



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - UNICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

CAMILA CAMARANO OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO DO DASATINIBE (BMS354825) EM
PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA**

BRASÍLIA
2013

CAMILA CAMARANO OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO DO DASATINIBE (BMS354825) EM
PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

Trabalho de conclusão de curso, apresentado em formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para a conclusão do Curso de Bacharelado em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Costa Vinhaes de Lima

BRASÍLIA
2013

Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar a Deus que me permitiu alcançar esta etapa e iluminou meu caminho durante esta caminhada. Agradeço em segundo lugar a minha mãe, Claudete Camarano e outros familiares, que de forma especial me proporcionaram esta formação profissional e me deram força e coragem, me apoiando nos momentos de dificuldades. Quero agradecer também a todos os professores do curso, que foram tão importantes na minha vida acadêmica e no desenvolvimento da monografia.

E não deixando de agradecer de forma grata e grandiosa a minha professora, cordenadora e orientadora Fernanda Costa Vinhaes de Lima que durante toda a faculdade me auxiliou de forma carinhosa, além de todo o conhecimento oferecido. Por último, porém não menos importante quero agradecer e parabenizar as minhas amigas de curso Ana Paula Costa, Manuella Ribas e Mayara Alvarenga que no trabalho de conclusão de curso e em outras pesquisas me auxiliaram inclusive em momentos de dificuldades, estando sempre presentes.

“O sucesso é uma consequência e não um objetivo.” (Gustave Flaubert)

“Procure ser um homem de valor, em vez de ser um homem de sucesso.” (Albert Einstein)

AValiação DO EFEITO TERAPêUTICO DO DASATINIBE (BMS354825) EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA.

Camila Camarano Oliveira^{*}; Fernanda Vinhaes de Lima^{**}

Resumo

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença proliferativa do sistema hematopoético caracterizada por excessiva proliferação da linhagem mieloide. A transformação neoplásica está associada a uma alteração genética, originando o cromossomo Philadelphia (Ph), responsável pela origem da proteína BCR-ABL relacionada com hiperplasticidade na medula óssea. Para o tratamento existem diversas opções terapêuticas, dentre estas o dasatinibe (BMS354825). Esta terapia, alvo do estudo, é um inibidor de tirosina quinase de segunda geração, que age sobre a proteína anômala eliminando assim os clones mutados. O presente trabalho teve por objetivo avaliar o efeito terapêutico do dasatinibe em pacientes portadores de LMC, positivos para o cromossomo Philadelphia por meio da resposta hematológica, citogenética e molecular. Para o desenvolvimento da pesquisa foi realizada análise de prontuários entre novembro de 2011 a maio de 2013, com a coleta de dados referentes às informações pessoais e clínicas. Após diagnóstico clínico e laboratorial, foram recrutados 21 pacientes portadores de LMC, que fizeram uso da medicação. A idade mediana dos pacientes foi de 41 anos e 57,1% (n=12) destes era do sexo masculino. Com relação à análise laboratorial, 33,3% (n=7) atingiu resposta citogenética completa; enquanto que 61,2% (n=13) obtiveram diminuição significativa do nível de transcritos BCR-ABL. O dasatinibe constitui uma alternativa de tratamento, prolongando o tempo de fase crônica do paciente e aumentando a sobrevida do mesmo. Além da droga em estudo, outras vêm sendo desenvolvidas para o tratamento da doença, a fim de garantir qualidade de vida aos pacientes e sobrevida livre da doença.

Palavras-chave: Inibidores de tirosina quinase. Cromossomo Philadelphia. Proteína BCR-ABL.

^{*}Graduanda do curso de Biomedicina, Centro Universitário de Brasília – UniCEUB, Brasília/DF

^{**}Doutora em Patologia Molecular. Professora do Curso de Biomedicina, Centro Universitário de Brasília – UniCEUB Brasília/DF. fernanda.lima@uniceub.br

1 Introdução

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença clonal maligna caracterizada por uma excessiva proliferação da linhagem mielóide, seguida por uma perda progressiva da diferenciação celular, terminando em um quadro de leucemia aguda. A doença é associada a uma anormalidade citogenética específica, uma translocação originando o Cromossomo Philadelphia (INCA, 2003).

A leucemia mielóide crônica é a terceira leucemia mais observada e representa 15 a 20% de todas as leucemias, com incidência de 1 a 2 casos por cada 100.000 adultos (MORALES *et al.*, 2010). Essa neoplasia ocorre frequentemente em indivíduos de meia idade, entre 55 a 60 anos de vida. Menos de 10% dos casos são descritos em pacientes com idade inferior a 20 anos. Indivíduos do sexo masculino são mais afetados que indivíduos do sexo feminino (1,4:1). Aproximadamente 75% dos óbitos ocorrem em adultos com idade superior a 55 anos (BORTOLHEIRO *et al.*, 2008; MORALES *et al.*, 2010).

A lesão citogenética é resultado da translocação entre os cromossomos 9 e 22 $t(9;22)(q34;q11)$, onde o cromossomo 22 apresenta perda da porção terminal do seu braço longo e o cromossomo 9 apresenta ganho desse respectivo material genético na porção terminal do seu braço longo. A translocação ocorre entre a banda q34 do cromossomo 9 e a banda q11 do cromossomo 22, formando o 9q+ e o pequeno 22q- conhecido como cromossomo Philadelphia (Ph). Como resultado dessa translocação há a formação de um gene de fusão, o BCR-ABL, responsável pela síntese de uma proteína com atividade de tirosino quinase (GREER *et al.*, 2009; DEININGER *et al.*, 2005).

A fusão do gene ABL (cromossomo 9) com o gene BCR (cromossomo 22) origina um gene quimérico ativo para a síntese de uma proteína anormal, a fosfoproteína tirosino quinase p210. Essa proteína está relacionada a uma hiperplasia na medula óssea com predominância granulocítica. A consequência da formação desta proteína é o crescimento celular exarcebado, bloqueio da apoptose e da morte celular programada além de alterar a adesão da célula hematopoética à matriz e aumento da instabilidade genômica. Esta proteína, produto da fusão BCR-ABL de 210 kDa, representa o fator patogênico mais conhecido dessa síndrome (STAM *et al.*, 1985; BEN-NERIAH *et al.*, 1986; GREER *et al.*, 2009).

Dependendo do ponto de quebra do gene BCR, proteínas de diferentes tamanhos podem ser originadas, as quais variam entre 190 kDa e 230 kDa. Esses pontos de quebra podem ocorrer em três distintas regiões, conhecidas como m-bcr (minor), M-bcr (major) e μ -bcr (micro). Essas quebras ainda podem estar associadas a alterações cromossômicas adicionais, que interferem no desenvolvimento da doença e na resposta medicamentosa aos diversos tratamentos (MELO, 1996; MORALES *et al.*, 2010).

Estudos etiológicos da LMC indicam como causa dessa translocação cromossômica as radiações ionizantes (ICHIMARU *et al.*, 1978; LORENZI, 2006). Portadores de câncer que se submeteram a radioterapias apresentam frequência de LMC significativamente maior, quando comparadas a grupos de pacientes que não se submeteram à radiação (BOICE *et al.*, 1985).

Relatos sobre a evolução da LMC distinguem 3 fases da doença: a fase inicial ou crônica com duração 4 a 6 anos, evoluindo para fase acelerada com média de 18 meses de duração e, por último, a fase blástica com duração média de apenas 6 meses. Cada uma das fases difere no tempo de duração, características clínicas e resposta ao tratamento (MORALES *et al.*, 2010).

A fase crônica é caracterizada pela proliferação e maturação de células mielóides, com aumento da contagem de leucócitos. Em pacientes não tratados, observa-se elevação progressiva na contagem de leucócitos de 20.000/mm³ para mais de 500.000/mm³. Trombocitose é encontrada em 25% dos pacientes, ocasionalmente com contagem acima de 1.000.000/mm³. Em geral, a qualidade de vida dos portadores de LMC não é alterada na fase crônica, especialmente se a contagem de leucócitos estiver controlada (GREER *et al.*, 2009). Aproximadamente, 85% dos pacientes são diagnosticados na fase crônica da doença e 50% dos pacientes são assintomáticos no momento do diagnóstico (MORALES *et al.*, 2010).

Aproximadamente 20% dos casos evoluem para a fase acelerada ou blástica. Durante a fase acelerada observa-se esplenomegalia, leucocitose não respondente ao tratamento e, principalmente, aumento do número de células blásticas ou indiferenciadas (10% a 30%) na medula e periferia, além de evolução clonal citogenética. Com o avanço da doença, o paciente atinge a fase blástica, diagnosticada principalmente pelo número de blastos acima de 30%. Estes pacientes são os mais resistentes ao tratamento. Alterações citogenéticas são encontradas em 70% dos casos sendo as mais comuns: cromossomo Ph adicional,

trissomias e isocromossomo 17. A sobrevida média dos pacientes portadores de LMC após o diagnóstico é de 4 a 6 anos (ZAGO *et al.*, 2001; GREER *et al.*, 2009; NICOLINI *et al.*, 2009; MORALES *et al.*, 2010).

O diagnóstico da LMC deve ser baseado em uma avaliação clínica e laboratorial exaustiva, considerando os diversos parâmetros: medição da esplenomegalia, hemograma completo, mielograma, biópsia óssea para avaliação de fibrose, cariótipo da medula óssea e hibridização *in situ* (FISH), PCR-qualitativo para identificar o tipo de transcrito BCR-ABL e RT-qPCR. Estes parâmetros, além de diagnóstico, permitem a definição das diferentes fases da doença (SILVEIRA, 2011).

A técnica citogenética na LMC apresenta três propósitos: diagnóstico diferencial entre LMC e outras doenças, monitoramento da terapia medicamentosa e detecção de alterações cromossômicas adicionais (ALVARENGA *et al.*, 2010). A análise citogenética de aspirado medular, portanto, é um dos métodos de escolha para realizar o diagnóstico e o acompanhamento dos pacientes. A associação entre a técnica citogenética e técnicas moleculares é indispensável, porque permite maior sensibilidade para detectar a quantidade de transcritos dos genes BCR-ABL (TEFERRI *et al.*, 2005). Indivíduos acometidos com LMC Ph positivo (presente em 95% dos pacientes) são de melhor prognóstico, além de possuírem indicação para transplante. Embora 5% dos casos de LMC não apresentem o cromossomo Ph clássico no estudo citogenético, a análise molecular detecta o rearranjo BCR-ABL na maioria dos casos (DEBRAIKELEER *et al.*, 1988; ZAGO *et al.*, 2001; MORALES *et al.*, 2010). Naqueles em que o rearranjo também é negativo trata-se de uma variante da LMC (KURZROCK *et al.*, 1986; BARTRAM, 1987; DUBÉ *et al.*, 1989; GREER *et al.*, 2009).

A meta da terapia da LMC é a erradicação de células residuais que contenham o transcrito BCR-ABL. O tratamento da LMC baseia-se no emprego de drogas, que são quimioterápicos com a capacidade de promover a redução ao nível normal dos leucócitos circulantes em excesso. O controle efetivo do número de leucócitos foi possível com o uso de bulssulfano em 1959 e, dez anos mais tarde, a hidroxiuréia foi empregada com o mesmo objetivo, porém apresentou melhor tolerabilidade pelos pacientes (ZAGO *et al.*, 2001; MORALES *et al.*, 2010).

O interferon é também utilizado como inibidor da proliferação dos granulócitos, principalmente na fase blástica. O interferon foi a primeira medicação a induzir resposta citogenética completa, porém em uma proporção pequena de pacientes.

Além disso, este provoca reações gerais como auto-imunização e distúrbios da esfera psíquica (TALPAZ *et al.*, 1987).

O transplante de medula óssea alogênico é a única possibilidade de cura da LMC, porém este está associado com aumento da mortalidade e morbidade (KANTARJIAN *et al.*, 1998; FADERL *et al.*, 1999).

Um medicamento produzido com base na biologia molecular tem sido testado em pacientes que se tornaram intolerantes ao interferon. O mesilato de imatinibe ou STI571, CGP57148B, aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) em maio de 2001, como tratamento de primeira de linha, atua como componente inibidor do gene BCR-ABL, bloqueando o seu sítio de ligação de ATP (CAPDEVILLE *et al.*, 2002a, 2002b; LEVITZKI, 2002; RADFORD, 2002). A ação do STI571 é restrita ao clone Ph positivo, impedindo a tradução do gene quimérico e facilitando apoptose. A tradução do gene é bloqueada devido à presença do princípio ativo do STI571 no sítio de ligação do ATP na p210, impedindo assim, sua autofosforilação. Além da negatização do cromossomo Philadelphia, outras vantagens desse medicamento é a menor frequência de efeitos colaterais e melhores respostas clínica e hematológica (CAPDEVILLE *et al.*, 2002a, 2002b; COHEN *et al.*, 2002; DRUKER, 2002, 2003; HERNANDEZ-BOLUDA, 2002; CERVANTES, 2002; LEVITZKI, 2002; RADFORD, 2002; SAWYERS *et al.*, 2002; MORALES *et al.*, 2010).

Apesar dos resultados positivos frente ao STI571, constatou-se uma evolução para resistência a essa medicação em alguns pacientes (DRUKER *et al.*, 2002; TALPAZ *et al.*, 2006). Cerca de 20 a 30% dos pacientes que fazem uso do imatinibe desenvolvem resistência devem descontinuar o tratamento (MORALES *et al.*, 2010). Entre as hipóteses levantadas para a resistência, destacam-se a não inibição pelo medicamento, a concentração intracelular deste diminuída ou mutações pontuais levando a possíveis variações moleculares do cromossomo Ph. Mutações pontuais (de um único nucleotídeo) no domínio ABL quinase no gene BCR-ABL são os mecanismos mais comuns de reativação da proteína híbrida, pois estas normalmente impedem a ligação da medicação. Dentre os pacientes que desenvolvem resistência ao imatinibe, 60 a 90% o fazem por mutações pontuais (O'HARE *et al.*, 2005; ALVARENGA *et al.*, 2010). Além do desenvolvimento de resistência ao mesilato de imatinibe também pode ocorrer intolerância. Os efeitos adversos mais comuns são: cefaléia, náuseas, vômitos e edema de membros inferiores. Um dos distúrbios mais graves é a mielodepressão, em alguns casos

ocorre neutropenia, trombocitopenia e raramente anemia (ALVARENGA *et al.*, 2010).

A mudança terapêutica deve levar em consideração a resposta terapêutica do paciente. Três critérios básicos são analisados: resposta hematológica, resposta citogenética e resposta molecular. Novos estudos vêm demonstrando a eficácia de outros medicamentos – dasatinibe (BMS354825) e nilotinibe (AMN107) – baseados no mesmo princípio da biologia molecular, em decorrência de resistência ou de possíveis falhas no tratamento com o mesilato de imatinibe (BACCARANI *et al.*, 2009; KANTARJIAN *et al.*, 2010). A composição destas novas drogas baseia-se na inibição específica da expressão gênica da doença e tem função de bloquear a atividade quinase da proteína BCR-ABL levando a remissão da LMC (LOPES *et al.*, 2009).

O dasatinibe (BMS-354825) é a primeira terapia autorizada pelo FDA como tratamento da LMC resistente ou intolerante ao imatinibe. No Brasil, foi aprovado em dezembro de 2007 (MORALES *et al.*, 2010). Este é um inibidor de múltiplos alvos, atinge cerca de 15 alvos na molécula do BCR-ABL, sendo capaz de inibir também a família Src, o c-Kit e o PDGRF. Entretanto, o dasatinibe, diferentemente do imatinibe, inibe as formas ativas e inativas da molécula BCR-ABL. Ele é um forte inibidor da enzima tirosino quinase mostrando uma potência muito maior que o imatinibe. *In vitro*, o dasatinibe demonstrou 325 vezes maior potência de inibição na proteína mutada, em relação ao imatinibe. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que o dasatinibe é ativo contra todas as mutações da oncoproteína BCR-ABL resistentes ao imatinibe, com exceção da mutação T315I, devido à ausência das pontes de hidrogênio necessárias para a ligação do fármaco, o que pode explicar, em parte, a sua maior eficácia (TALPAZ *et al.*, 2006; LOPES *et al.*, 2009; OROZCO *et al.*, 2010).

O dasatinibe atua de forma eficiente nas fases crônica, acelerada e blástica da LMC. As respostas ocorreram em todas as fases, porém o grau de resposta foi variável, tanto hematológica quanto citogenética e molecular, dependendo da fase em que a droga foi utilizada (SOUZA, 2008).

As doses do dasatinibe foram estabelecidas pelo Ministério da Saúde de acordo com a fase clínica da doença. Na fase crônica é administrado 100 mg/dia, em dose única, pela manhã ou noite. Na fase acelerada e na blástica 140 mg/dia, dividida em duas doses de 70 mg. Eventualmente, aumento de dosagens iniciais pode ser utilizado nos casos de ausência de resposta hematológica ou citogenética

(BRASIL, 2008). A administração da droga é oral, apresentando pico de concentração periférica entre 0,5 a 6 horas após a administração. Apresenta rápida absorção sem influência na ingestão de alimentos e sua eliminação é por via fecal (MORALES *et al.*, 2010).

Os efeitos colaterais do dasatinibe requerem monitoramento e controle apropriado. Os mais observados são: diarreia, vômitos, hemorragia gastrointestinal, rashes cutâneos e edema; sendo que os mais importantes são as citopenias (trombocitopenia, leucopenia e raramente anemia). A maioria dos pacientes que continua a medicação atinge nível de remissão. Cerca de 6% dos pacientes apresentam efusão pleural substancialmente grave, porém quando detectada de forma precoce pode ser tratada adequadamente. O aumento da dose está associado à intensidade dos efeitos colaterais (FDA, 2011).

Tanto o BMS354825 quanto o AMN107 podem ser utilizados para a mesma finalidade. Futuramente, o tratamento será direcionado à presença de um tipo de mutação BCR-ABL no indivíduo de forma particular, de acordo com a sensibilidade do ponto de mutação à droga (JABBOUR *et al.*, 2009; HUGHES *et al.*, 2009).

O presente trabalho teve por objetivo avaliar o efeito terapêutico do dasatinibe (BMS354825) no tratamento de portadores de LMC, positivos para o cromossomo Philadelphia, por meio da resposta hematológica, citogenética e molecular.

2 Metodologia

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - FEPECS, em 31 de outubro de 2011, sob o registro de 0471/2011.

Os participantes incluídos na pesquisa foram provenientes da rede hospitalar pública, atendidos no serviço ambulatorial do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF). Os critérios de inclusão para o desenvolvimento dessa pesquisa foram: pacientes com idade superior a dezoito anos; pacientes com diagnóstico clínico, hematológico, citogenético e/ou molecular de LMC e pacientes em tratamento com dasatinibe. Todos os participantes que não apresentavam esses critérios foram excluídos da pesquisa.

Após a devida anuência e concordância dos participantes, por meio da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, pacientes com leucemia mielóide crônica sob tratamento de dasatinibe foram estudados clinicamente, através de estudo retrospectivo da análise de prontuários entre novembro de 2011 a maio de 2013. Os dados coletados referem-se às informações pessoais (nome, idade, sexo) e dados clínicos (valores de hemograma, estudo citogenético e exames moleculares).

3 Resultados e discussão

3.1 Características gerais dos pacientes

Foram recrutados 48 pacientes do Núcleo de Hematologia e Hemoterapia do Hospital de Base do Distrito Federal com diagnóstico de leucemia mielóide crônica. Todos realizavam algum tipo de tratamento medicamentoso e, destes, 21 pacientes (43,7%) fizeram uso do dasatinibe (BMS354825). Todos estes pacientes evoluíram para o uso de medicação de segunda linha ou geração, dasatinibe por apresentarem intolerância ou resistência prévia ao imatinibe. O dasatinibe (BMS-354825) é a primeira terapia autorizada pelo FDA como tratamento da LMC resistente ou

intolerante ao imatinibe. No Brasil, este foi aprovado em dezembro de 2007 (MORALES *et al.*, 2010). Segundo a listagem de pacientes diagnosticados com LMC até 2012, 42 pacientes estavam em uso de dasatinibe nesse período. A amostra estudada representa 50% destes pacientes. As características gerais dos pacientes selecionados se referem ao nome, à data de nascimento, ao sexo, ao tempo de diagnóstico, à data de início do tratamento e conseqüentemente ao tempo de uso do dasatinibe.

Os dados de cada paciente foram analisados e inseridos em tabelas e gráficos para demonstração dos resultados.

Primeiro dado relevante avaliado foi a idade destes pacientes. A tabela 1 representa a distribuição de acordo com a faixa etária. Foi constatada uma variação de idade entre 21 e 77 anos, com mediana de 41 anos. Observou-se que a faixa etária com o intervalo entre 41-50 anos apresentou a maior porcentagem de pacientes (n=6; 28,6%). Em segundo lugar, as faixas etárias entre 21-30 anos e 31-40 anos, somaram (n=10; 47,6%). Este fato é divergente da literatura. Bortolheiro e colaboradores (2008) descrevem que a incidência é maior em adultos entre 55 e 60 anos de idade. Neste estudo foi observado apenas um paciente entre 51-60 anos no momento do diagnóstico. Foi a faixa etária que apresentou menor incidência, apenas 4,8% dos pacientes. A partir de 60 anos houve um decréscimo em relação às idades inferiores, devido à taxa de mortalidade característica dessa faixa etária.

Tabela 1. Distribuição de acordo com a faixa etária dos pacientes portadores de leucemia mielóide crônica em uso de dasatinibe.

Faixa etária	Nº	%
21 – 30 anos	5	23,8
31 – 40 anos	5	23,8
41 – 50 anos	6	28,6
51 – 60 anos	1	4,8
61 – 70 anos	2	9,5
71 – 80 anos	2	9,5
Total	21	100,0

A tabela 2 mostra a distribuição dos pacientes quanto ao sexo. Na população de pacientes em uso de dasatinibe notou-se diferença entre os sexos, já que 57,1% deles são do sexo masculino e outros 42,9% do sexo feminino.

Segundo Morales e colaboradores (2010), a neoplasia afeta ambos os sexos, com uma predominância do sexo masculino em uma relação de 1,4:1. A razão observada no estudo se assemelha à da literatura, razão de 1,3:1. Porém, na literatura tem se notado um aumento de número de casos em mulheres pelo fato de que as mulheres se tornaram mais ativas, inclusive profissionalmente, se tornando mais expostas a fatores ambientais que podem ser a causa da alteração cromossômica. O fator ambiental mais relacionado com a LMC é a radiação ionizante (MENZIN *et al.*, 2004).

Tabela 2. Distribuição dos pacientes portadores de leucemia mielóide crônica em uso de dasatinibe quanto ao sexo.

Sexo	Nº	%
Feminino	9	42,9
Masculino	12	57,1
Total	21	100,0

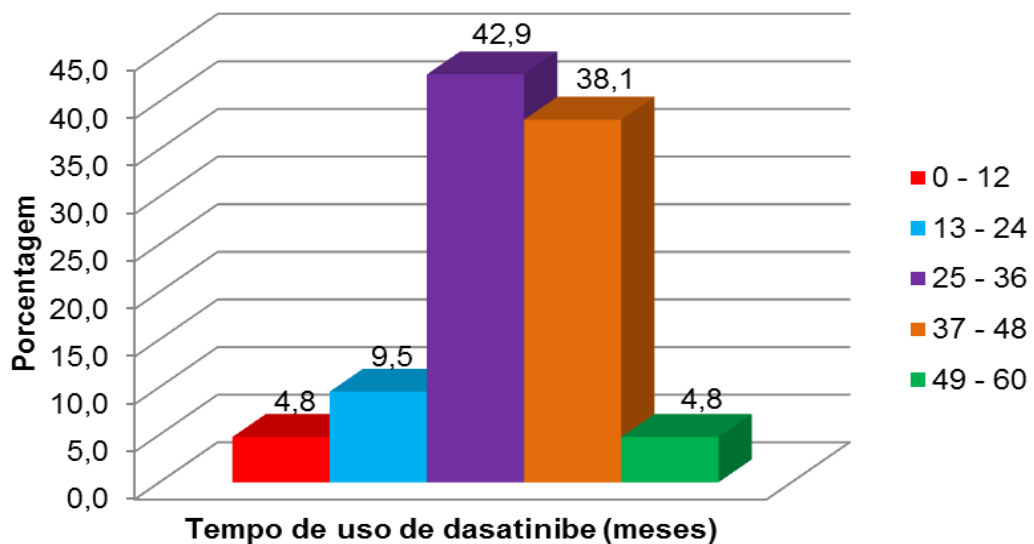
A tabela 3 demonstra o tempo de diagnóstico, dado relevante para se observar a sobrevida destes pacientes em uso de medicação. Dos 21 pacientes avaliados que fizeram uso do dasatinibe e anteriormente do imatinibe, 3 evoluíram para o uso de outra medicação, o nilotinibe por intolerância ou resistência à primeira medicação citada. O grupo que apresentou maior concentração foi o grupo de pacientes que possuem entre 61-84 meses de diagnóstico (n=6, 28,6%). Os recém-diagnosticados representaram 23,8% da população. Foi observado apenas 1 paciente com mais de 13 anos de diagnóstico (> 156 meses). Em um estudo realizado na Colômbia e Venezuela constatou-se que a expectativa de vida de pacientes tratados com dasatinibe foi de 5,0 anos para Colômbia e de 4,85 anos para Venezuela, comparado com 3,82 e 3,70 anos para o grupo tratado com Nilotinibe e 2,02 e 2,01 anos para os pacientes tratados com Imatinibe (OROZCO *et al.*, 2010).

Tabela 3. Distribuição de pacientes portadores de leucemia mielóide crônica em uso de dasatinibe quanto ao tempo de diagnóstico em meses.

Tempo de diagnóstico (meses)	Nº	%
36 – 60	5	23,8
61 – 84	6	28,6
58 – 108	4	19,0
109 – 132	1	4,8
133 – 156	4	19,0
157 – 180	1	4,8
Total	21	100,0

A figura 1 relata o tempo de tratamento com o dasatinibe. A maioria dos pacientes se encontrava entre 25-36 meses (n=9, 42,6%); em seguida encontra-se 8 pacientes entre 37-48 meses de uso da medicação, representando 38,1% dos pacientes. No extremo inferior de 0-12 meses e no extremo superior de 49-60 meses encontram-se apenas 4,8% dos pacientes. Todos pacientes utilizaram o dasatinibe como tratamento, sendo que, atualmente, 3 destes (14,3%) estão em uso de nilotibine por intolerância ou resistência ao dasatinibe.

Figura 1. Distribuição de pacientes portadores de leucemia mielóide crônica em uso de dasatinibe de acordo com o tempo de uso da medicação.



Segundo o Ministério da Saúde - Portaria 649 (2008) os resultados terapêuticos devem ser avaliados pelos seguintes critérios: resposta hematológica, resposta citogenética e resposta molecular. Sendo assim, para monitoração da resposta ao dasatinibe foram coletados dados referentes aos exames hematológicos, citogenéticos e moleculares, de todos os pacientes inclusos no trabalho.

3.2 Resultados hematológicos dos pacientes portadores de leucemia mielóide crônica pré e pós- tratamento com dasatinibe

A contagem total de leucócitos no sangue periférico é um dado hematológico significativo, o qual retrata a condição imunológica de um indivíduo, além de refletir a condição de hiper celularidade característica desta neoplasia. A literatura relata que pacientes com leucemia mielóide crônica habitualmente apresentam anemia, leucocitose e plaquetometria normal ou aumentada. A leucocitose aumenta progressivamente em pacientes não tratados. O valor médio da leucocitose no diagnóstico é de 225.000/mm³, com variação de 20.000 a 600.000/mm³ (ANUNCIACÃO *et al.*, 2008; CHAUFFAILLE, 2010).

O valor referencial para a contagem de leucócitos compreende o intervalo de 4.500 a 10.000/mm³ (ZAGO *et al.*, 2001). A tabela 4 relata os valores da contagem de leucócitos, de cada paciente, antes de realizar o tratamento e depois de iniciada a medicação. Os valores pré-tratamento observados nos pacientes compreendem desde 2.900 a 97.700 leucócitos. Ainda considerando o pré-tratamento a leucopenia varia de 2.900 a 3.770/mm³, os leucócitos em níveis adequados variam de 4.760 a 9.680/mm³ e dois pacientes apresentaram leucocitose com valor de 60.600 e 97.700/mm³ respectivamente. A maioria dos pacientes (n=14, 66,7%) encontrava-se no momento do exame com valores referenciais de leucócitos, enquanto que 28,6% (n=6) apresentavam valores alterados, sendo quatro pacientes diagnosticados com leucopenia e dois com leucocitose. Segundo a literatura (CHAUFFAILLE, 2010) a maioria dos pacientes no momento do diagnóstico apresenta leucocitose. Porém, este dado não se aplica a esta avaliação porque todos os pacientes que fizeram uso de dasatinibe fizeram terapia prévia com outra medicação, o imatinibe, o qual reduz os níveis de leucócitos.

A resposta hematológica corresponde à redução de 50% da leucométrica inicial, mantida por pelo menos duas semanas (BRASIL, 2008). A maioria dos pacientes (n=14, 66,7%) apresentaram níveis pré-tratamento dentro dos valores de referência, apenas dois pacientes (9,5%) apresentavam leucocitose que perdurou após o tratamento, porém com níveis diminuídos em relação ao pré-tratamento.

Os valores da contagem de leucócitos pós-tratamento variam entre 2.650 e 10.200/mm³. Oito pacientes (38,1%) apresentavam valores inferiores ou superiores quando comparados aos valores referenciais. Seis pacientes (28,6%) apresentaram leucopenia, com valores de leucócitos variando entre 2.650 a 4.370/mm³ e dois pacientes permaneceram com leucocitose, porém com valores reduzidos quando comparados aos valores pré-tratamento (10.100 e 10.200/mm³). A maioria dos pacientes (n=13, 61,9%) se encontrava dentro do valor de referência para leucócitos, sendo que, na avaliação pós-tratamento, os valores variaram de 4.670 a 8.800/mm³.

Tabela 4. Distribuição dos pacientes portadores de leucemia mielóide crônica (LMC) quanto à contagem de leucócitos, pré e pós-tratamento ao dasatinibe.

Contagem leucócitos (mm ³)	Nº pacientes pré-tratamento		Nº pacientes pós-tratamento	
		%		%
Leucopenia <4.500	4	19,0	6	28,6
Leucócitos normais 4.500 – 10.000	14	66,7	13	61,9
Leucocitose >10.000	2	9,5	2	9,5
Não relatado	1	4,8	0	0,0
Total	21	100,0	21	100,0

A tabela 5 relata os valores plaquetários dos pacientes antes e após o início do tratamento com dasatinibe. Os valores pré-tratamento encontram-se entre o intervalo de 49.000 a 994.000/mm³. A contagem de plaquetas de 11 pacientes (58,4%) no pré-tratamento se mostrou alterada, sendo 8 destes com valores inferiores a 150.000/mm³ e 3 destes com valores superiores a 450.000/mm³ considerando os valores referenciais 150.000 – 450.000/mm³ (ZAGO *et al.*, 2001).

Ainda considerando estes valores referenciais, 9 pacientes (42,8%) apresentavam valores plaquetários adequados. No pós-tratamento o número de pacientes com valores plaquetários adequados se elevou para 12 (57,1%). Porém, 8 (38,1%) pacientes ainda permaneceram com plaquetopenia e apenas 1 paciente (4,8%) permaneceu com o número plaquetas aumentado, (1.050.000/mm³). Os valores de plaquetas pós-tratamento observados nos pacientes compreendem desde 14.400 a 1.050.000/mm³.

Pacientes portadores de LMC sem tratamento demonstram índices normais ou aumentados de plaquetas, acompanhando o aumento dos leucócitos, já que ambos originam-se do mesmo precursor mielóide. O número de plaquetas oscila em torno de 485.000/mm³, podendo chegar a 1.400.000/mm³, dependendo da fase da doença (ANUNCIÇÃO *et al.*, 2008).

Segundo a literatura (DASATINIBE, 2010) após a utilização do dasatinibe, um dos efeitos adversos observado é a mielodepressão, principalmente da linhagem plaquetária. Este fato não foi observado nessa população de pacientes, dado que a maioria (n=12; 57,1%) apresentou níveis adequados de plaquetas e o número de pacientes com plaquetopenia se manteve o mesmo antes e após o início do tratamento.

Tabela 5. Distribuição dos pacientes portadores de leucemia mielóide crônica (LMC) quanto à contagem de plaquetas, pré e pós-tratamento ao dasatinibe.

Contagem plaquetas (mm ³)	Nº pacientes pré-tratamento		Nº pacientes pós-tratamento	
		%		%
Plaquetopenia <150.000	8	38,1	8	38,1
Plaquetas normais 150.000 – 450.000	9	42,8	12	57,1
Plaquetose >450.000	3	14,3	1	4,8
Não relatado	1	4,8	0	0,0
Total	21	100,0	21	100,0

A resposta hematológica completa consistiu de vários parâmetros: leucócitos <10.000/mm³, basófilos <5%, ausência de mielócitos, promielócitos ou mieloblastos

na contagem diferencial, plaquetas $<450.000/\text{mm}^3$, ausência de esplenomegalia (ALMEIDA, 2009). Não foi possível a avaliação de todos esses parâmetros devido à falta de informação nos prontuários estudados, desta forma a análise de resposta hematológica completa foi prejudicada.

3.3 Resultados citogenéticos dos pacientes portadores de leucemia mielóide crônica pré e pós- tratamento com dasatinibe.

As tabelas 6 e 7 relatam os resultados da análise citogenética das células da medula óssea desses pacientes selecionados. Estes resultados foram analisados a partir da leitura dos prontuários de cada paciente, antes e após o tratamento com dasatinibe.

Estudo internacional que analisou 662 pacientes com LMC em fase crônica, intolerantes ou resistentes ao mesilato de imatinibe demonstrou que o dasatinibe é 325 vezes mais potente que o imatinibe, evidenciando resposta citogenética completa em 43% dos pacientes e resposta citogenética maior ($<35\%$ de células com cromossomo Ph) em 59% dos pacientes (BRASIL, 2008).

A análise citogenética pré-tratamento demonstrou que o cromossomo Ph estava presente na maioria dos pacientes em estudo, variando o percentual das células positivas. Oito pacientes (38,1%) apresentavam o cromossomo Ph em $>90\%$ das células analisadas. Em cinco pacientes (23,8%) o cromossomo Philadelphia estava presente entre 35-90% das células e em 4 pacientes (19,0%) o Ph estava presente em 1-34% das células que foram analisadas. Resposta citogenética completa, isto é, ausência do cromossomo Philadelphia nas células analisadas, foi obtida por quatro pacientes (19,0%). Estes pacientes provavelmente descontinuaram a terapia com imatinibe devido à intolerância ao mesmo.

A análise citogenética utilizada para avaliar o pós-tratamento foi o primeiro exame laboratorial feito pelo paciente depois de utilizar a medicação. A distribuição se mostrou bem diferenciada quando comparada com a citogenética realizada antes do tratamento. Sete pacientes (33,3%) não apresentavam, em seu prontuário, a análise citogenética após início do tratamento. Porém, outros sete pacientes (33,3%) obtiveram resposta citogenética completa, com eliminação de células com Ph. Além disso, apenas três pacientes (14,3%) apresentaram resposta citogenética ausente.

Isso evidencia a eficácia da medicação em eliminar os clones mutados quando comparada com oito pacientes (38,1%) com resposta citogenética ausente antes do tratamento.

Tabela 6. Resultado da análise citogenética dos pacientes portadores de leucemia mielóide crônica (LMC), pré e pós-tratamento ao dasatinibe de acordo com os critérios da resposta citogenética.

Resposta citogenética	Pré-tratamento		Pós-tratamento	
		%		%
Completa 0%Ph	4	23,8	7	33,3
Parcial 1-34%Ph	4	14,3	3	14,3
Menor 35-90%Ph	5	23,8	1	4,8
Ausente >90%Ph	8	38,1	3	14,3
Não relatado	0	0,0	7	33,3
Total	21	100,0	21	100,0

A tabela 7 apresenta os dados relativos ao tempo para obtenção da resposta citogenética completa, eliminação das células com o cromossomo Philadelphia. Como dito anteriormente, quatro pacientes já obtinham esse tipo de resposta antes de começar a terapia com o dasatinibe. Três pacientes (14,3%) atingiram a resposta com 3 meses de uso da medicação e dois pacientes (9,5%) levaram de 4-6 meses para eliminar os clones mutados. Esta resposta citogenética não foi alcançada por 3 pacientes (14,3%). Em sete prontuários não foi possível avaliar essa resposta devido à falta do exame citogenético após tratamento.

A tabela 8 demonstra que sete dos pacientes (33,3%) que estavam em uso de dasatinibe apresentaram evolução clonal, isto é, apresentavam além do cromossomo Philadelphia, outras mutações adicionais. Três pacientes (14,3%) já apresentavam outras mutações antes mesmo do início da medicação.

Citogeneticamente, a fase crônica da LMC é caracterizada por uma única alteração cromossômica, o cromossomo Ph. Quando a doença evolui, novas alterações cromossômicas são adicionadas ao clone Ph. A aquisição dessas

alterações cromossômicas contribui para um aumento no potencial proliferativo e diminuição do potencial para expressão dos programas de diferenciação celular, caracterizando a evolução da fase crônica (ALVARENGA *et al.*, 2010).

Tabela 7. Resultado da análise citogenética dos pacientes portadores de leucemia mielóide crônica (LMC), pré e pós-tratamento ao dasatinibe em relação a reposta citogenética completa (0% Ph).

Resposta citogenética	RCC (0% Ph)	%
Pré- tratamento	4	23,8
Até 3 meses pós-tratamento	3	14,3
4-6 meses pós-tratamento	2	9,5
7-9 meses pós-tratamento	0	0,0
10-12 meses pós-tratamento	0	0,0
13-15 meses pós-tratamento	0	0,0
16-18 meses pós-tratamento	2	4,8
Sem RCC	3	14,3
Não relatado	7	33,3
Total	21	100,0

Dados na literatura afirmam que alguns pacientes podem desenvolver alterações cromossômicas adicionais. As mais observadas são: Duplo Ph, trissomia 8, trissomia 21, dentre outras que configuram evolução clonal (CHAUFFAILLE, 2010). Na população observada não se detectou a presença de trissomia do 21, porém além das mutações descritas acima também se observou: Y adicional, monossomia 7, nulissomia Y (ausência do cromossomo Y) , trissomia Y, translocação do cromossomo 3 e 15, translocação 11 e 12 e deleção do braço curto cromossomo 12. A detecção de mutações deve ser interpretada no contexto clínico de cada paciente. Contudo, a identificação de mutações assinala um subgrupo de doentes que exige monitoração muito cuidadosa (ALMEIDA *et al.*, 2009).

Tabela 8. Mutações genéticas encontradas em pacientes com LMC em uso de dasatinibe pré e pós-tratamento.

Tratamento	Mutações adicionais
Pré- tratamento	- Duplo Ph - Monossomia 7 - Translocação 3 e 15
Pós- tratamento	- Translocação 3 e 15 - Translocação 11 e 12 - Deleção braço curto 12 - Monossomia 7 - Nulissomia Y - Trissomia Y - Trissomia 8

3.4 Resultado molecular dos pacientes portadores de leucemia mielóide crônica pré e pós- tratamento com dasatinibe.

A técnica utilizada para monitorar a resposta molecular é o PCR em tempo real (RT-qPCR). Esta técnica permite quantificar o número de transcritos de BCR-ABL. Sua definição é determinada pelo decréscimo na quantidade de transcritos BCR-ABL. A resposta é dividida em dois parâmetros: Resposta molecular completa: transcritos BCR-ABL indetectáveis em duas amostras consecutivas de sangue e, resposta molecular maior: razão BCR-ABL/ABL <0,1% em escala internacional (SILVEIRA, 2011).

A figura 2 apresenta queda considerável no número de transcritos de BCR-ABL depois do tratamento. No pré-tratamento, apenas 5 pacientes (23,8%) apresentavam níveis baixos de transcritos BCR-ABL; depois da utilização do dasatinibe esse número aumentou para 16 pacientes (76,2%). Apenas 1 paciente apresentou níveis de transcritos entre 7,001-8,000. Quando analisados os níveis altos de transcritos observou-se 4 pacientes (19,0%) com níveis superiores a 8,000; estes apresentavam os seguintes valores: 22,158, 29,500, 31,025 e 96.470. No pós-tratamento, foi observado apenas um paciente com níveis superiores a 8,000; este apresentou uma razão de 16,950.

A tabela 9 demonstra quanto tempo foi necessário para pacientes em uso de dasatinibe adquirirem resposta molecular maior (RMM - BCR-ABL/ABL $<0,1\%$) e resposta molecular completa (RMC - transcritos BCR-ABL indetectáveis em duas amostras consecutivas de sangue). Trezes pacientes (61,9%) alcançaram resposta molecular maior. Seis pacientes (28,6%) alcançaram resposta molecular maior em 10-12 meses; e 4 pacientes (19,0%) atingiram essa resposta com mais de 12 meses de tratamento. Em outros 4 pacientes (19,0%) essa análise não constava nos prontuários. Em relação à resposta molecular completa apenas 2 pacientes (9,5%) conseguiram atingir, 1 deles com até 3 meses de tratamento e o outro com mais de 12 meses de tratamento. A maioria dos pacientes (n=15; 71,4%) não obteve resposta molecular total com o tratamento.

Em estudo de fase II com pacientes em uso de dasatinibe, os quais foram acompanhados por 15 meses, 16% dos pacientes atingiram RMM (resposta molecular maior). No presente estudo esse número se mostrou maior, sendo que 61,9% dos pacientes atingiu este tipo de resposta (DELAMAIN, 2008).

Figura 2. Resultado da análise molecular dos pacientes portadores de leucemia mielóide crônica (LMC), pré e pós-tratamento ao dasatinibe.

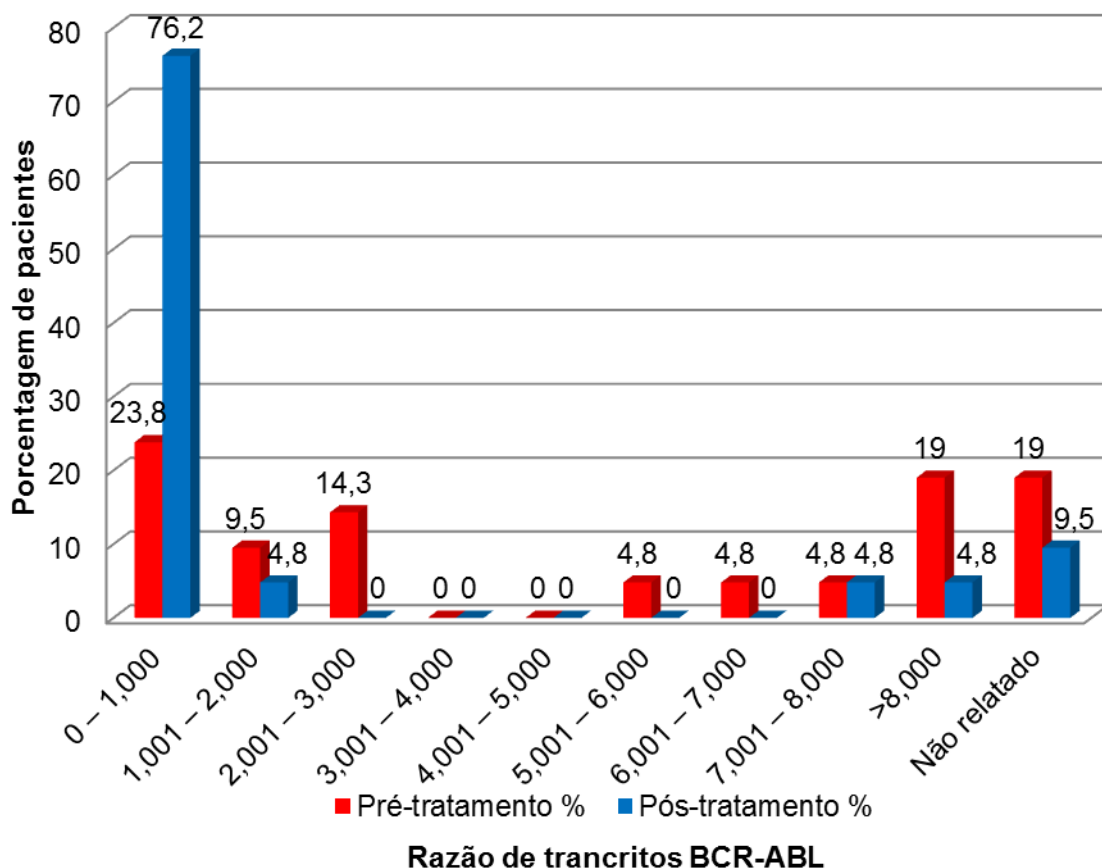


Tabela 9. Resultado da análise molecular dos pacientes portadores de leucemia mielóide crônica (LMC), pré e pós-tratamento ao dasatinibe de acordo com a resposta molecular maior e completa.

Resposta molecular	Maior	%	Completa	%
Até 3 meses	0	0,0	1	4,8
4-6 meses	2	9,5	0	0,0
7-9 meses	1	4,8	0	0,0
10-12 meses	6	28,6	0	0,0
>12 meses	4	19,0	1	4,8
Sem resposta	4	19,0	15	71,4
Não relatado	4	19,0	4	19,0
Total	21	100,0	21	100,0

Apesar da presente pesquisa ter apresentado respostas citogenéticas menores, quando comparada à outros estudos realizados com dasatinibe, esta medicação constitui uma alternativa de tratamento, expandindo o leque de opções terapêuticas para pacientes resistentes ou intolerantes ao mesilato de imatinibe. Outro ponto que deve ser considerado é o fato do dasatinibe atuar na maioria das mutações detectadas em pacientes com LMC. Esta medicação prolonga o tempo de fase crônica do paciente e aumenta a sobrevida do mesmo.

Diferentemente de outras drogas mais atuais, o dasatinibe atua em diversas mutações. O Nilotinibe AMN107, quando comparado ao dasatinibe, mostrou baixa resposta às mutações Y253H E E255V. Apesar de ambas as drogas bloquearem eficientemente a atividade da proteína BCR-ABL, eles se ligam em sítios distintos parcialmente sobrepostos do domínio quinase e dessa maneira mudam a conformação da proteína (O'HARE *et al.*, 2005).

A habilidade do dasatinibe de inibir a proliferação de células mutantes resistentes ao imatinibe sugere que este composto apresenta significativo potencial terapêutico na LMC. Entretanto, a toxicidade hematológica desta droga pode ser observada em pacientes em fase de doença mais avançada.

4 Conclusão

Os pacientes do presente estudo são provenientes do Núcleo de Hematologia e Hemoterapia do Hospital de Base do Distrito Federal. Devido ao tempo disponível para realização desse projeto, a disponibilidade do dasatinibe e algumas intercorrências e dificuldades encontradas no seu desenvolvimento laboratorial, foi possível a formação de um grupo de pacientes composto por 48 indivíduos diagnosticados com LMC. O grupo de estudo foi formado por 21 pacientes, os quais faziam uso de dasatinibe como terapia medicamentosa para LMC.

Por intermédio deste estudo e diversas bibliografias, evidencia-se a necessidade do diagnóstico precoce, rápido e preciso dessa leucemia. Em relação ao dasatinibe pôde-se perceber que este tem ação comprovada no que se diz respeito à terapêutica da LMC. Foram observadas respostas hematológicas, citogenéticas e moleculares com o uso desta medicação, porém as respostas citogenéticas foram alcançadas em menor número de pacientes quando comparadas com outros estudos. Novas pesquisas são necessárias com o intuito de aumentar a população amostral e verificar a real eficácia do dasatinibe e outros inibidores de tirosino quinase.

As dificuldades encontradas dizem respeito à disponibilidade dos prontuários médicos, à falta de informação dos mesmos e à frequência com que os pacientes se apresentavam ao Núcleo de Hematologia e Hemoterapia do Hospital de Base do Distrito Federal, dificultando a coleta do termo de consentimento livre e esclarecido dos participantes concordantes.

Desta forma, torna-se necessária a continuidade de projetos semelhantes para aumento da população amostral e caracterização do efeito da medicação em estudo. São necessárias mais informações para se determinar a eficácia e assim contribuir para melhor elucidação da terapêutica. As pesquisas devem continuar no sentido de melhorar a administração dos medicamentos na garantia da obtenção da remissão completa da doença. Além do dasatinibe, estão sendo investigadas novas drogas e o uso combinado de vários agentes, podendo aumentar assim a gama de opções de tratamentos disponíveis para LMC, com perspectivas de melhores respostas em longo prazo.

EVALUATION OF THERAPEUTIC EFFECT DASATINIB (BMS354825) IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOIDE LEUKEMIA

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is a proliferative disease of hematopoietic system characterized by excessive proliferation of myeloid lineage. Neoplastic transformation is associated with a genetic mutation resulting in Philadelphia chromosome (Ph), responsible for the origin of BCR-ABL protein, which is related to hypercellular bone marrow. There are several treatment options, among them, dasatinib (BMS354825). This therapy is a second generation tyrosine kinase inhibitor which acts on the BCR-ABL protein, eliminating aberrant mutated cell clones. This study aimed to evaluate dasatinib therapeutic effect in patients with CML, Philadelphia chromosome positive, through hematology, cytogenetic and molecular responses. To develop the research patients records were analysed from November 2011 to May 2013, collecting data on personal and clinical information. After clinical and laboratory diagnosis, 21 CML patients under dasatinib treatment were recruited. The median age of patients was 41 years and 57.1% (n = 12) of these patients were male. With respect to laboratory analysis, 33.3% (n = 7) achieved a complete cytogenetic response, whereas 61.2% (n = 13) had a significant decrease in the level of BCR-ABL. Dasatinib is an alternative treatment, able to extend chronic phase of the CML patients and increase lifetime as the same. In addition to the study drug, others have been developed to treat the disease in order to ensure the quality of life for patients and disease-free survival.

Keywords: Tyrosine kinase inhibitors. Philadelphia chromosome. BCR-ABL protein.

Referências bibliográficas

ALMEIDA, A.; CASTRO, I.; COUTINHO, J.; *et al.* Recomendações para o diagnóstico, tratamento e monitorização da leucemia mielóide crônica. **Acta Médica Portuguesa**, 22(5): 537-544, 2009.

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

ANUNCIAÇÃO, S.F.; ELIAS, L.F.Q.; GUIMARÃES, C.G.; *et al.* Aspectos diagnósticos da leucemia mielóide crônica e detecção de doença residual mínima. **Rev. Estudos**, 35(11/12): 1069-1083, 2008.

BACCARANI, M.; CORTES, J; PANE, F.; *et al.* Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. **J Clin Oncol.**, 27: 6041-6051, 2009.

BARTRAM, C.R. Rearrangement of *bcr* and *c-abl* sequences in Ph-positive acute leukemias and Ph-negative CML – an update. **Hematol. Blood Transfus.**, 31: 160-162, 1987.

BEN-NERIAH, Y.; DALEY, G.Q.; MES-MASSON, A.-M.; *et al.* The chronic myelogenous leukemia-specific P210 protein is the product of the *bcr/abl* hybrid gene. **Science**, 233: 212-214, 1986.

BOICE, J.D.Jr.; DAY, N.E.; ANDERSON, A.; *et al.* Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. **J. Natl. Cancer Inst.**, 74: 955-975, 1985.

BORTOLHEIRO, T. C.; CHIATTONE, C. S. Leucemia mielóide crônica: história natural e classificação. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 30(1): 3-7, 2008.

BRASIL. INCA. Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/rbc/n_49/v01/pdf/conduatas.pdf>. Acesso em: 15 maio 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Leucemia Mielóide Crônica. Portaria SAS/MS nº 649, de 11 de novembro de 2008.

CAPDEVILLE, R.; BUCHDUNGER, E.; ZIMMERMANN, J.; *et al.* Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. **Nat. Rev. Drug Discov.**, 1: 493-502, 2002a.

CAPDEVILLE, R.; SILBERMAN, S.; DIMITRIJEVIC, S. Imatinib: the first 3 years. **Eur. J. Cancer**, 38: 77-82, 2002b.

CHAUFFAILLE, M.L.L.F. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, 32(4): 308-316, 2010.

COHEN, M.H.; WILLIAMS, G.; JOHNSON, J.R.; *et al.* Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. **Clin. Cancer Res.**, 8: 935-942, 2002.

DASATINIBE. Dra. Tathiane Aوقي de Souza. São Paulo: Bristol-Myers Squibb, 2010. Bula de remédio.

DeBRAIKELEER, M.; CHIU, H.M.; FISER, J.; *et al.* A further case of Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia with t(3;9;22). **Cancer Genet. Cytogenet.**, 35(2): 279-280, 1988.

DELAMAIN, M.T.; CONCHON, M. Os inibidores de tirosino quinase de segunda geração. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, 30(1): 37-40, 2008.

DEININGER, M; BUCHDUNGER, E; DRUKER B.J. The development of imatinibe as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. **Blood**. 105(7): 2640-2653, 2005.

DRUKER, B.J. Imatinib and chronic myeloid leukemia: validating the promise of molecularly targeted therapy. **Eur. J. Cancer**, 38: 70-76, 2002.

DRUKER, B.J. Imatinib alone and in combination for chronic myeloid leukemia. **Semin. Hematol.**, 40(1): 50-58, 2003.

DUBÉ, I.; DIXON, J.; BECKETT, T.; *et al.* Location of breakpoints within the major breakpoint cluster region (*bcr*) in 33 patients with *bcr* rearrangement-positive chronic myeloid leukemia with complex or absent Philadelphia chromosomes. **Genes Chromosomes Cancer**, 1: 106-111, 1989.

FADERL, S.; KANTARJIAN, H.M.; TALPAZ, M.; *et al.* Chronic myelogenous leukemia: update on biology and treatment. **Oncology**, 13(2): 169-180, 1999.

GREER, J.P.; FOESTER, J.; RODGERS, G.M.; *et al.* **Wintrobe's Clinical Hematology**. 12^a edição. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2009. 1272 p.

HERNANDEZ-BOLUDA, J.C.; CERVANTES, F. Imatinib mesylate (Gleevec, Glivec): a new therapy for chronic myeloid leukemia and other malignancies. **Drugs Today**, 38(9): 601-613, 2002.

HUGHES, T.; SAGLIO, G.; BRANDFORD, S. *et al.* Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. **J Clin Oncol**, 27(25): 4204-4210, 2009.

ICHIMARU, M.; ICHIMARU, T.; BELSKY, J.L. Incidence of leukemia in atomic bomb survivors belonging to a fixed cohort in Hiroshima and Nagasaki, 1950-1971. **J. Radiat. Res.**, 19(3): 262-282, 1978.

JABBOUR, E.; JONES, D.; KANTARJIAN, H. M.; *et al.* Long-term outcome of patients with chronic myeloid leukemia treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors after imatinib failure is predicted by the in vitro sensitivity of BCR-ABL kinase domain mutations. **Blood**, 114(10): 2037-2043, 2009.

KANTARJIAN, H.M.; GILES, F.J.; O'BRIEN, S.M.; *et al.* Clinical course and therapy of chronic myelogenous leukemia with interferon-alpha and chemotherapy. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, 12(1): 31-80, 1998.

KANTARJIAN, H.M.; SHAH, N. P.; HOCHHAUS, A.; *et al.* Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med**, 362(24): 2260-2270, 2010.

KURZROCK, R.; BLICK, M.B.; TALPAZ, M.; *et al.* Rearrangement in the breakpoint cluster region and the clinical course in Philadelphia-negative chronic myelogenous leukemia. **Ann. Intern. Med.**, 105(5): 673-679, 1986.

LEVITZKI, A. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. **Eur. J. Cancer**, 38(5): 11-18, 2002.

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

LORENZI, T.F. **Manual de Hematologia Propedêutica e Clínica**. 4ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 722p.

MELO, J.V. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. **Blood**. 88(7): 2375-2384, 1996.

MENZIN, J.; LANG, K.; EARLE, C.C.; *et al.* Treatment patterns, outcome and costs among elderly patients with chronic myeloid leukaemia: a population based analysis. **Drugs Aging**, 21(11): 737-746, 2004.

MORALES, C.; TORRES, V.; VALENCIA, J.E.; *et al.* Leucemia mielóide crônica: diagnóstico y tratamiento. **CES Med.**, 24(1): 97-108, 2010.

NICOLINI, F. E.; MAURO M. J., MARTINELLI G.; *et al.* Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph(+) acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation. **Blood**, 114(26): 5271-5278, 2009.

O'HARE, T.; WALTERS, D.K.; STOFFEGEN, E.P.; *et al.* In vitro Activity of Bcr-Abl Inhibitors AMN107 and BMS-354825 against Clinically Relevant Imatinib-Resistant Abl Kinase Domain Mutants. **Cancer Res.**, 65(11): 4500-4505, 2005.

OROZCO, J.J.; VALENCIA, J.E.; AIELLO, E.; *et al.* Costo efectividad del Dasatinib em el tratamiento de la leucemia mieloide crônica en pacientes resistentes ao imatinib. **Rev CES Med.**, 24(2):31-46, 2010.

U.S. FDA. Food and Drug Administration. Disponível em: <<http://www.news.med.br/p/pharmanews/12351/fda+aprova+o+dasatinibe+sprycel+em+dose+diaria+unica+de+100+miligramas+para+o+tratamento+da+leucemia+mioi+de+cronica+resistente+ao+uso+de+imatinibe+glivec.htm>> Acesso em: 21 maio 2013

RADFORD, I.R. Imatinib. Novartis. **Curr. Opin. Investig. Drugs**, 3(3): 492-499, 2002.

SOUZA, C.A.; Leucemia mielóide crônica- novas drogas em desenvolvimento. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, 30(1): 32-36, 2008.

SAWYERS, C.L.; HOCHHAUS, A.; FELDMAN, E.; *et al.* Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. **Blood**, 99(10): 3530-3539, 2002.

SILVEIRA, C.A.P.; Resposta ao tratamento com mesilato de Imatinibe nos portadores de Leucemia Mielóide Crônica do Hospital de Base do Distrito Federal. Brasília, 2011. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, **Universidade de Brasília**, 2011.

STAM, K.; HEISTERKAMP, N.; GROSVELD, G.; *et al.* Evidence of a new chimeric *bcr/c-abl* mRNA in patients with chronic myelocytic leukemia and the Philadelphia chromosome. **N. Engl. J. Med.**, 313(23): 1429-1433, 1985.

TALPAZ, M.; KANTARJIAN, H.M.; MCCREDIE, K.B.; *et al.* Clinical investigations of human alpha interferon In chronic myelogenous leukemia. **Blood**, 69(5): 1280-1288, 1987.

TALPAZ, M.; SHAH, N. P.; KANTARJIAN, H. M.; *et al.* Dasatinib in imatinib resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. **New Engl J Med.** 354(24): 2531-2541, 2006

TEFFERI, A.; DEWALD, G. W.; LITZOW, M.L.; *et al.* Chronic myeloid leukemia: current application of cytogenetics and molecular testing for diagnosis and treatment. **Mayo Clin. Proc.**, 80(3): 390-402, 2005.

ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. **Hematologia: Fundamentos e Prática.** São Paulo: Atheneu, 2001. 1042 p.