular, cefaléia, câimbra, diarréia insônia, prurido, equimose, náusea, epigastralgia, eritema lacrimejamento, ressecamento da pele e lábios e sudorese.

### **3.7. Análise Estatística**

Os dados foram analisados na planilha Excel 2000. Os resultados foram apresentados pelo cálculo das médias dos parâmetros estudados.

### **3.8. Aspectos Éticos**

Antes de iniciar a coleta dos dados o projeto de pesquisa foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, obtendo parecer favorável.

Foi solicitado o consentimento dos gestores das respectivas clínicas, garantido-lhes o anonimato das instituições e das pessoas cujos registros compõem o banco de dados da pesquisa. Para tanto foi elaborado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os pacientes (ANEXO), atendendo ao que determina a Resolução n 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996).

#### 4. RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 26 pacientes portadores de LMC em tratamento com o mesilato de imatinib, sendo 9 na fase crônica (34,6%), 6 na acelerada (23,1%) e 11 em crise blástica (42,3%).

Todos os pacientes do estudo foram anteriormente submetidos ao tratamento com hidroxyurea ou interferon alfa, sendo a hydroxyurea a mais utilizada seguida do IFN- $\alpha$  e da associação desta 2 drogas com o Alopurinol, Bussulfan ou Ara-C. Ainda, 5 pacientes foram submetidos ao transplante de medula óssea, sendo que 3 se encontravam na fase crônica da doença, 1 na fase acelerada e 1 em crise blástica.

O tratamento com o mesilato de imatinib foi à dose de 400mg para a fase crônica e 600mg para a fase acelerada e crise blástica. Conforme o grau de toxicidade apresentado, a medicação poderia ser suspensa.

**Tabela 1.** Perfil dos pacientes em uso de Mesilato de imatinib.

		Fase crônica	Fase acelerada	Crise Blástica	Total (n=23)
<b>Idade média (anos)</b>		50,11	45,67	48,54	48,42 (26-77)
<b>Sexo</b>	Masculino	6	3	5	14 (53,85 %)
	Feminino	3	3	6	12 (46,15 %)
<b>Tempo médio de doença (meses)</b>		71,77	64,33	37,4	56,24 (14-216)
<b>Tempo médio do uso do Glivec (meses)</b>		25,44	22,5	9,3	18,28 (1-50)
<b>Víceras palpáveis</b>	Fígado	0	0	0	0 (0,0%)
	Baço	2	2	1	5 (50%)
	Fígado e Baço	0	1	4	5 (50%)

Fonte: HEMOCE,2005

O tempo de uso do glivec variou de 1 a 50 meses com uma média de 25,44 meses na fase crônica, 22,5 meses na fase acelerada e 9,3 meses em crise blástica (Tabela 1).

A média de idade dos pacientes da amostra foi de 48,42 anos (26-77), 53,85% do sexo masculino. O tempo transcorrido entre o diagnóstico da doença e a inclusão no protocolo com o Mesilato de imatinib foi em média de 47,11 meses (6-216) para fase crônica, 41,83 meses (5-71) para a fase acelerada e 23,9 meses (1-69) para a crise blástica. No início do protocolo, foram observadas esplenomegalia em 5 pacientes (50%) e hepatoesplenomegalia em 5 pacientes (50%) (tabela 1).

Resposta hematológica completa foi observada em 7 pacientes, sendo 5 na fase crônica, um na acelerada e um na crise blástica. Durante o primeiro ano de tratamento com o Mesilato de imatinib, 4 pacientes da fase crônica apresentaram resposta citogenética completa, ocorrendo perda de resposta completa adquirida em um paciente. Na fase acelerada e crise blástica, nenhum dos pacientes apresentou resposta citogenética completa. Resposta molecular completa foi confirmada em um paciente em fase crônica.

**Tabela 2: Anomalias Cromossômica**

Características	Fase Crônica	Fase Acelerada	Crise Blástica	Total
<b>Anormalidades crossômicas</b>	1	0	2	3
<b>Evolução clonal com o Glivec</b>	0	0	1	1
<b>Deleção do 9</b>	1	0	0	1
<b>Duplo Ph'</b>	0	0	2	2

Fonte: HEMOCE,2005

Anomalias cromossômicas adicionais foram observadas em 3 pacientes sendo um da fase crônica e 2 da crise blástica. Apenas em um paciente (em crise blástica) estas alterações foram adquiridas durante o tratamento com o Mesilato de imatinib. As anomalias apresentadas foram: deleção do cromossomo 9 (1 paciente em fase crônica, antes do tratamento) e duplo cromossomo Ph' (2 pacientes em crise blástica, sendo um paciente antes do tratamento e um após tratamento com o Mesilato de imatinib) (tabela 2).

**Tabela 3. Análise dos óbitos**

<b>Óbitos</b>		<b>Crise Blástica (n=8)</b>
<b>Sexo</b>	Feminino	4 (50%)
	Masculino	4 (50%)
<b>Idade (anos)</b>	Média	46,5
	Variação	35-63
	>60	1
<b>Tempo diagnóstico (meses)</b>	Média	25,43
	Variação	5-47
<b>Evolução Clonal</b>	Com	
	Mesilato de imatinib	0
	Prévia	1

Fonte: HEMOCE,2005

Em 36 meses de tratamento com o Mesilato de imatinib, dos 26 pacientes 18 encontram-se vivos (9 da fase crônica, 6 da fase acelerada e 3 da crise blástica). Do total de óbitos (8), a média de idade foi 46,5 anos, um dos

óbitos possuía idade acima de 60 anos, 50% do sexo masculino (tabela 3) e 12,5% (1) possuíam anomalias citogenéticas adicionais (tabela 4).

Nos primeiros 6 meses de tratamento, observaram-se 6 óbitos, sendo todos da fase blástica. Entre 7 a 12 meses, houve um óbito também na crise blástica. O total de óbitos entre 13 a 24 meses foi de um paciente, em crise blástica. Nenhum dos óbitos apresentou resposta hematológica, citogenética ou molecular (tabela 4).

**Tabela 4.** Total de óbitos em 24 meses

Período (meses)	Crise Blástica	
	Nº	%
<b>0 a 6</b>	6	75
7 a 12	1	12,5
<b>13 a 24</b>	1	12,5
<b>Total</b>	8	100

Fonte: HEMOCE,2005

A amostra é composta por 18 pacientes vivos. Há 9 pacientes na fase crônica, 6 na fase acelerada e 3 na crise blástica. A média de idade é de 49,28 anos, sendo 55,55% do sexo masculino.

Na fase crônica, há 3 pacientes que utilizam o Mesilato de imatinib por um período entre 02 a 20 meses, 2 entre 21 a 30 meses, 3 entre 31 a 40 meses e um entre 41 a 50 meses. O acesso aos exames foi permitido para todos os pacientes. Cinco pacientes estão em resposta hematológica completa, destes 2 possuem níveis de hemoglobina abaixo de 13 g/dL (menor valor registrado: 12,4 g/dL) e um possui a contagem de plaquetas abaixo de  $150 \times 10^3 / \text{mm}^3$ . Há

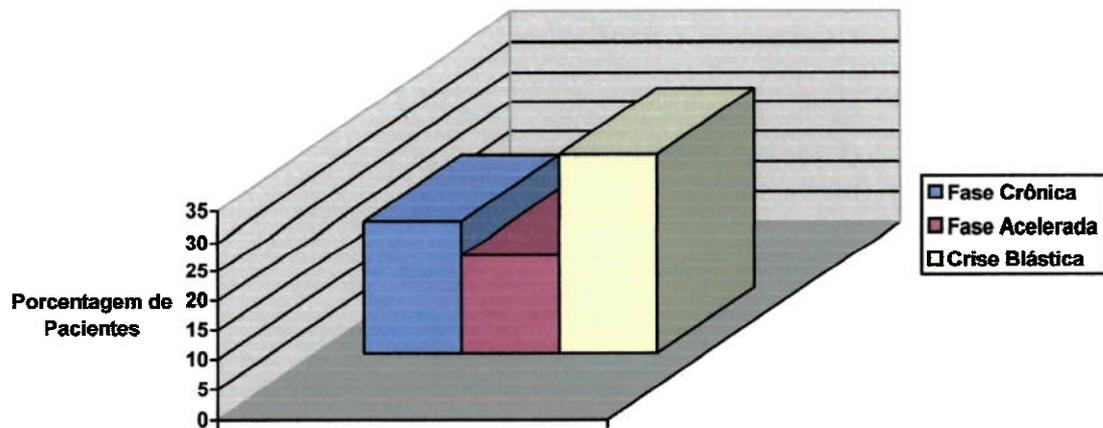
3 pacientes com resposta citogenética completa e um possui o exame por PCR negativo.

Na fase acelerada, há 4 pacientes que utilizam o Mesilato de imatinib no período entre 02 a 20 meses e 2 entre 41 e 50 meses. O acesso aos exames foi permitido para todos os pacientes. Há um paciente com resposta hematológica completa, este possui nível de hemoglobina abaixo de 13 g/dL (valor registrado: 11,6 g/dL); com o nível de plaqueta acima de  $150 \times 10^3 / \text{mm}^3$  e abaixo de  $400 \times 10^3 / \text{mm}^3$  ( $336 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ). Este grupo não apresentou resposta citogenética nem molecular completa.

Na crise blástica, há um paciente que utilizam o Mesilato de imatinib no período entre 02 a 20 meses e 2 na faixa entre 21 a 30 meses. Há um paciente com resposta hematológica completa, este possui nível de hemoglobina abaixo de 13 g/dL (valor registrado: 10,6 g/dL); com contagem de plaqueta acima de  $400 \times 10^3 / \text{mm}^3$  ( $528 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ).

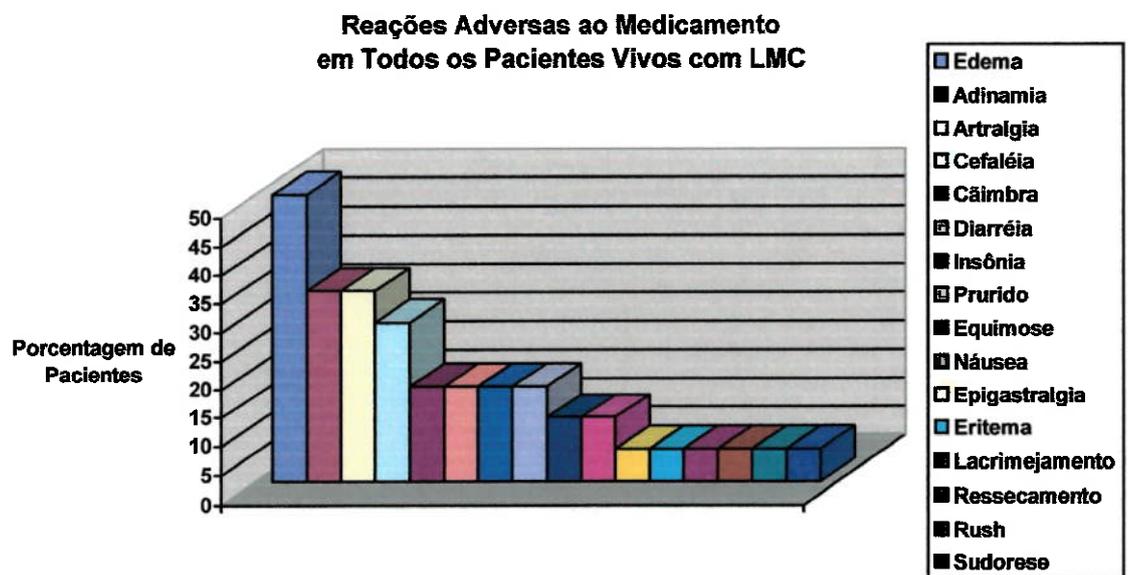
Dentre os 18 pacientes vivos, apenas 4 pacientes (22,2%) não possuíam queixas (Gráfico 1). As queixas mais frequentes eram: 9 apresentaram edema (50%), 6 adinamia (33,3%), 6 dor óssea e/ou articular (33,3%), 5 cefaléia (27,7%), 3 câimbra (16,6%), 3 diarreia (16,6%), 3 insônia (16,6%), 3 prurido (16,6%), 2 equimose (11,1%), 2 náusea (11,1%), 1 epigastralgia (5,5%), 1 eritema (5,5%), 1 lacrimejamento (5,5%), 1 ressecamento da pele e lábios (5,5%), 1 rush (5,5%), 1 sudorese (5,5%) (Gráfico 2).

### Pacientes que não Apresentaram Reações Adversas ao Medicamento



Fonte: HEMOCE,2005

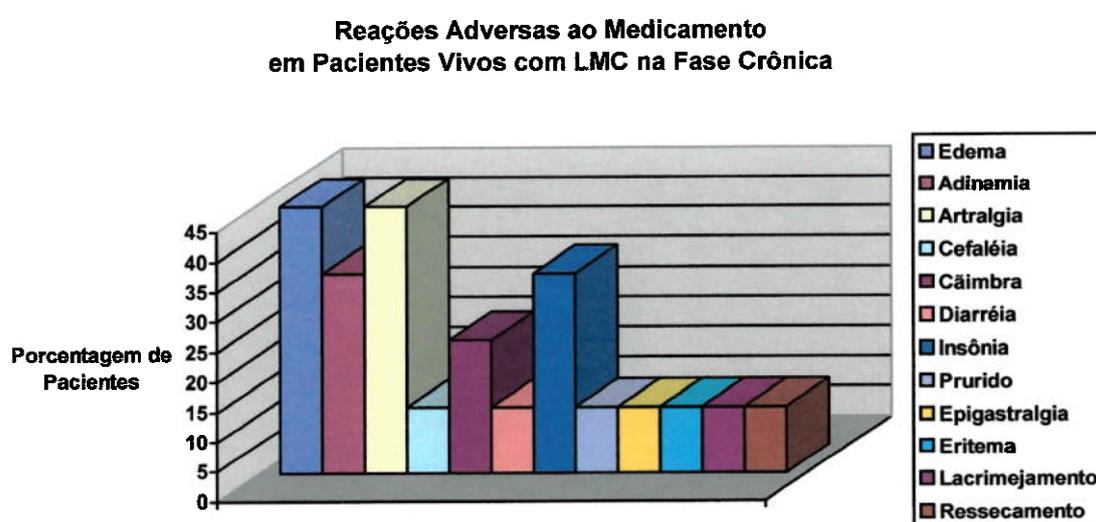
**Gráfico 1.** Pacientes que não apresentaram reações adversas ao medicamento



Fonte: HEMOCE,2005

**Gráfico 2.** Reações adversas em todos os pacientes vivos

Os 9 pacientes da fase crônica, 2 (22,2%) não possuíam queixas. Os 7 referiram: 4 edema (44,4%), 4 dor óssea e/ou articular (44,4%), 3 adinamia (33,3%), 3 insônia (33,3%), 2 câimbra (22,2%), 1 cefaléia (11,1%), 1 diarreia (11,1%), 1 epigastralgia (11,1%), 1 eritema (11,1%), 1 lacrimejamento (11,1%), 1 prurido (11,1%), 1 ressecamento da pele e lábios (11,1%) (Gráfico 3).

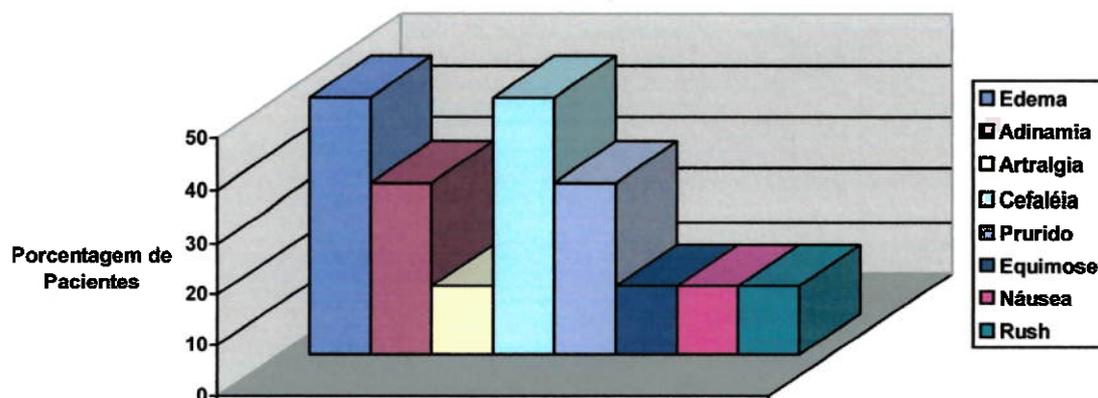


Fonte: HEMOCE,2005

### **Gráfico 3.** Reações adversas em pacientes vivos na fase crônica

Os 6 pacientes da fase acelerada, 1 (16,67%) não possuía queixa. Os 5 referiram: 3 cefaléia (50%), 3 edema (50%), 2 adinamia (33,33%), 2 prurido (33,33%), 1 dor óssea e/ou articular (13,67%), 1 equimose (13,67%), 1 náusea (13,67%), 1 rush cutâneo (13,67%) (Gráfico 4).

**Reações Adversas ao Medicamento  
em Todos os Pacientes Vivos com LMC na Fase Acelerada**

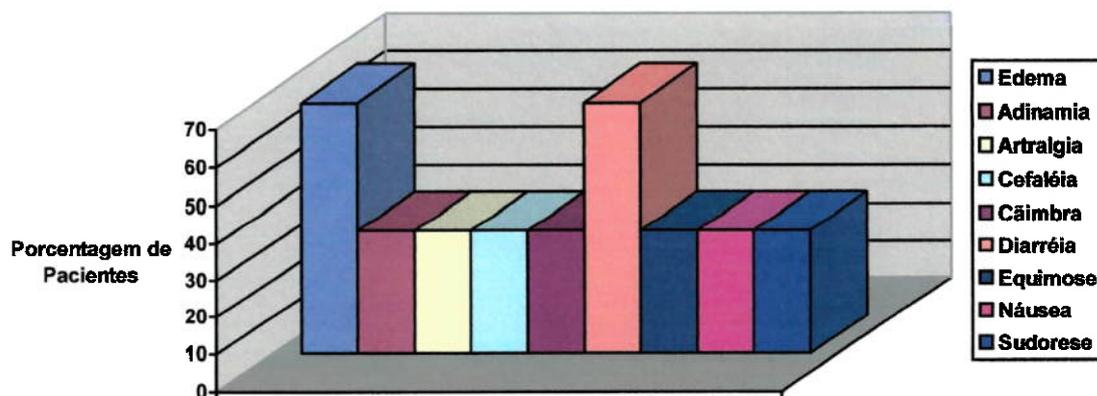


Fonte: HEMOCE,2005

**Gráfico 4. Reações adversas em pacientes vivos na fase acelerada**

Os 3 pacientes da crise blástica, 1 (33,33%) não possuía queixa. Os 2 referiram: 2 edema (66,67%), 2 diarreia (66,67%), 1 adinamia (33,33%), 1 câimbra (33,33%), 1 cefaléia (33,33%), 1 dor óssea e/ou articular (33,33%), 1 equimose (33,33%), 1 náusea (33,33%), 1 sudorese (33,33%) (Gráfico 5).

**Reações Adversas ao Medicamento  
em Todos os Pacientes Vivos com LMC em Crise Blástica**



Fonte: HEMOCE,2005

**Gráfico 5. Reações adversas em pacientes vivos em crise blástica**

Durante a evolução, as doses da medicação não ficaram estáticas; os pacientes da fase crônica em sua maioria continua com uma dose de 400mg (1 paciente utiliza 300mg e 1 utiliza 600mg). Na fase acelerada a maioria usa a dose de 600mg (1 paciente utiliza 300mg e 1 utiliza 400mg). Na crise blástica, 1 paciente utiliza 400mg, 1 utiliza 600mg e 1 utiliza 800mg. Na fase acelerada e na crise blástica houve a necessidade de mudar com maior freqüência as dosagens.

A interrupção temporária da medicação foi feita em pacientes da fase crônica por motivo de mielotoxicidade, aplasia vermelha e citopenias.

## 5. DISCUSSÃO

A Leucemia Mielóide Crônica se caracteriza por ser mais freqüente após os 50 anos, é bastante indolente, em geral manifestando-se com um acentuado aumento dos leucócitos e às vezes de plaquetas. Geralmente o paciente tem poucos sintomas; um deles pode ser desconforto abdominal, por aumento do baço. O tratamento inclui quimioterapia oral, interferon-alfa, e atualmente o novo medicamento STI571 (mesilato de imatinib). O transplante de medula óssea é uma alternativa terapêutica que pode ser curativa <sup>24</sup>.

Na década de 80, a droga em discussão era o Interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ), uma citocina natural usada na forma pura (IFN- $\alpha$ ) ou na forma recombinada IFN-2 $\alpha$  (roferon) de administração subcutânea, cujo mecanismo hipotético de ação na LMC é o controle da proliferação, da adesão e da apoptose das células Ph<sup>+</sup> positivas <sup>24</sup>.

Os primeiros relatos da literatura sobre o uso do Mesilato de imatinib enfocaram a discussão da superioridade da resposta citogenética completa obtida com o seu uso comparada ao tratamento anterior com interferon, com menor toxicidade. Com o decorrer do uso do medicamento surgiu um grupo, que se caracterizou pela ausência ou perda da resposta hematológica/citogenética <sup>24</sup>.

O acompanhamento farmacoterapêutico foi realizado em 26 pacientes, sendo metade do sexo masculino e com idade variando de 25 a 60 anos, com LMC em tratamento com o mesilato de imatinib. No decorrer do estudo 8 pacientes foram a óbito.

Na amostra estudada, embora seja relevantes as respostas hematológica e citogenética encontrada logo nos 12 primeiros meses de tratamento, com a evolução destacou-se um outro fator: a sobrevida. Em 12 meses do início do

estudo, encontram-se vivos 100% dos pacientes que se encontravam em fase crônica e 85,71% dos que se encontravam em fase acelerada.

Apesar da alta sobrevida encontrada nestas duas fases, a fase acelerada possui maior importância, uma vez que o paciente costuma permanecer nela por apenas 6 a 9 meses antes de evoluir para a crise blástica <sup>24</sup>.

Diferentemente da fase acelerada, a fase crônica não permite que sejam feitas afirmações sobre o aumento da sobrevida estar correlacionado ao uso do medicamento, pois independentemente da medicação o paciente permanece nesta fase por 3 a 7 anos <sup>24</sup>.

Como podemos observar na tabela 1, o período médio do diagnóstico da doença dos pacientes na fase crônica para o início da medicação era de 3 anos e 9 meses, dentro da média geral dos pacientes desta fase. Ao adicionarmos 4 anos as médias, encontramos a maioria dos pacientes desta fase entre 6 a 7 anos de doença. Este valor não ultrapassa os 8 anos da evolução natural da doença.

No grupo de crise blástica, há atualmente apenas 3 paciente vivo; em um ano havia 7 (36,3%). Esta taxa de sobrevida quando comparada aos resultados da fase acelerada, a qual também é uma agudização da doença e leva a óbito, não parece alterar o curso da doença. Entretanto, Kantarjian (2002) ao estudar especificamente os pacientes da crise blástica, relata uma sobrevida um pouco menor em um ano (22%), o que ele considera como um benefício do tratamento com Mesilato de imatinib, uma vez que a duração desta fase é de 4 a 5 meses <sup>19</sup>.

Nos pacientes que foram a óbitos (tabela 3), o fator de maior interferência no prognóstico foi o tipo de resposta ao tratamento. Todos os óbitos não obtiveram uma resposta citogenética e 2 deles possuíam alterações cromossômicas adicionais, destes um, teve alterações durante o tratamento

com conseqüente evolução imediata da doença. Estes achados são semelhantes ao trabalho O'Dweyer (2004)<sup>28</sup>.

Durante a evolução dos pacientes pode-se perceber que o aumento da dose da medicação pode melhorar resposta de alguns pacientes, o que levou ao aumento das doses da fase acelerada e crise blástica, mostrando-se uma manobra significativa quando associada à alta sobrevivência da fase acelerada, entretanto não parece ter efeito semelhante para a crise blástica.

Os pacientes na fase crônica apresentaram uma resposta hematológica menor (55,5%) ao encontrado na literatura. Tsao, et al. (2002) mostrou anteriormente que, num grupo de 54 pacientes em fase crônica, 98% (n=53) tiveram resposta hematológica tomando 300mg/dia ou mais de medicamento. Deve-se ressaltar também que a resposta citogenética encontrada em nosso estudo foi superior (44,4%) a encontrada na literatura. Tsao, et al. (2002) mostra que, entre os 54 pacientes em fase crônica, 31% (n=17) tiveram uma resposta citogenética completa<sup>44</sup>.

Os pacientes em fase acelerada apresentaram uma resposta hematológica inferior (16,6%) a descrita na literatura anterior: Tsao, et al. (2002) mostra que dos 181 pacientes incluídos na pesquisa, 34% tiveram resposta hematológica tomando 600mg/dia do medicamento<sup>44</sup>.

Deve-se lembrar que o tempo de seguimento nos estudos anteriores é superior ao nosso trabalho o que poderia influenciar nos resultados obtidos.

Analisando-se o intervalo entre o diagnóstico e o tratamento nas diversas fases da doença, percebe-se que quanto mais precocemente (após o diagnóstico) se inicia o uso do Mesilato de imatinib, melhores serão os resultados obtidos. Assim sendo, os pacientes em fase crônica que iniciam o tratamento mais precocemente obtém melhores resultados que os pacientes em fase acelerada ou em crise blástica.

Estes resultados sugerem que a maior eficácia do medicamento é na fase inicial da LMC e que o Mesilato de imatinib seria útil como primeira linha na LMC. O uso mais tardio e em fases mais avançadas, está associado a maior frequência de resistência à medicação.

As principais reações adversas associadas ao uso de mesilato de imatinib compreendem trombocitopenia, anemia, neutrocitopenia febril, pancitopenia, cefaléia, náuseas, vômitos, diarreia, dispepsia, edema periorbitário, dermatites, eczema, exantema, espasmos e câibras musculares, dores musculoesqueléticas, inchaços articulares, edema por retenção de líquido e anorexia. Com frequência menor podem observar-se desidratação, hiperuricemia, hipopotassemia, hiperpotassemia, hiponatremia, aumento do apetite, enjôos, disgeusia, parestesias, insônia, conjuntivite, aumento do lacrimejamento, epistasia, dispnéia, tosse, distensão abdominal, flatulência, obstipação, secura de boca, edema facial, edema palpebral, prurido, eritema, pele seca, alopecia, sudorese noturna, hiperpirexia, fadiga, fraqueza, calafrios<sup>14, 22</sup>.

No presente estudo, 4 pacientes (22,2%) relataram não apresentar reações adversas. Dentre as reações apresentadas as mais frequentes foram: edema; adinamia; dor óssea e/ou articular; cefaléia; câimbra; diarreia; insônia; prurido; equimose; náusea; epigastralgia; eritema; lacrimejamento; ressecamento da pele e lábios; rush e sudorese. Os dados demonstram que as reações adversas foram mais frequentes nos pacientes em fase acelerada, seguida da crônica e crise blástica (Gráficos 1, 2, 3 e 4). Tsao, et al. (2002) observou que a reação adversa mais comum em pacientes de fase acelerada e crise blástica foi a náusea, já em nosso estudo, o edema foi a principal reação em pacientes destas fases<sup>44</sup>.

A boa tolerância ao tratamento e as respostas satisfatórias impedem a retirada da medicação e atualmente não se prevê o que aconteceria com estes pacientes com a retirada da droga, devido ao fato de que hipótese de uma interrupção na posologia seria fator de receio a respeito das conseqüências.

## 6. CONCLUSÕES

- Ocorreu um aumento da sobrevida, particularmente na fase acelerada, em que uma boa resposta hematológica e citogenética, tornaram-se coadjuvantes para mais de 85% dos pacientes, após 4 anos de aceleração da doença.
- A resposta citogenética e molecular foram ausentes na fase avançada da doença (crise blástica), provavelmente pelo tratamento tardio (no Brasil o Mesilato de imatinib é aprovado somente como segunda linha na fase crônica).
- O edema foi à reação adversa muito freqüente entre os pacientes em fase acelerada ou crise blástica. A idade, fase da doença e o tempo de uso do medicamento não tiveram relação com o número de reações adversas apresentados pelos pacientes.
- Dentre as toxicidades hematológicas mais freqüentes foram a neutropenia e a trombocitopenia.
- O Mesilato de imatinib ainda não é a solução para todos os pacientes com LMC, devido aos mecanismos de resistência, que embora possam ser monitorados, não são combatidos. Entretanto, é um horizonte a ser explorado no qual já é possível se estabelecer laços nos quais se encontram mais qualidades e principalmente mais sobrevida aos pacientes.

## 7. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. ANDREY, M. A. et al. **Para Compreender a Ciência**. Rio de Janeiro: Espaço e Tempo LTDA. p.28, 1998.
2. ASTER, J., KUMAR, V. **Leucócitos, Linfonodos, Baço e Timo; Robbins – Patologia Estrutural e Funcional**, Editado por CONTRANS, R. S., KUMAR, V., COLLINS, T. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, p. 580-625, 2000.
3. BEM-NERIAH, Y. et al. The Chronic Myelogenous Leukemia – Specific P210 Protein Is the Product of the BCR-ABL Hybrid Gene. **Science**. 33: 212-4, 1986.
4. CERVO, A. L. & BERVIAN, P. A. **A Pesquisa Científica**. São Paulo: Mc-Graw do Brasil, p. 11-16, 1986.
5. CLIF, R. A. et al. The Treatment of Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase by Allogeneic Marrow Transplantation. **Lancet**. 2: 621-622, 1982.
6. CORTEZ, J. E., TALPAZ, M., KANTARJIAN, H. Chronic Myelogenous Leukemia: a Review. **Am. J. Med.** 100:555-57, 1996.
7. DEININGER, M. W. et al. Allografting After Mesilato de imatinib Therapy no Evidence for Increased Transplant – Related Mortality and Favorable Results in Patients Transplanted in Remission. A Retrospective Study by the EBMT. **Program and Abstracts of the 44<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology**. December 6-10, 2002. Philadelphia, Pennsylvania, Abstract, 3097.
8. DRUKER, B. J., TALPAZ, M., RESTA, D. J. Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia. **N. Engl. J. Med.** 344: 1031-1037, 2001.
9. DRUKER, B. J., TAMURA, S., BUCHDUNGER, E. Effects of Selective Inhibitor of the ABL Tyrosine Kinase on the Growth of BCR-ABL Positive Cells. **Nat. Med.** 2: 561-566, 1996.

10. FARDEL, S., TALPAZ, M., ESTROV, Z. Chronic Myelogenous Leukemia: Biology and Therapy. **Ann. Intern. Med.** 131:207-219, 1999.
11. FEFER, A. et al. Disappearance of Ph1-Positive Cells in Four Patients with Chronic Myelogenous Leukemia After Chemotherapy, Irradiation and Marrow Transplantation from an Identical Twin. **N. Engl. J. Med.** 300: 333-337, 1979.
12. GAMBACORT-PASSERINI, C., LE COUTRE, P., MOLOGNI, L. Inhibition of the ABL Kinase Activity Blocks the Proliferation of BCR-ABL + Leukemic Cells and Induces Apoptosis. **Blood Cells Mol. Dis.** 23: 380-394, 1997.
13. Glivec – <http://www.novartis oncologia.com.br>.
14. GOODMAN & GILMMAN - **As bases farmacológicas da terapêutica**, 10<sup>a</sup> ed. Guanabara & Koogan, Rio de Janeiro, 2003.
15. HAMADA, G. Epidemiologia. In BRENTANI, M. M., COELHO, F. R. G., IYAYASHU, H., KOWALSKI, L. P. **As Bases da Oncologia**. São Paulo: Lemar, 1998.
16. HEHIMAN, R. et al. Randomized Comparison of Busulfan and Hidroxyurea in Chronic Myelogenous Leukemia. **Blood.** 82: 398-402, 1993.
17. HOROWITZ, M. M., ROWLINGS, P. A., PASSWEG, J. R. Allogeneic Bone Marrow Transplantation for CML. **Bone Marrow Transplant.** 17(Suppl): 55-56, 1996.
18. HUGHES, T. et al. Molecular Response to Mesilato de imatinib (STI 571) or Interferon + Ara-C as Initial Therapy for CML: Results in the IRIS Study. **Program and Abstract of the Annual Meeting of the American Society of Hematology**. December 6-10, 2002. Philadelphia, Pennsylvania. Abstract, 345.
19. KANTARJIAN, H. M. et al. Mesilato de imatinib (Gleevec) Results in Sustained Hematologic and Cytogenetic Responses Among Chronic –

- Phase Chronic Myeloid Leukemia Failing Interferon Alfa; Up to 31 Months Follow-Up of 454 Patients on Phase II Study. **Program and Abstracts of the 44<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology**. December 6-10, 2002. Philadelphia, Pennsylvania, Abstract, 347.
20. KANTARJIAN, H. M., FADERL, S., TALPAZ, M. Chronic Myelogenous Leukemia. In DeVITA V. T., HELLMAN, S., ROSEMBERG, A. S. **Cancer: Principles and Practice of Oncology**. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; p. 2433-47, 2001.
21. KONOPKA, J. B., WATANABE, S. M., WITTE, O. N. An Alteration of the Human C-ABL Protein in K562 Leukemia Cells Unmasks Associated Tyrosine Kinase Activity. **Cell**. 37:1035, 1984.
22. KOROLKOVAS, Andrejus - **Dicionário terapêutico guanabara**, edição 2003/2004 - Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2003.
23. LARSON, R. S., WOLF, S. N. **Chronic Myeloid Leukemia**. 10 ed. Baltimore: Williams & Wilkins. v. 2, 1998.
24. LEE, S. J. Chronic myelogenous leukaemia. **Br. J. Haematol.**, v.111, n.4, p.993-1009, 2000.
25. LICHTMAN, M. Chronic Myelogenous Leukemia and Related Disorders. In WILLIAMS, W., BEUTLER, E., MERSHALL, A. L. **Hematology**. 5<sup>o</sup> ed. New York: Mc-Graw-Hell, 1995.
26. LORENZI, T.F. **Manual de Hematologia: Propedêutica e Clínica**. 2 ed Rio de Janeiro: Medsi, p. 337, 1999.
27. NOWELL, P. C., HUNGERFORD, D. A. A Minute Chromosome in Human Chronic Granulocytic Leukemia. **Science**. p. 132-147, 1962.
28. O'DWYER, M.E. et al. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with Mesilato de imatinib mesylate. **Blood**, v.103, n.2, p.451-55, 2004.

29. PASSETO, R., PASQUINI, R., ZAGO, M. **Hematologia: Fundamentos e Prática.** p. 540, 2001.
30. RAMAKRISHNAN, L., ROSEMBERG, G. N. ABL Genes. **Bioch Biophys Acta.** 989:209-24, 1989.
31. REBECCHI, I. M. M. Leucemia Mielóide Crônica: Estratégias Terapêuticas Atuais e Mecanismos de Resistência. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde.** Ano I, nº 2, jul/dez 2003, p. 49.
32. REUTHER, J. Y. et al. A Requirement for NFkB Activation in BCR-ABL Mediated Transformation. **Genes & Dev.** 12: 968-81, 1998.
33. SAWYERS, C. L. Medical Progress. **N. Engl. J. Med.** 340: 1330-1340, 1999.
34. SAWYERS, C. L. et al. Glivec (Mesilato de imatinib Mesylate) Induces Hematologic and Cytogenetic Responses in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Myeloid Blast Crisis; Results of a Phase II Study. **Blood.** 99: 3530-3539, 2002.
35. SHITVELMAN, E. et al. BCR-ABL RNA in Patients with Chronic Myelogenous Leukemia. **Blood.** 69(3): 971-3, 1987.
36. SHITVELMAN, E. et al. Fused Transcript of ABL and BCR Genes in Chronic Myelogenous Leukemia. **Nature.** 315:550, 1985.
37. SILVER, R. T. et al. An Evidence – Based Analysis of the Effect of Busulfan, Hidroxyurea, Interferon and Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Treating the Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia. **Blood.** 94: 1517-1536, 1999.
38. SPECCHIA, G., MINNINI, D., GUERRÁSIO, A. et al. Ph Positive Acute Lymphoblastic Leucemia in Adults. **Leuck Lymphoma.** p. 37-42, 1995.
39. TALPAZ, M. et al. Mesilato de imatinib (STI 571, Glivec) Archieves Prolonged Survival in Patients with Accelerated Phase + Ph + Chronic Myeloid Leukemia; Up to 36 Months Follow-Up of a Phase II Study. **Program and Abstracts of the 44<sup>th</sup> Annual Meeting of the American**

**Society of Hematology.** December 6-10, 2002. Philadelphia, Pennsylvania, Abstract, 611.

40. TALPAZ, M. et al. Interferon-alpha produces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia. **Ann. Intern. Med.** v.114, p. 532-38, 1991.
41. TALPAZ, M. et al. Leukocyte Interferon – Induced Myeloid Cyto reduction in Chronic Myelogenous Leukemia. **Blood.** 62: 689-692, 1993.
42. TALPAZ, M. et al. Therapy of Chronic Myelogenous Leukemia: Chemoterapy and Interferons. **Seminars in Hematol.** 25(1): 62-73, 1988.
43. The European Agency for the Evolution of Medicinal Products. Nov/2001/ CPMP/2418/01.
44. TSAO A. S. et al. STI-571 in Chronic Myelogenous Leukaemia: **Br. J. of Haematology.** 119, 15-24, 2002.
45. TURA, S. Cytarabine Increases Karyotypic Response in Alpha-INF Treated Chronic Myeloid Leukemia Patients (Abstract). **Blood.** 92(Suppl 1): 317a, 1998.
46. YANAGISAWA, K. et al. Supression of Cell Proliferation and the Expression of BCR-ABL Fusion Gene and Aportotie Cell Death in a New Human Chronic Myelogenous Leukemia Cell Line, KT-1, by Interferon X. **Blood.** 91(2): 641-8, 1998.