

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**Eventos adversos hematológicos e não hematológicos relacionados ao
uso de dasatinibe e nilotinibe**

Marina Seben Campana

Porto Alegre, junho de 2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**Eventos adversos hematológicos e não hematológicos relacionados ao
uso de dasatinibe e nilotinibe**

Marina Seben Campana

Trabalho de Conclusão

da Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia

Profa. Dra. Tania Alves Amador

Orientadora

Porto Alegre, junho de 2012

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pelas bênçãos diárias e por ter me ajudado a superar mais esta etapa, que com certeza será uma das mais importantes de minha vida.

Agradeço aos meus pais, Ira e Edilson, pela educação, carinho e compreensão durante toda minha vida, pelo incentivo às minhas decisões e pelo exemplo de pessoas que me espelho todos os dias.

Às minhas irmãs, Alice e Laura, que são um porto seguro e que sempre que precisei não mediram esforços para ajudar.

Ao meu namorado Hemilliano, por todo amor, companheirismo e conselhos dados ao longo desta jornada.

À família do meu namorado, pela preocupação, confiança e acolhimento.

Às minhas amigas pelos momentos descontraídos que tornaram a graduação muito mais agradável.

À minha orientadora, Tânia Alves Amador, por ter aceitado meu convite, por ter me passado seus ensinamentos e pelo auxílio nesta fase tão importante, meus sinceros agradecimentos.

Ao grupo de hematologia clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo apoio e confiança.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho apresenta-se sob forma de artigo original, com o intuito de ser submetido à publicação na Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. As normas técnicas encontram-se disponíveis no Anexo II para facilitar a avaliação pela Banca Examinadora.

Eventos adversos hematológicos e não hematológicos relacionados ao uso de dasatinibe e nilotinibe

Haematological and non- haematological adverse events related to the use of dasatinib and nilotinib

Marina Seben Campana¹, Tânia Alves Amador²

¹ Acadêmica da Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Professora Associado I do Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

*Correspondência:

A.C. Profa. Dra. Tânia Alves Amador

Departamento de Produção e Controle de Medicamentos

Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Av. Ipiranga, 2752 – 6º andar, sala 602 – Bairro Santana

CEP: 90610-000 – Porto Alegre, RS Brasil

E-mail: tania.alves@ufrgs.br

Telefone: (51) 3308.5767

RESUMO

Objetivo: O presente trabalho teve por objetivo comparar as reações adversas hematológicas e não hematológicas descritas na literatura com os eventos adversos observados em pacientes atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre que utilizaram dasatinibe e nilotinibe.

Métodos: Revisão da literatura realizada por meio eletrônico e conduzida em bases de dados. Estudo transversal e retrospectivo, com base nos dados de prontuários de pacientes portadores de leucemia mielóide crônica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, atendidos no período de 2008 a 2012.

Resultados: Na revisão da literatura a maioria dos estudos incluídos foram ensaios clínicos, randomizados e multicêntricos. Observou-se que percentualmente o uso de dasatinibe apresentou maior ocorrência de eventos adversos hematológicos em relação ao nilotinibe. Na coleta de dados dos prontuários, este dado também foi verificado. Os eventos adversos não hematológicos encontrados na coleta de dados dos prontuários foram semelhantes aos da literatura.

Conclusão: Não foi observada diferença significativa nos percentuais de eventos adversos dos prontuários em relação à literatura. Sugere-se a utilidade de um protocolo de dispensação desses medicamentos com objetivo de melhorar a eficiência no uso de produtos de alto custo.

Palavras-chave: leucemia mielóide crônica, dasatinibe, nilotinibe, eventos adversos.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to compare adverse events hematological and non hematological described in the literature with adverse events observed in patients treated at Hospital de Clinicas de Porto Alegre that used dasatinib and nilotinib .

Methods: Review of the literature and conducted electronically in databases. Cross-sectional and retrospective study based on data from medical records of patients with chronic myeloid leukemia at the Hospital de Clinicas de Porto Alegre, treated between 2008 to 2012.

Results: In the literature, most studies have included clinical trials, randomized and multicenter. It was observed that the use of percentage dasatinib showed greater hematologic adverse events compared to nilotinib. In collecting data from medical records, this data was also verified. The non-haematological adverse events found in data collection from medical records was similar to the literature.

Conclusion: There was no significant difference in the percentage of adverse events from medical records in relation to literature. We suggest the usefulness of a protocol for dispensing these drugs in order to improve efficiency in the use of high cost products.

Keywords: Chronic myeloid leukemia, dasatinib, nilotinib, adverse events.

INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide crônica (LMC) representa 15 a 20% das leucemias¹ e é uma doença mieloproliferativa que se origina a partir de uma célula mãe hematopoiética anormal resultando em proliferação clonal de células mielóides malignas progenitoras e número excessivo de células mielóides em todos os estágios de maturação². A LMC apresenta como característica a translocação cromossômica denominada de cromossomo Filadélfia (Ph), onde ocorre a justaposição do gene ABL, localizado no cromossomo 9, com o gene BCR no cromossomo 22, resultando na formação do gene BCR-ABL, que, por sua vez, é transcrito e traduzido na oncoproteína BCR-ABL³. Este produz uma proteína com atividade tirosina quinase elevada, que é responsável pela proliferação das células mielóides malignas⁴.

As estratégias no tratamento da leucemia mielóide crônica incluem quimioterapia oral (busulfan e hidroxiuréia), interferon, transplante de medula óssea alogênico ou de célula-mãe no sangue periférico. Entretanto, o uso do transplante é limitado à disponibilidade de doadores e a alta toxicidade do procedimento nos pacientes idosos².

Em 2001 surgiu o primeiro inibidor de tirosina quinase, mesilato de imatinibe, que demonstrou superioridade em relação ao interferon⁵ e às outras terapias. O mesilato de imatinibe (MI) é atualmente o tratamento de primeira linha da LMC e sua ação decorre da sua capacidade de inibição da tirosina quinase BCR-ABL através da ligação competitiva com o sítio de ligação com ATP⁶. Ensaio clínico com mesilato de imatinibe sugerem que pessoas que respondem ao tratamento com este fármaco podem permanecer sem sintomas por pelo menos 10 anos. Porém já é bem documentado a resistência ao medicamento, que pode ser primária – resistência já no início do tratamento – ou adquirida – desenvolve-se durante o tratamento⁷.

Além da resistência pode ocorrer a intolerância a este medicamento, com muitas reações adversas, entre elas as de grau 3 e 4, que são as de maior gravidade, como neutropenia, plaquetopenia, anemia e elevação das enzimas hepáticas³.

Os pacientes que são resistentes ao tratamento com imatinibe são muitas vezes tratados com a segunda geração de inibidores da tirosina quinase: dasatinibe ou nilotinibe. Estes medicamentos induzem resposta citogenética em 50% destes pacientes⁸.

Nilotinibe é uma aminopiridina, disponível na forma oral, que é um inibidor ATP-competitivo da atividade da proteína tirosina quinase do BCR-ABL, prevenindo a ativação das vias mitogênico e antiapoptótica dependentes do BCR-ABL, levando à morte do fenótipo do BCR-ABL. Dados de estudos pré-clínicos demonstram que o nilotinibe atinge concentrações intracelulares mais elevadas do que o imatinibe e inibe a atividade da tirosina quinase do BCR-ABL induzindo a apoptose em concentrações mais baixas que o imatinibe⁹.

Dasatinibe é um agente que foi aprovado para o tratamento de adultos com LMC resistentes ou intolerantes ao tratamento prévio com imatinibe, é um inibidor de tirosina quinase BCR-ABL disponível na forma oral, sendo, *in vitro*, 300 vezes mais ativo que o imatinibe. O dasatinibe, diferente do imatinibe, inibe as formas ativa e inativa da molécula BCR-ABL⁹.

Em geral, imatinibe, dasatinibe e nilotinibe estão associados a efeitos adversos semelhantes, embora a relação de ocorrência de eventos adversos (EA) varie entre eles e alguns são específicos para cada fármaco¹⁰.

O monitoramento da segurança de novos medicamentos é elemento essencial para o seu uso efetivo e para a assistência médica de alta qualidade, já que os ensaios clínicos não respondem todas as questões sobre a segurança dos produtos e especialmente quando a janela terapêutica do fármaco é estreita, como é comum no tratamento oncológico. Neste caso, a monitoração tem a capacidade de inspirar segurança e confiança de pacientes e profissionais da saúde em relação aos medicamentos e contribui para elevar os padrões da prática médica. A farmacovigilância é uma disciplina clínica por direito - ela contribui para a ética de segurança e serve como indicador dos padrões da assistência clínica praticada dentro de um país¹¹.

O presente trabalho teve por objetivo comparar reações adversas hematológicas e não hematológicas descritas na literatura com os eventos adversos observados em pacientes atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre que utilizaram dasatinibe e nilotinibe.

MÉTODOS

Revisão da Literatura:

A revisão da literatura foi realizada por meio eletrônico e conduzida nas seguintes bases de dados: Medline/PubMed, Isi Web of Knowledge, Science Direct, Scopus e Scielo. Foram utilizados os seguintes descritores, em idioma português e sua correspondência em inglês: "dasatinibe", "nilotinibe", "reação adversa a medicamento", "terapia leucemia mielóide crônica", "tratamento leucemia crônica", "reação adversa dasatinibe", "reação adversa nilotinibe" e "reação hematológica grave". Os critérios para seleção dos estudos foram: artigos em língua espanhola, inglesa e portuguesa, publicados de 2005 a 2012 que tratassem de reações adversas ao dasatinibe e nilotinibe. Uma análise inicial foi realizada com base nos títulos dos artigos; nos resumos de todos que preencheram os critérios de inclusão ou que não houve certeza de que deveriam ser excluídos. Após análise dos resumos, todos os artigos selecionados foram obtidos na íntegra e posteriormente examinados de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos.

Tipo de estudo, local e período:

O estudo foi transversal, retrospectivo, com base nos dados de prontuários de pacientes de LCM do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, atendidos no período de 2008 a 2012. Para este estudo foi considerado o conceito de evento adverso, já que não foi realizada uma análise de causa e efeito entre o uso dos medicamentos e os eventos coletados nos prontuários e banco de dados. Evento adverso "pode ser qualquer ocorrência médica inconveniente, sofrida por um sujeito da pesquisa ou indivíduo em investigação clínica com produto farmacêutico e que não apresenta, necessariamente, uma relação causal com este tratamento. Pode ser um sinal desfavorável e não intencional, um sistema ou doença temporariamente associada ao uso de um produto medicinal em investigação, seja ele relacionado ou não a este produto"¹².

Variáveis do estudo:

As variáveis incluídas no estudo foram:

- a) Relativas à identificação do paciente: idade (anos), sexo (masculino ou feminino), porcentagem de pacientes que utilizaram os dois medicamentos e seu tempo de uso.
- b) Relativas aos eventos adversos: hematológicos e não hematológicos.

Coleta, Processamento e Análise de dados:

Para coleta dos dados, foi utilizada uma planilha desenvolvida no programa Microsoft® Office Excel 2007 (Anexo I), onde foram registrados os dados extraídos dos prontuários dos pacientes e de dados secundários do banco de dados do projeto 10-0101 do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Posteriormente as informações foram armazenadas em um banco de dados que foi criado no mesmo software e analisados como frequência e/ou porcentagem.

Aspectos éticos:

A aluna pesquisadora foi incluída em projeto de pesquisa já preexistente e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre de número 10-0101, concomitante o projeto de pesquisa foi submetido à Plataforma Brasil obtendo um parecer do Conselho Nacional de Saúde. A pesquisa foi autorizada pelos responsáveis do serviço médico de acompanhamento dos pacientes. Como foi baseado em dados secundários, a partir de revisão de prontuários médicos, não implicou em nenhuma mudança de conduta ou intervenção, sem qualquer prejuízo aos envolvidos na pesquisa, restando apenas a garantia de que foi observada a necessidade de confidencialidade e sigilo de todas as informações coletadas.

RESULTADOS

Revisão da literatura

Foram selecionados oito artigos que relataram detalhadamente resultados de estudos clínicos com reações adversas hematológicas e não hematológicas relacionadas à utilização de dasatinibe e nilotinibe.

Grande parte dos estudos clínicos encontrados na revisão da literatura compara os inibidores da tirosina quinase de segunda geração com o imatinibe, que é a primeira geração. O objeto deste trabalho foi a busca por reações adversas relacionadas a dasatinibe e nilotinibe, por isso somente as informações referentes a estes dois medicamentos foram utilizadas.

A maioria dos estudos incluídos neste trabalho foram ensaios clínicos, randomizados e multicêntricos e o número total de pacientes avaliados nos oito estudos foram 1.411, sendo 621 que usaram dasatinibe e 790 nilotinibe. Ao analisar o conjunto dos resultados, observa-se que percentualmente o uso de dasatinibe apresentou maior ocorrência eventos adversos hematológicos: 39% de todos os pacientes apresentaram plaquetopenia, 32% anemia e 39% neutropenia^{13, 14, 15, 16}. Enquanto que o uso de nilotinibe as ocorrências foram respectivamente, 27, 27 e 23%^{17, 18, 19, 20}. Os percentuais em cada estudo analisado são apresentados na tabela 1.

Tabela 1: Eventos adversos hematológicos relatados para os inibidores de tirosina quinase de segunda linha.

Medicamento/ Estudo	Eventos Adversos		
Dasatinibe	Plaquetopenia (%)	Anemia (%)	Neutropenia (%)
Kantarjian, 2011 N=258	19%	11%	24%
Cortes, 2010 N=62	69%	81%	63%
Visani, 2010 N=114	19,3%	13%	19,3%
Rochhaus, 2007 N=186	47%	22%	49%
Nilotinibe			
Cortes, 2011 N=122	25%	3%	10%
Saglio, 2010 N=277	49%	38%	38%
Rosti, 2009 N=73	3%	16%	14%
Kantarjian, 2007 N=318	29%	-	29%

Em relação aos eventos não hematológicos, a comparação entre os dois fármacos apresenta diferenças que devem ser analisadas com atenção: para dasatinibe, toxicidade hepática foi observada em 77% dos 621 pacientes (referente ao somatório dos quatro estudos incluídos), sendo que 60% foram registrados no estudo Hochhaus (2007), 16% no de Cortes (2010) e 1% no de Kantarjian (2011), não sendo verificado em um dos artigos analisados. Todos os estudos analisados com o uso de nilotinibe apresentaram ocorrência de toxicidade hepática, praticamente tão freqüente quanto a ocorrência de *rash* cutâneo, que foi registrado em todos os quatro artigos que avaliaram nilotinibe.

Os eventos adversos não hematológicos relatados e os percentuais observados em cada estudo estão apresentados na tabela 2. Derrame pleural foi observado com o uso de dasatinibe em 12,25% dos pacientes, enquanto que com o uso de nilotinibe não foi observado nenhum caso. Todos os oito estudos relataram o aparecimento de diarréia quando do uso desses medicamentos, sendo mais frequente com dasatinibe que com nilotinibe, e a

ocorrência de vômito foi maior com nilotinibe, tendo sido registrado em apenas um dos estudos com dasatinibe.

Tabela 2: Eventos adversos não hematológicos relatados para os inibidores de tirosina quinase de segunda linha.

Medicamento/ Estudo	Eventos Adversos									
	Toxicidade hepática*	Cefaléia	Derrame pleural	Diarréia	Dor músculo ósteoarticular	Edema	Fadiga	Náusea	Rash cutâneo	Vômito
Dasatinibe										
Kantarjian, 2011 N=258	1%	13%	14%	19%	22%	11%	9%	10%	11%	5%
Cortes,2010 N=62	16%	35%	13%	53%	74%	32	73%	45%	-	-
Visani, 2010 N=114	-	-	3%	2,4%	0,8%	0,8%	3%	0,8%	-	-
Hochhaus,2007 N=186	60%	34%	19%	30%	-	18%	28%	19%	22%	-
Nilotinibe										
Cortes,2011 N=122	3%	-	-	11%	10%	19%	-	-	27%	-
Saglio, 2010 N=277	73%	21%	-	6%	10%	5%	9%	19%	36%	9%
Rosti, 2009 N=73	53%	30%	-	7%	41%	4%	22%	11%	42%	11%
Kantarjian, 2007 N=318	4%	19%	-	11%	8%	-	19%	24%	28%	11%

*Toxicidade hepática: bilirrubina, TGO e TGP – Considerado o maior %

Pesquisa em prontuários do HCPA

Para conhecer o perfil dos usuários dos dois medicamentos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), foram analisados 49 prontuários de pacientes atendidos pelo setor de hematologia clínica, que foram divididos em dois grupos: os que utilizaram dasatinibe, contabilizando 40 e os que utilizaram nilotinibe, 34. Cabe ressaltar que vários iniciaram com um tratamento e migraram para um novo protocolo, portanto na maioria dos casos o evento adverso foi registrado no mesmo paciente, mas em uso com medicamento diferente.

Cinquenta e nove por cento dos pacientes são do sexo masculino e a maioria na faixa etária acima dos 60 anos (44,9%), apesar da distribuição entre as faixas etárias não variarem muito. Todos os pacientes tiveram diagnóstico de Leucemia Mielóide Crônica e já haviam sido tratados com a primeira linha dos inibidores da tirosina quinase, o imatinibe, apresentando resistência ou intolerância a este medicamento.

Conforme demonstrado na tabela 3, do total de 49 pacientes, 49% utilizaram os dois medicamentos. Destes, 66,7% iniciaram com dasatinibe e 33,3% com nilotinibe. O tempo de utilização destes medicamentos ultrapassou um ano para a maioria dos usuários.

Como o uso de dasatinibe foi observado os seguintes percentuais de pacientes que apresentaram eventos adversos hematológicas: plaquetopenia (52,5%), anemia (57,5%) e neutropenia (15%). O uso de nilotinibe suscitou o registro dos mesmos eventos hematológicos (respectivamente em 32,5%, 32,4% e 17,6% dos pacientes), conforme aparece na tabela 4.

Ainda na tabela 4, em relação aos eventos adversos não hematológicos, com o uso de dasatinibe, observou-se o aparecimento de dores musculares e osteoarticulares (22,5%), cefaléia, diarreia e fadiga (17,5%) e toxicidade hepática (15%). Enquanto que nos pacientes que utilizaram nilotinibe, foram registradas dores musculares e osteoarticulares (35,3%), toxicidade hepática, (29,4%), *rash* cutâneo e fadiga (26,5%).

Tabela 3: Perfil dos pacientes usuários de dasatinibe e nilotinibe em acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2012.

Variáveis	f	%
Sexo		
Masculino	29	59,2
Feminino	20	40,8
Idade (anos)		
20-40	12	24,5
40-60	15	30,6
>60	22	44,9
Medicamentos utilizados		
Dasatinibe	16	32,7
Nilotinibe	9	18,4
Ambos	24	48,9
Tempo de utilização dasatinibe		
<2 meses	4	10
2 meses – 1 ano	16	40
> 1 ano	20	50
Tempo de utilização nilotinibe		
<2 meses	2	5,9
2 meses – 1ano	10	29,4
> 1 ano	22	64,7

Tabela 4: Eventos adversos hematológicos e não hematológicos encontrados para os inibidores de tirosina quinase de segunda linha nos prontuários do HCPA.

	Plaquetopenia		Anemia		Neutropenia					
	f	(%)	f	(%)	f	(%)				
Dasatinibe	21		23		6					
N=40		(52,5)		(57,5)		(15)				
Nilotinibe	11		11		6					
N=34		(32,4)		(32,4)		(17,6)				
	Toxicidade hepática	Cefaléia	Derrame pleural	Diarréia	Dor músculo ósteoarticular	Edema	Fadiga	Náusea	Rash cutâneo	Vômito
Dasatinibe	6	7	1	7	9	2	7	8	8	5
N=40	(15%)	(17,5)	(2,5)	(17,5)	(22,5)	(5)	(17,5)	(20)	(20)	(12,5)
Nilotinibe	10	8	-	-	12	1	9	8	9	4
N=34	(29,4%)	(23,5)			(35,3)	(2,9)	(26,5)	(23,5)	(26,5)	(11,8)

DISCUSSÃO

A incidência da LMC em registros internacionais é de um a dois casos por 100 mil habitantes, representando 15% a 20% dos casos de leucemias dos adultos²¹.

Entre os principais tratamentos utilizados para LMC estão a hidroxiuréia, que pouco induz remissão citogenética, interferon, que causa mais efeitos tóxicos no organismo e deve ser administrado na via subcutânea e transplante alogênico com alto risco de mortalidade²².

O imatinibe tem sido confirmado como terapia de primeira linha para a LMC por apresentar respostas duradouras na maior parte dos pacientes, principalmente nos que se encontram em fase precoce da doença. Entretanto, resistência ou intolerância ao imatinibe podem ocorrer. Em face deste problema, os novos inibidores da tirosina quinase foram desenvolvidos, com maior potência, diminuindo assim a chance de desenvolvimento de resistência ao tratamento⁹.

Apesar do desenvolvimento dos novos inibidores com intuito de beneficiar os pacientes resistentes ao imatinibe, um estudo de custo-efetividade concluiu que o custo-eficácia de dasatinibe e nilotinibe era incerto e uma relação fraca para os pacientes em questão⁷. Não existem muitas análises conclusivas a esse respeito, mas dados econômicos que avaliam na perspectiva dos eventos adversos têm demonstrado que danos ao paciente, decorrentes dos cuidados em saúde, têm expressivo impacto nos gastos de hospitais no Brasil. O valor médio pago nas internações de pacientes com efeitos adversos foi três vezes maior do que o valor médio pago por internação de pacientes sem efeitos adversos²³.

Em comparação com imatinibe, dasatinibe está associado a maiores taxas de derrame pleural e trombocitopenia. Com o uso de nilotinibe observa-se associação a taxas mais elevadas de toxicidade dermatológica, cefaléia e anormalidades bioquímicas associadas com toxicidade hepática e pancreática em comparação com imatinibe, mas a taxas mais baixas de edema, efeitos adversos gastrointestinais, espasmos musculares e neutropenia¹⁰.

Os eventos adversos mais comuns associados ao dasatinibe são hematológicos. A incidência de trombocitopenia grau 3 e 4, é de 57,4% e neutropenia de grau 3 e 4, de 63,4%. Outros eventos adversos comuns de dasatinibe incluem diarreia, retenção de líquidos, fadiga e náuseas²⁴.

Em relação ao nilotinibe, os eventos adversos mais comuns observados também são hematológicos. Da população mista de pessoas com LMC resistentes e intolerantes ao imatinibe em estudo multicêntrico, 42 de 280 pessoas (15%) descontinuaram o medicamento devido a reações adversas²⁴.

Com base nos resultados dos estudos incluídos nesta pesquisa, dasatinibe apresenta mais eventos adversos hematológicos que nilotinibe, sendo grave o suficiente para descontinuar seu uso e neste, nilotinibe parece ser menos agressivo em relação aos eventos hematológicos.

Pacientes do sexo masculino representaram 59,2% do total de prontuários. Em estudo realizado com 276 pacientes com diagnóstico de LMC, a maior parte dos pacientes também eram homens, 56,9%²⁵.

Os dados dos pacientes acompanhados pelo HCPA são semelhantes aos encontrados na literatura, e o uso de dasatinibe provocou maior frequência de eventos adversos hematológicos, principalmente plaquetopenia e anemia. Pacientes em uso de nilotinibe apresentaram um percentual mais elevado de neutropenia.

Em relação aos eventos adversos não hematológicos também foram observadas semelhanças entre o que aborda a literatura e os pacientes da HCPA. Os pacientes que utilizaram nilotinibe apresentaram com maior frequência toxicidade hepática, cefaléia, dores musculares e osteoarticulares e fadiga. Estes eventos adversos, na maioria das vezes, não fizeram com que o paciente descontinuasse a terapia, pois a dose do medicamento foi reduzida e os pacientes foram monitorados por exames laboratoriais para controle da toxicidade hepática.

Houve uma relação relevante entre os dados encontrados na literatura sobre *rash* cutâneo que foi evidenciado em 26,5% dos pacientes em acompanhamento no hospital. E derrame pleural foi verificado em somente um

paciente que utilizou dasatinibe, um número menor do que o encontrado na literatura. Também foi registrado um caso de perda fetal com utilização de nilotinibe em paciente que não utilizou método anticoncepcional, porém não há certeza se está relacionada ao uso do medicamento visto que não há relatos na literatura sobre esta ocorrência, mas serve de alerta aos profissionais da saúde e usuários.

CONCLUSÃO

O monitoramento do uso de dasatinibe e nilotinibe tem proporcionado conhecer os riscos, mas também auxiliado no manejo dos eventos adversos. Ainda há necessidade de mais estudos que possam esclarecer a relação custo-benefício dos novos inibidores de tirosina quinase para o tratamento da LMC e os critérios para determinar a segunda linha de tratamento.

Não foi observada grande diferença de percentuais de eventos adversos dos prontuários em relação à literatura. Sugere-se que um protocolo de atendimento farmacêutico aos pacientes em uso desses medicamentos pode possibilitar um manejo mais eficiente, assim como já existe protocolos de dispensação para outros medicamentos de alto custo.

REFERÊNCIAS

1. Torriani MS. Avaliação da Tolerância ao Mesilato de Imatinibe nos Pacientes em Tratamento Oral da Leucemia Mielóide Crônica no Ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Dissertação de Mestrado**, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008.
2. Ministério da Saúde, Leucemia Mielóide Crônica – Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/imatinibe_para_leucemia_mielode_cronica_txt.pdf – Acesso em 15 de março de 2012.
3. Bendit I. Efeitos adversos e resposta citogenética em pacientes com leucemia mielóide crônica tratados com imatinibe. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010; 32 (2): 98.
4. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, *et al.* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2001; 344(14):1031-7.
5. Eiring AM, Khorashad JS, Morley K, Deininger MW. Advances in the treatment of chronic myeloid leukemia. BMC Medicine 2011; 99 (9): 1-6.
6. Pagnano KP, Leucemia Mielóide Crônica – Causas de falha do tratamento com mesilato de imatinibe. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2008; 30 (1): 22-26.
7. Hoyle M, Rogers G, Moxham T, Liu Z, Stein K. Cost-effectiveness of dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. Value in Health 2011; (14): 1057 – 67.
8. Ibrahim AR, Clark RE, Holyoake TL, Byrne J, Shepherd P, Apperley JF, *et al.* Second-generation tyrosine kinase inhibitors improve the survival of patients with chronic myeloid leukemia in whom imatinib therapy has failed. Haematologica 2011; 96(2): 1779 – 1782.
9. Delamain MT, Conchon M. Os inibidores de tirosina quinase de segunda geração. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008; 30 (1):37-40.
10. Wei G, Rafiyath S, Liu D. First-line treatment for chronic myeloid leukemia: dasatinib, nilotinib, or imatinib. J. Hemat Onc. 2010; 47(3): 1-6.
11. A importância da Farmacovigilância – Monitorização da segurança dos medicamentos. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf> - Acesso em 9 de maio de 2012.

12. Goldim JR, Raymundo MM, Marodin G, Boer APK, Gazzalle AH, et al. Eventos adversos graves: avaliação de pesquisas realizadas em um hospital universitário. *Rev Gaúcha Enferm.* 2004; 25(2):202-6.
13. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial. *Blood* 2011; 119(5): 1123-29.
14. Cortes JE, Jones D, Brien SO, Jabbour E, Ravandi F, Koller C. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Onc.* 2010; 28(3):398-404.
15. Visani G, Breccia M, Gozzini A, Specchia G, Montefusco E, Morra E, et al. Dasatinib, even at low doses, is an effective second-line therapy for chronic myeloid leukemia patients resistant or intolerant to imatinib. Results from a real life-based Italian multicenter retrospective study on 114 patients. *A J Hemat* 2010; 85(12): 960-963.
16. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, Lipton JH, Apperley JF, Druker BJ, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007; 109(6): 2303-09.
17. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase positive – inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007; 110(10): 3540-46.
18. Rosti G, Palandri F, Castagnetti F, Breccia M, Levato L, Gugliotta G, ET al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph⁺ chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009; 114(24): 4933-38.
19. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 24(362): 2251-59.
20. Cortes JE, Hochhaus A, Coutre AP, Rosti G, Ibarz JP, Jabbour E, et al. Minimal cross-intolerance with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase who are intolerant to imatinib. *Blood* 2011; 117(21): 5600-06.
21. Nonino A. Problemas e perspectivas do tratamento da leucemia mielóide crônica no Brasil. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2008; 30 (1):66-69.

22. Santos CC. Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica com Mesilato de Imatinibe no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007.
23. Porto S, Martins M, Mendes W, Travassos C. A magnitude financeira dos eventos adversos em hospitais no Brasil. Rev Port Saúde Pública 2010; Vol Temat(10):74-80.
24. Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia (CML) (part review of NICE technology appraisal guidance 70), and dasatinib and nilotinib for people with CML for whom treatment with imatinib has failed because of intolerance. Disponível em <http://publications.nice.org.uk/dasatinib-high-dose-imatinib-and-nilotinib-for-the-treatment-of-imatinib-resistant-chronic-myeloid-ta241> - Acesso em 18 de abril de 2012.
25. Fassina K. Estimativa do número de afetados e manejo da leucemia mielóide crônica no Rio Grande do Sul, Brasil. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2003.

ANEXOS

Anexo I: Instrumento de coleta de dados

PACIENTE	MEDICAMENTO																							
	Protestasrio	Idade	Sexo	Tox. hematol.	Anemia	Metrop	Plaquet	Tox. não-hematol.	Edema	Aumento de peso	Náusea	Vmitos	Diarrea	TGO	TGP	Bilirrubin	Cambraz / dores musculares articulares	Foche e simil.	Fadiga	Edema	Cefaleia	Outras		

Anexo II: Normas técnicas para envio do artigo

Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia

O objetivo da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, ISSN 1516 8484 é promover o desenvolvimento científico da Hematologia e Hemoterapia, publicando artigos originais oriundos de pesquisas, revisões, atualizações, debates, comentários e todo o tipo de contribuição científica das áreas citadas, em Português ou Inglês. Os manuscritos devem ser publicados de acordo com o Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Ann Intern Med 1997; 126: 36-47. Todos os manuscritos submetidos à RBHH oriundos de ensaios clínicos devem vir acompanhados do respectivo número de identificação do registro em plataforma clínica. www.clinicaltrials.gov

A submissão de manuscritos deve ser obrigatoriamente on line sendo imprescindível que: 1) O autor se cadastre e complete o formulário de submissão disponível em: <http://www.sgponline.com.br/rbhh>; 2) Siga as instruções disponíveis no SGP da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 3) É de responsabilidade dos autores a obtenção de carta de permissão para a reprodução de algum material incluso no manuscrito que porventura tenha sido publicado em outro veículo de comunicação científica; 4) A apresentação do manuscrito deverá conter material original não publicado ou apresentado a outro veículo de comunicação científica.

Critérios gerais: O manuscrito poderá ser escrito em Português ou Inglês. Deve conter: título completo em Português e em Inglês (título resumido: máximo de 50 caracteres), citando a instituição onde o trabalho foi realizado. Os nomes dos autores devem ser completos, por extenso, sem abreviaturas, com identificação da instituição científica e titulação (profissão), cargo em exercício de cada um dos autores participantes do manuscrito. Informação sobre qualquer conflito de interesse deve ser relatada. O endereço de autor correspondente designado deve ser completo, com telefone, fax e e-mail para contato. O manuscrito deverá conter resumo em Português e abstract em Inglês, ambos de até 250 palavras com três a cinco descritores (palavras-chave e key words), que podem ser obtidos junto aos descritores de saúde (Bireme) ou no Medical Subject Headings (MESH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>) da National Library of Medicine dos Estados Unidos.

Referências bibliográficas: Devem ser preferentemente disponíveis: no Medline® ou na PubMed Central®, e na Coleção Scielo Brasil. A RBHH usa o estilo de Vancouver: <http://www.iemje.org/index.html#reference>. As referências devem ser numeradas de acordo com a citação no texto, e não em ordem alfabética. As seguintes informações devem ser dadas na citação: 1) último sobrenome e iniciais dos 6 primeiros autores (sem pontuação). Havendo mais de 6 autores, colocar et al após o sexto nome; 2) Título do artigo; 3) Nome da revista abreviado; 4) Ano da publicação, volume, número e páginas; 5) se a referência for um livro, colocar os nomes e iniciais dos editores, da editora e a cidade. Apresentações orais em simpósios ou trabalhos não publicados (comunicações pessoais, trabalhos em preparação) devem ser incluídos no texto e não na lista de referências.

Ilustrações e fotos: Devem ter pelo menos 1000 dpi de resolução. Figuras coloridas devem ser em CMYK e serão publicadas em cores somente se for essencial. Devem estar no formato TIFF, JPG ou CDR Não inserir as figuras dentro do texto. Enviar separadamente.

Tabelas: Devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos e citadas no texto em ordem numérica. As tabelas devem ser enviadas em Word e não em imagem.

Todas as pessoas designadas como autores devem ser qualificadas para a autoria, tendo participado efetivamente no trabalho. Autoria inclui contribuição na: (a) Concepção e desenho, análise e interpretação dos dados; (b) Redação do artigo ou sua revisão crítica do conteúdo intelectual; (c) Aprovação da versão final a ser publicada. Mais informações sobre os critérios e créditos de autoria e como ele deve ser baseado, podem ser obtidos no endereço: <http://www.iemje.org/index.html#authorship>.

Participação na aquisição de recursos financeiros ou compilação dos dados não justifica autoria. Supervisão geral da equipe de pesquisa também não é requisito para autoria. O número de autores segue os preceitos da NLM - NIH - Index Medicus e, dependendo do tipo de contribuição, o número de autores poderá ser estendido, a critério da editoria. A participação dos autores na elaboração do manuscrito deve ser informada.

Artigo Original: No total de até 4.000 palavras (incluindo as referências). Nº de autores: até 24. Resumo e Abstract: máximo de 250 palavras cada. Tabelas, ilustrações e fotos: Até 7. Referências: até 30. Título em Português e em Inglês. (título resumido: máximo de 50 caracteres). O texto deve estar dividido em sessões: Introdução: Esta seção deve idealmente ter três parágrafos. 1º Parágrafo: uma concisa visão geral do tema (uma doença, uma questão biológica, um problema geral, etc.). 2º Parágrafo: descrever aspectos do tema do 1º parágrafo que será abordado no manuscrito. 3º Parágrafo: descrever o objetivo do estudo e como os autores esperam alcançá-lo; Casuística e métodos/Material e Métodos: devem fornecer detalhes suficientes para permitir a reprodução do trabalho ou a sua comparação com trabalhos semelhantes; Resultados: organizar esta seção com subtítulos, ex: População, Características clínicas, etc; Discussão: Esta seção deve ser concisa e objetiva. O primeiro parágrafo deve ser a continuação do 3º parágrafo da Introdução. Os próximos parágrafos devem explicar os resultados e respeitarem os objetivos iniciais dos autores. O parágrafo final deve incluir as conclusões dos autores.

Artigo Especial: Idêntico ao Artigo Original, mas a convite da editoria.

Artigo de Revisão: No total de até 5.000 palavras (incluindo as referências). Nº de autores: até 24. Resumo e Abstract: máximo de 250 palavras cada. Tabelas, ilustrações e fotos: Até 7. Referências: até 200

Título em Português e em Inglês (Título resumido: máximo de 50 caracteres). Um artigo de revisão deve conter uma análise sintética e crítica de uma área relevante e não apenas uma descrição cronológica da literatura. Deve ser elaborado por

pesquisador que tenha contribuições importantes para a área específica das ciências médicas e biológicas.

Artigo de Atualização: Critérios idênticos ao artigo de revisão

Relato de caso: No máximo de 1.800 palavras (incluindo as referências). Nº de autores: até 5. Resumo e Abstract: máximo de 250 palavras cada. Tabelas, ilustrações e fotos: Até 2. Referências: até 20. Título em Português e em Inglês. Além dos critérios gerais, deve ter pelo menos uma das seguintes características: - Ser de especial interesse da comunidade científica; - Um caso raro que é particularmente útil para demonstrar o mecanismo ou a dificuldade no diagnóstico; - Um novo método diagnóstico; - Um novo tratamento ou um tratamento modificado; - Um texto que demonstre achados relevantes, bem documentados e sem ambiguidade; - O texto deve ser dividido em sessões: Introdução, Relato do caso, Discussão.

Carta ao Editor: Máximo de 1.000 palavras (incluindo as referências). Nº de autores: até 4. Resumo ou Abstract: máximo de 250 palavras. Referências: máximo de 7. Título em Português e em Inglês (título resumido: máximo de 50 caracteres). O formato é livre, devendo, além dos critérios gerais, conter no máximo duas ilustrações (fotos e/ou tabelas, figuras).

Resumo de Tese: Título em Português e em Inglês. (título resumido: máximo de 50 caracteres). Máximo de 300 palavras para o resumo (incluindo as palavras-chave) e 300 para o abstract (incluindo as key words). Um autor e um orientador.

Seção de Imagens: Máximo de 100 palavras. Uma ou duas imagens no máximo, seguida de título (Português e Inglês), três autores no máximo, até três citações em referências bibliográficas. A Seção de Imagens não aceita resumo nem abstract.