

# RESULTADOS DO MESILATO DE IMATINIBE NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Luci R. dos Santos<sup>1</sup>, Fernanda B. Morrone<sup>2</sup>

luci\_farma@terra.com.br, fernanda.morrone@pucrs.br

## RESUMO

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal que surge da transformação neoplásica das células progenitoras pluripotentes, resultando em uma granulocitose progressiva. É um protótipo de câncer desencadeado por uma alteração cromossômica específica, a t(9:22) que origina o cromossomo Philadelphia (Ph). Esta translocação resulta na formação de um gene quimérico *BCR-ABL*, que possui alta atividade tirosinoquinase sendo responsável pela proliferação celular maligna na LMC. Um progresso dramático no tratamento da LMC foi conquistado com o surgimento do inibidor da tirosinoquinase Bcr/Abl, o mesilato de imatinibe. O imatinibe induz altas taxas de resposta citogenética e molecular com alto índice de sobrevida. Apesar destes avanços obtidos com a utilização do imatinibe, tem surgido resistência clínica depois da administração regular do fármaco, devido a múltiplas causas e, assim, células *BCR-ABL* positivas persistem na medula óssea e sangue periférico de alguns pacientes, levando, então, a um incentivo de esforços para o desenvolvimento da segunda geração de inibidores da tirosinoquinase. O presente artigo visa descrever os resultados do mesilato de imatinibe no tratamento da leucemia mielóide crônica, na forma de revisão bibliográfica.

**Palavras-chave:** Leucemia mielóide crônica. Mesilato de imatinibe. Oncogene *BCR-ABL*.

## ABSTRACT

Chronic myelogenous leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative disease which emerges from a neoplastic transformation of the pluripotent stem cells, resulting in a progressive granulocytosis. It is a prototype for cancer triggered by a specific chromosomal alteration, t(9:22), which originates the Philadelphia (Ph) chromosome. This translocation results in the formation of a *BCR/ABL* chimeric gene, expressing high tyrosine kinase activity being responsible for malignant cell proliferation in CML. Dramatic positive responses in CML patients have been achieved in the imatinib era. This medication induces high rates of cytogenetic and molecular response, yielding higher survival rates. Nonetheless, clinical resistance is being observed after regular administration of imatinib. Consequently, Bcr/Abl positive cells can be found in the bone marrow and peripheral blood of some patients. This situation has led to efforts to develop a second generation of tyrosine kinase inhibitors. This article aims to describe the results of imatinib mesylate in the treatment of CML. A comprehensive literature review was performed summarizing current evidence on this topic.

**KEY WORDS:** Chronic myelogenous leukemia, imatinib mesylate, *BCR-ABL*-induced oncogenesis.

---

<sup>1</sup> Graduanda, Faculdade de Farmácia, PUCRS

<sup>2</sup> Professora, Faculdade de Farmácia, PUCRS

## INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença hematológica clonal mieloproliferativa, caracterizada pela multiplicação excessiva das células pluripotentes da medula óssea, resultando em uma granulocitose progressiva<sup>1</sup>. Constitui 14% de todas as leucemias, com uma incidência anual de 1,6 casos por 100 mil indivíduos, sendo mais freqüente em adultos entre 40 e 60 anos de idade e afeta ambos os sexos, mas com predominância no sexo masculino<sup>2,3</sup>. Esta doença progride através de três fases: uma fase inicial crônica (FC) com duração de 3 – 5 anos, uma fase acelerada (FA) duradoura de 6 – 18 meses e a fase final chamada de crise blástica (CB) ou aguda da leucemia, com duração de 3 – 6 meses<sup>4</sup>.

A radiação ionizante em altas doses é o fator de risco mais associado ao surgimento da LMC, enquanto a participação de agentes químicos, biológicos e a predisposição genética, embora sugestivos, não parecem exercer muita influência no aparecimento da doença<sup>5</sup>.

A LMC é caracterizada por uma anormalidade cromossômica específica, a t(9:22)(q34;q11) que origina o cromossomo Philadelphia (Ph). Essa translocação resulta na formação de um gene quimérico *BCR/ABL*, que é a fusão de parte do oncogene *ABL*, mapeado no cromossomo 9q34, com o gene *BCR* mapeado no 22q11, que apresenta atividade tirosinoquinase elevada e, estimula o crescimento celular, induzindo a LMC<sup>1,4,6</sup>. Embora observado em outras leucemias e até mesmo em condições neoplásicas não hematológicas, o cromossomo Ph é reconhecido como marcador citogenético da LMC e sua detecção tem implicações no diagnóstico, prognóstico e na terapêutica da doença<sup>6,7</sup>.

O tratamento de primeira linha para pacientes com LMC recém-diagnosticada é constituído de opções terapêuticas padrão como, quimioterapia com hidróxiuréia, esquemas terapêuticos baseados em interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), citarabina em baixa dose, ou bussulfan,

transplante de medula óssea alogênico (TMO) e a infusão de linfócitos do doador (DLI). Na atualidade, o transplante de medula óssea alogênico é considerado o único tratamento curativo desta doença maligna, mas como a idade média do doente inicialmente acometido de LMC é de 50 anos, este fator, combinado com a ausência de doador histocompatível, a indicação de TMO é limitada a uma minoria de pacientes. Isto faz com que menos de 20% dos doentes de LMC sejam curados com esta modalidade terapêutica<sup>8</sup>. A DLI tem sido considerada como tratamento padrão para recidiva da LMC após transplante de medula óssea alogênico<sup>9</sup>.

Mais recentemente, foi desenvolvido e introduzido o mesilato de Imatinibe (STI-571), derivado da 2-fenil-amino-pirimidina, que revolucionou o tratamento da LMC. É um novo inibidor específico da tirosinoquinase Bcr/Abl, racionalmente projetado, que induz remissão hematológica e citogenética na LMC, tendo sido aprovado, após estudos de fases I, II e III. Ele se destina ao tratamento de pacientes com LMC em crise blástica, fase acelerada ou em fase crônica, resistentes ou altamente intolerantes ao interferon- $\alpha$ <sup>8,10</sup>.

Com os avanços terapêuticos que incluem o mesilato de imatinibe, o transplante de medula óssea e a infusão de linfócito do doador, a perspectiva de vida dos portadores de LMC tem aumentado significativamente e a doença pode não ser fatal.

O presente artigo visa descrever os resultados do mesilato de imatinibe no tratamento da leucemia mielóide crônica, na forma de revisão bibliográfica.

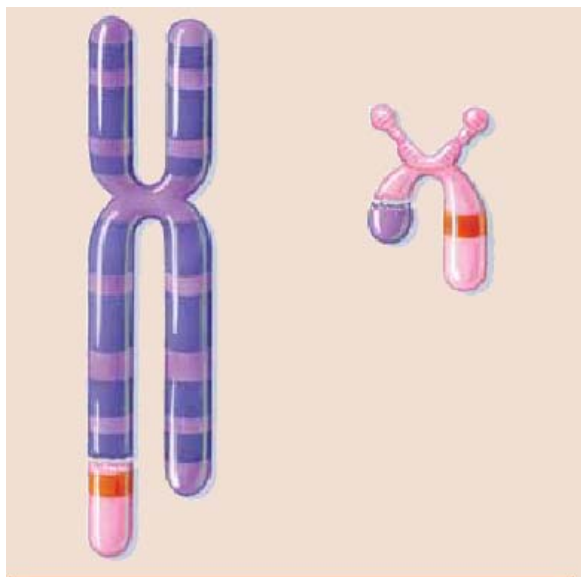
## 1 REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa trifásica, caracterizada por uma expansão clonal da célula tronco hematopoética neoplásica. Foi a primeira doença clonal maligna descrita como resultante de um processo de leucemogênese,

associado a uma anormalidade citogenética característica, o cromossomo Philadelphia (Ph)<sup>11,12</sup>.

O cromossomo Ph, presente em 95% dos casos de LMC, resulta de uma translocação entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, que promove o aparecimento de um cromossomo 22 encurtado (Ph) (Figura 1)<sup>13</sup>.

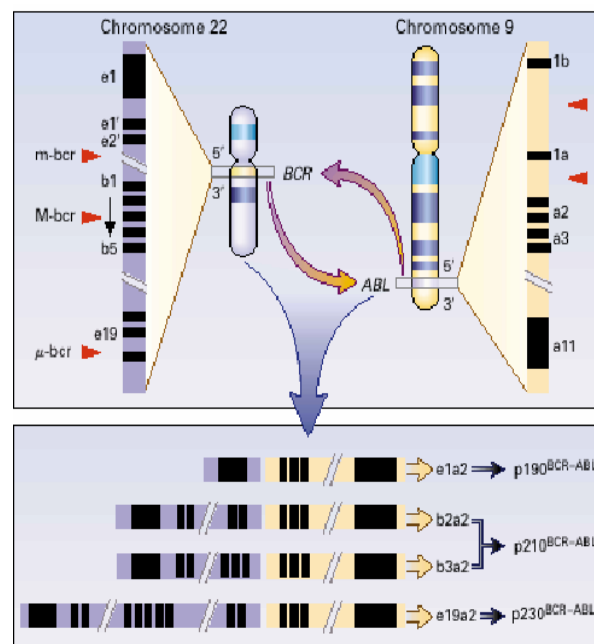


**Figura 1** - Cromossomo 9 (maior) e cromossomo Philadelphia (menor - 22 encurtado) translocação do braços longos dos cromossomo 9 e 22. Fonte: Ault, 2006<sup>11</sup>.

Esta translocação t(9;22)(q34;q11) justapõe o oncogene *ABL* (*Abelson Leukemia Virus*), mapeado no cromossomo 9q34, ao gene *BCR* (*Breakpoint Cluster Region*), mapeado no cromossomo 22q11, originando o gene híbrido *BCR/ABL*, o qual está presente em quase 100% nos casos de LMC. Em condições normais, o gene *BCR* codifica uma proteína com função relacionada à regulação do processo de sinalização e divisão celular, enquanto o gene *ABL* codifica uma proteína tirosinoquinase que participa da regulação do ciclo celular e da resposta a estresse genotóxico<sup>3,14,15,16</sup>.

Conforme o local da quebra da região *BCR*, o oncogene resultante pode codificar três proteínas *BCR-ABL* distintas: p190, p210 e p230. Dentre essas, a mais freqüente nos pacientes com LMC é a isoforma p210, enquanto a p230 está presente em indivíduos

portadores de leucemia neutrofílica crônica e a p190 em pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA)<sup>15</sup>. Os pontos de quebra no cromossomo 9 estão localizados no primeiro e no segundo íntrons do gene *ABL* (a2). No cromossomo 22, estes pontos estão localizados em três regiões: uma região principal (*major breakpoint cluster region* ou *Mbcr*), e duas secundárias - a *m-bcr* (*minor breakpoint cluster region*) e a *μbcr* (*micro breakpoint cluster region*). Os RNAs mensageiros gerados de forma mais comum (b2a2 e b3a2) produzem uma proteína de 210 kD, que apresenta atividade tirosinoquinase. O RNA mensageiro e1a2 ocorre na minoria dos pacientes com LMC e nos pacientes com LLA com cromossomo Ph+ e resulta em uma proteína de 190 kD (Figura 2)<sup>13</sup>.



**Figura 2** - Gene híbrido *BCR/ABL* e seus transcritos. Fonte: Vigorito et al, 2006<sup>13</sup>.

O oncogene híbrido quimérico resultante da fusão, o *BCR-ABL*, no cromossomo 22, promoverá a síntese de uma proteína com atividade tirosinoquinase elevada, responsável por esta proliferação e ao bloqueio na apoptose da célula progenitora hematopoética e, assim, pela patogênese da doença<sup>1,9</sup>.

O neogene *BCR-ABL* é o responsável pelo processo molecular que determina a transformação da célula progenitora

hematopoética normal em maligna. A célula leucêmica *BCR-ABL* apresenta uma mieloproliferação contínua, resultante provavelmente, de três mecanismos principais: alteração da adesão das células progenitoras às células estromais e à matriz extracelular, manutenção de um sinal mitogênico constante e resistência à apoptose celular<sup>3</sup>. A tirosinoquinase Bcr/Abl confere à célula leucêmica uma alta resistência à morte celular, independentemente do agente indutor deste processo<sup>17</sup>. A proteína Bcr/Abl fosforila vários substratos celulares, ativa múltiplas vias de transdução de sinal e causa um profundo efeito no crescimento e na diferenciação celular, levando a uma perda dos mecanismos regulatórios nas células que a expressam<sup>13</sup>. Contudo, estes mecanismos de resistência, que favorecem o crescimento e a vantagem proliferativa das células com o cromossomo Ph, em relação às células normais, não foram totalmente elucidados<sup>3</sup>.

A progressão clínica da LMC pode ser dividida em três fases: crônica (FC), acelerada (FA) e crise blástica (CB). No início da fase crônica, a doença aparentemente é "benigna". Alguns pacientes são assintomáticos, mas outros apresentam fadiga, fraqueza, dores de cabeça, irritabilidade, febre, suor noturno e perda de peso. O diagnóstico é realizado pelos achados clínicos, citogenéticos e hematológicos do sangue periférico e medula óssea<sup>10</sup>: aumento do número de leucócitos circulantes, que na maioria dos casos supera 25.000/mm<sup>3</sup>; hiperplasia da série granulocítica no mielograma e sangue periférico; diminuição da atividade da fosfatase alcalina e detecção do cromossomo Philadelphia e do neogene *BCR-ABL*. A partir da data do diagnóstico, a sobrevida média é de 5 anos<sup>6,18,19</sup>.

A fase acelerada surge após um período variável do diagnóstico, de poucos meses a vários anos e caracteriza-se pelo aumento de blastos na medula óssea e no sangue periférico, anemia e trombocitose. A leucocitose e a basofilia no sangue periférico são ainda maiores. Clinicamente, o paciente torna-se resistente ao tratamento empregado na fase crônica e pode apresentar progressão

da hepatoesplenomegalia<sup>20,21</sup>. Posteriormente, sem resposta ao tratamento, a doença evolui rapidamente para a fase blástica, definida hematologicamente pelo aumento de blastos leucêmicos (linfóides ou mielóides) no sangue periférico e/ou medula óssea (mais de 20%). Nesse estágio da doença, muitos pacientes evoluem para óbito entre três e seis meses, por serem refratários à maioria dos tratamentos<sup>22</sup>.

A progressão para a fase acelerada e blástica parece estar associada, principalmente, à instabilidade genômica, o que predispõe ao aparecimento de outras anormalidades moleculares<sup>20,21</sup>. Os mecanismos de progressão da doença e evolução citogenética para crise blástica permanecem desconhecidos. A instabilidade genética como consequência da translocação do Philadelphia pode ser responsável por aberrações cromossômicas adicionais ou a mutações vistas em crise blástica. Alternativamente, mecanismos responsáveis pela translocação dos cromossomos 9 e 22 também poderiam ativar as mudanças que conduzem para esta crise<sup>16</sup>.

## 1.2 TRATAMENTOS PARA LMC

O arsenal terapêutico para tratar a LMC está compreendido na escolha racional entre os tratamentos, que podem ser destacados: o transplante de medula óssea alogênica (TMO), infusão de linfócitos do doador (DLI), o uso de diferentes fármacos, tais como quimioterapia com hidroxiuréia, citarabina em baixa dose, bussulfan, interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) ou IFN- $\alpha$  associado à citarabina e, mais recentemente, o mesilato de imatinibe - Glivec®<sup>19</sup>.

O TMO visa à erradicação dos clones malignos dos pacientes e à restauração da sua hematopoiese normal por meio da infusão de células-tronco da medula óssea de um doador normal, HLA compatível. Nesse contexto, é extremamente importante que ocorra a reação do enxerto contra a leucemia (*graft-versus-leukemia effect* - GVL), ou seja, uma resposta imune das células imunocompetentes do doador contra as células leucêmicas do

receptor, sendo esta a única forma terapêutica curativa da LMC. Contudo, sua aplicação é limitada, ou seja, disponível a somente 15% dos pacientes recém-diagnosticados que foram considerados suficientemente jovens (geralmente de 50 anos ou menos). Isto porque o TMO só pode ser realizado entre indivíduos HLA compatíveis, e ainda por sua alta morbi-mortalidade de 20 a 30%. A probabilidade de sobrevida em longo prazo, quando o TMO é realizado na primeira fase crônica é de aproximadamente 60%<sup>3,19,23</sup>.

Outra terapia que visa à ocorrência do *graft-versus-leukemia effect* – GVL, em pacientes portadores de LMC, é a DLI. Esta é capaz de induzir à remissão hematológica e citogenética na maioria dos pacientes portadores de LMC que reicidivaram pós-TMO<sup>3</sup>.

Os demais tratamentos visam normalizar os mecanismos de regulação da proliferação celular, diminuindo a atividade citogenética e induzindo a apoptose da célula progenitora leucêmica<sup>19</sup>.

A hidroxiuréia é um agente citostático paliativo, que promove o controle da proliferação celular (tanto das células leucêmicas como das normais) pela inibição da síntese do DNA e que parece não apresentar efeito sobre a via extrínseca da apoptose celular (deflagrada por estímulos externos através da ativação de receptores específicos presentes na superfície celular, os chamados “receptores de morte celular”). Como todo quimioterápico, é capaz de induzir a apoptose celular por meio do estresse celular e da ativação da via intrínseca (intracelular - mitocondrial), retardando a progressão para crise blástica<sup>3,19</sup>.

O IFN- $\alpha$ , por sua vez, age por meio de dois mecanismos: o direto, promovendo a inibição da proliferação do clone leucêmico, e o indireto, potencializando a resposta imune anti-leucêmica dos pacientes. O IFN- $\alpha$  exerce um efeito imunomodulador e anti-proliferativo importante sobre as células mononucleares e precursoras (CD34<sup>+</sup>), restaurando o número de células da resposta imune circulante, promovendo a ativação de células efetoras (T CD8 e NK) e estimulando

as células efetoras (T CD8, T CD4 e NK) a secretarem citocinas de padrão Th1 (IL-2 e IFN- $\gamma$ ). Todavia, seu efeito não se restringe apenas à ativação celular; o IFN- $\alpha$  potencializa a apoptose das células CD34<sup>+</sup>, alcançando, assim, o controle das contagens sanguíneas periféricas (resposta hematológica) e, subseqüentemente, uma maior diminuição na proporção de células da medula que abrigam o cromossomo Ph para menos de 35% (resposta citogenética maior)<sup>3,19,23</sup>.

Regimes terapêuticos baseados em IFN- $\alpha$  eram considerados, até pouco tempo, como terapia padrão para pacientes recém-diagnosticados na fase crônica. O IFN- $\alpha$  era a única droga que tinha demonstrado consistentemente um prolongamento da sobrevida, quando comparado à quimioterapia convencional. O IFN- $\alpha$  isoladamente ou em associação com a citarabina, que também é um agente citostático capaz de potencializar a apoptose celular pela via intrínseca, é capaz de induzir remissão hematológica em mais de 80% dos pacientes, embora a remissão citogenética ocorra em apenas 25% dos casos. Estudos anteriores registraram uma melhor resposta citogenética em terapia combinada. O IFN- $\alpha$  prolonga a vida de pacientes em todas as idades, mas doses mais baixas foram necessárias em pacientes idosos. Além disso, o IFN- $\alpha$  não é efetivo quando empregado em pacientes nas fases acelerada e blástica<sup>3,16,23</sup>.

Apesar destes resultados, não há, no momento, nenhuma evidência de cura com a terapia de IFN- $\alpha$ . Uma doença residual mínima permanece quase que invariavelmente detectável por métodos de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). A grande maioria dos pacientes desenvolve finalmente resistência ao IFN- $\alpha$  e morre de sua doença<sup>23</sup>.

Existe uma clara necessidade médica por uma terapia efetiva para pacientes em fase crônica em que o IFN- $\alpha$  falhou ou que não o tolerem e, para pacientes com LMC, em fase acelerada ou crise blástica, para os quais, até o momento, não havia uma terapia efetiva disponível.

Atualmente, diversas estratégias estão sendo utilizadas para desenvolver tratamentos que atuem direta e exclusivamente sobre as células leucêmicas, tendo como alvo a molécula Bcr/Abl e, principalmente, a sua alta atividade tirosinoquinase, já que esta parece ser essencial para seus efeitos leucemogênicos<sup>19</sup>.

A identificação da proteína Bcr/Abl como responsável pela patogênese da doença (LMC) permitiu o estabelecimento de uma nova terapia revolucionária, que tem como alvo esta proteína, e que foi recentemente aprovada como terapia em humanos. Uma das drogas desenvolvidas com esse objetivo e que vem sendo utilizada com grande sucesso no tratamento de pacientes com LMC é o Glivec® (STI571 ou mesilato de imatinibe, Novartis Pharma AG, Switzerland)<sup>19</sup>.

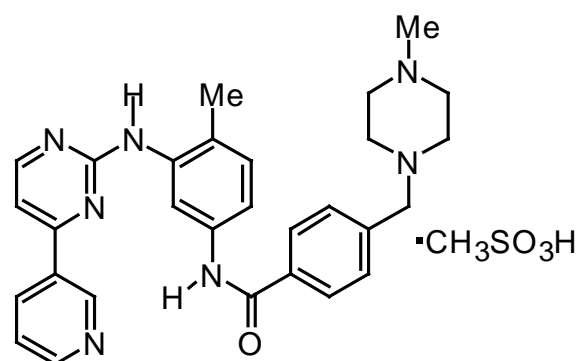
O Glivec® proporciona controle hematológico na maioria dos pacientes e um índice de resposta citogenética que parece mais elevado do que o obtido com qualquer outro regime de medicamento (incluindo a hidroxiuréia, bussulfan e, ainda mais importante, o INF- $\alpha$ ). Este fármaco é proposto para o tratamento de pacientes com LMC de fase crônica, em que a terapia anterior com INF- $\alpha$  falhou em fase acelerada ou na crise blástica mielóide<sup>23</sup>.

A elucidação molecular da patogênese da LMC levou ao desenvolvimento de um tratamento para a causa desta doença, como os inibidores da tirosinoquinase Bcr/Abl<sup>16</sup>.

### 1.3 MESILATO DE IMATINIBE – Mecanismo de ação

O mesilato de imatinibe (Glivec® , Novartis Pharmaceuticals Corporation East Hanover, NJ) tem revolucionado o tratamento da LMC, com acentuada melhora no prognóstico em todas as três fases – crônica, acelerada e blástica. Muitos pacientes com LMC recebem o imatinibe, que produz resposta citogenética completa em mais de 80% dos casos. Entretanto, 10% dos pacientes que inicialmente respondem ao imatinibe desenvolvem, posteriormente, resistência<sup>11</sup>.

De acordo com a Monografia Internacional do Produto, Glivec® é um derivado da 2-fenilaminopirimidina, sendo uma pequena molécula contra um número de proteínas com atividade tirosinoquinase, e entre as quais se incluem c-Kit, o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), Abl e Bcr/Abl. Sua fórmula molecular é C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>OCH<sub>4</sub>SO<sub>3</sub> e a fórmula estrutural está representada na Figura 3.

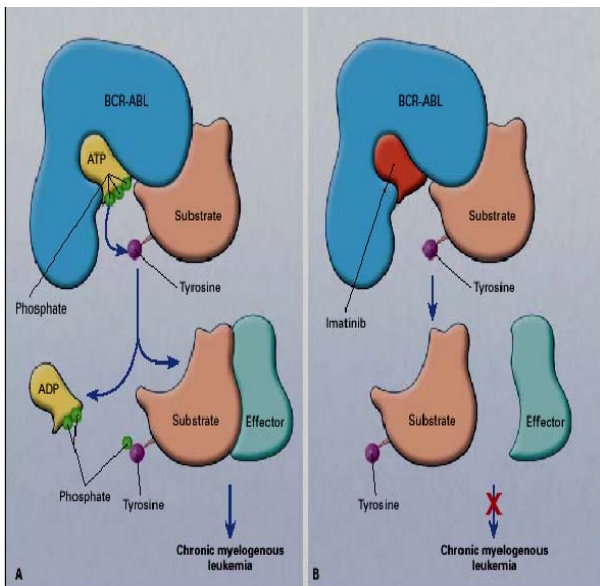


**Figura 3** - Fórmula estrutural do mesilato de imatinibe. Adaptado de Martin,2002<sup>4</sup>.

O STI571 ou mesilato de imatinibe é um inibidor da proteína tirosinoquinase, que inibe a tirosinoquinase Bcr/Abl. O composto inibe a proliferação e induz apoptose em linhagens de células *BCR-ABL*-positivas, bem como em células leucêmicas de LMC, positivas para o cromossomo Philadelphia. Em ensaios de formação de colônia, onde são empregadas amostras de medula óssea e de sangue periférico *ex vivo*, o imatinibe mostra inibição de colônias *BCR-ABL*-positivas de pacientes com LMC. *In vivo*, o imatinibe inibe o crescimento tumoral de células mielóides de murinos transfectadas com *BCR-ABL*, como também de linhagens de células leucêmicas *BCR-ABL*-positivas, derivadas de pacientes com LMC em crise blástica.

O imatinibe é também um inibidor dos receptores tirosinoquinase para PDGF e do fator de *Stem Cell* (SCF) e inibe os eventos celulares mediados pelo PDGF e SCF. *In vitro*, o imatinibe inibe a proliferação e induz a apoptose em células de tumores estromais gastrointestinais (GIST), que apresentam uma

mutação que leva à ativação do gene c-Kit. Imatinibe é um antagonista competitivo para o sítio de ligação do ATP, bloqueando, desta forma, a capacidade do c-Kit de transferir grupos fosfato do ATP para os resíduos de tirosina das proteínas, interrompendo o sinal de transdução mediado por c-Kit. Na LMC, o processo é semelhante, inibindo competitivamente a ligação do ATP com o domínio tirosinoquinase de Abl, impedindo a sua ação de fosforilação dos substratos, bloqueando, assim, a atividade da Bcr/Abl e induzindo a morte da célula leucêmica. Acredita-se que a ligação do imatinibe ao receptor do PDGF ocorra de maneira semelhante, conforme Figura 4<sup>4,13,19</sup>.



**Figura 5** - Mecanismo de ação do mesilato de imatinibe. Fonte: Vigorito et al, 2006<sup>13</sup>.

#### 1.4 FARMACOCINÉTICA

De acordo com um estudo de fase II, o imatinibe foi administrado por via oral uma vez ao dia, com uma refeição e com 300 ml de H<sub>2</sub>O para diminuir irritação gástrica. Inicialmente, todos os pacientes receberam uma dose de 400 mg/dia. No início do estudo, no entanto, a dose do imatinibe foi aumentada para 600 mg/dia em LMC – FA e LMC – CB. Pacientes com doença resistente ou progressiva que receberam uma dose de 400 ou 600 mg/dia, podem receber doses de 600

ou 800 mg/dia (administrada 400 mg duas vezes ao dia)<sup>4</sup>.

Segundo a Monografia Internacional do Produto, após a administração oral em voluntários normais, o imatinibe foi bem absorvido (biodisponibilidade absoluta de 98%), com um pico de concentração plasmática atingido entre 2 e 4 horas.

Em concentrações clinicamente relevantes, a ligação às proteínas plasmáticas foi aproximadamente 95% com base em experimentos *in vitro*, principalmente, à albumina e à alfa-ácido-glicoproteína, com uma pequena ligação às lipoproteínas<sup>4</sup>.

O imatinibe é um inibidor competitivo do citocromo P-450, sendo metabolizado principalmente pelo fígado. A CYP3A4 é a principal enzima responsável pela biotransformação do imatinibe e o principal metabólito circulante em humanos é o derivado piperazínico N-desmetilado (CGP74588), o qual apresenta *in vitro* uma potência similar ao do composto original, mas a área sob a curva (AUC) das concentrações plasmáticas para este metabólito foi de somente 16% da AUC do imatinibe. A AUC é proporcional a dose diária recomendada ao intervalo de 400 mg e 600 mg de imatinibe. Aproximadamente 81% da dose é eliminada pelas fezes (68% da dose) e pela urina (13% da dose), em um período de sete dias, em sua maior parte, na forma de metabólitos. Após a administração oral de imatinibe em voluntários saudáveis, o t<sub>1/2</sub> foi de aproximadamente 18 h e do CGP74588 foi de 40 h, sugerindo que uma única dose diária é adequada<sup>4,23</sup>.

Alguns fármacos comumente utilizados podem interagir com o imatinibe, incluindo o acetaminofeno, varfarina, eritromicina e fenitoína. Com base na análise da farmacocinética em populações, houve um pequeno efeito da idade sobre o volume de distribuição (aumento de 12% em pacientes com idade > 65 anos). É improvável que esta mudança seja clinicamente significativa. O efeito do peso corporal na depuração do imatinibe é tal que, para um paciente pesando 50 kg, espera-se que a depuração média seja de 8,5 L/h, enquanto que para um paciente

pesando 100 kg a depuração irá aumentar para 11,8 L/h. Estas alterações não são consideradas suficientes para justificar um ajuste da dose com base no peso corporal. Não há diferenças entre homens e mulheres com relação à farmacocinética de imatinibe<sup>4,11,23</sup>.

### 1.5 EFEITOS ADVERSOS

Geralmente, o imatinibe é bem tolerado. A maioria dos pacientes que utilizaram o fármaco apresentou efeitos adversos, mas estes foram normalmente de gravidade leve a moderada. Com maior frequência foram relatados náuseas, vômitos, diarreia, câimbras musculares, dor muscular esquelética, hemorragia, erupções cutâneas e retenção de fluidos. Recentemente, foi relatada uma associação do imatinibe com cardiotoxicidade e insuficiência cardíaca congestiva<sup>10</sup>. De acordo com estudo realizado com 1276 pacientes, foi concluído que esta associação é muito pouco frequente em doentes que receberam imatinibe, os quais apresentaram taxas semelhantes às esperadas na população em geral<sup>4,24</sup>.

Conforme Tabela 1, as reações adversas foram mais comuns em pacientes com doença avançada (LMC – CB > LMC – FA > LMC – FC), mas não está claro se é o estado da doença ou a dose do imatinibe, o fator responsável pelas diferenças observadas. Isto porque, muitos pacientes em LMC – CB e LMC – FA receberam imatinibe 600 mg/dia, enquanto pacientes LMC – FC, geralmente receberam 400 mg/dia. Pelo menos um grave efeito adverso (edema periorbitário), foi relatado em 36% dos pacientes, embora os investigadores tenham atribuído esses eventos ao imatinibe em apenas 10% dos pacientes. Em um estudo na LMC – FC, onde a dose foi menor (400 mg/dia) e doença menos avançada, a taxa de reações adversas mostrou-se menor (18%)<sup>4</sup>.

**Tabela 1** - Toxicidade não-hematológica com mesilato de imatinibe, nas três fases da LMC, eventos relatados nos estudos de fase II.

TOXICIDADE	FC (%)	FA (%)	CB (%)	TOTAL(%)
Edema periorbitário	10 (36)	28 (51)	8 (53)	46 (47)
Edema dos membros inferiores	9 (32)	15 (27)	8 (53)	32 (33)
Ganho de peso	9 (34)	7 (13)	0 (0)	16 (16)
Mialgia	6 (21)	8 (15)	1 (7)	15 (15)
Náusea	3 (11)	8 (15)	3 (20)	14 (14)
Rash cutâneo	2 (7)	8 (15)	0 (0)	10 (10)
Diarreia	2 (7)	3 (5)	4 (27)	9 (9)
Câimbras	6 (21)	3 (5)	0 (0)	9 (9)
Cefaléia	3 (11)	3 (5)	0 (0)	6 (6)
Alterações hepáticas	2 (7)	2 (4)	1 (7)	5 (5)
Turvação visual	1 (4)	3 (5)	0 (0)	4 (4)
Artralgia	3 (11)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
Trombose venosa	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Úlceras orais	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (1)

**SIGLAS:** FC = fase crônica; FA = fase acelerada; CB = crise blástica. Adaptado de Funke et al, 2005<sup>31</sup>.

De acordo com estudos de fase III – *International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS)*, a toxicidade hematológica (neutropenia, trombocitopenia e anemia) é o mais frequente dos acontecimentos adversos (16,7%), seguida pelo aumento das enzimas hepáticas (5,3%) e edema periférico (4,5%). Em 16 pacientes, a hiperfosfatúria, associada com baixa concentração de fosfato sérico e consecutivas mudanças no metabolismo ósseo ou mineral foram atribuídas ao imatinibe<sup>10,16</sup>. Pouca informação sobre a possibilidade de teratogenicidade com imatinibe em seres



humanos está disponível, mas a partir de uma análise preliminar, recomenda-se o uso de contraceptivos durante o tratamento com imatinibe<sup>16</sup>.

## 1.6 RESULTADOS OBTIDOS NO TRATAMENTO DA LMC COM MESILATO DE IMATINIBE

O mesilato de imatinibe tem revolucionado a forma como é conduzido o tratamento da LMC, pois possui um alto nível de atividade terapêutica e baixa toxicidade<sup>25</sup>.

Em ensaio de fase II, o imatinibe foi investigado em todas as etapas da doença. Com diagnóstico confirmado de LMC em crise blástica (n=229), a taxa de resposta citogenética é de 6 e 18% em pacientes tratados com imatinibe 400 ou 600 mg/dia, respectivamente. Em fase acelerada (n=235), pacientes tratados com imatinibe 400 ou 600 mg/dia, a resposta hematológica obtida foi de

65% dos pacientes tratados com 400 mg/dia e de 71% de pacientes tratados com 600 mg/dia de imatinibe. E, em fase crônica tardia (n=454), nos pacientes tratados com imatinibe após falha ou intolerância ao INF- $\alpha$ , a taxa de resposta hematológica completa foi de 95%, a resposta citogenética completa em 5 anos foi de 57%. As taxas de sobrevida de pacientes com LMC tratados com imatinibe neste ensaio, estão expostas na Tabela 2<sup>15</sup>.

**Tabela 2** - Taxas de sobrevida de pacientes com LMC tratados com imatinibe

FASE DA DOENÇA	DOSE DIÁRIA IMATINIBE (mg)	TAXA DE SOBREVIDA (em anos)
Crônica, recém diagnosticada	400	89% (5)
Crônica, anteriormente tratada	400	86% (4) e 79% (5)
Fase acelerada	400 vs 600	44% (3) vs 66% (3)
Crise blástica	400 - 600	17% (2); 14 - 17% (2 - 3)

Adaptado de Kantarjian et al, 2007<sup>15</sup>.

A eficácia do imatinibe foi demonstrada, também, no ensaio da fase III - IRIS, em que o imatinibe dado numa dose de 400 mg/dia foi comparado com a combinação de IFN- $\alpha$  e citarabina em pacientes recentemente diagnosticados com LMC - FC (n=1106). Após um acompanhamento na média de 19 meses, o imatinibe foi significativamente melhor do que o tratamento baseado no IFN- $\alpha$ , conforme demonstrado por taxas de resposta hematológica completa (95% vs 56%) e resposta citogenética maior (< 35% de Ph+ células em metáfase) (85% vs 22%). Superiores taxas de resposta molecular maior e sobrevida livre de progressão também foram encontradas com imatinibe (98% em quatro

anos) como foi mostrado durante o Congresso da Associação Americana de Hematologia (ASH *meeting*)<sup>10</sup>. Foram observadas melhores respostas após 5 anos de seguimento com pacientes em terapia de primeira linha com imatinibe no experimento de fase III IRIS, conforme Tabela 3.

O sucesso da resposta citogenética completa ou resposta molecular tem sido associada com o prolongamento da sobrevida na LMC com IFN- $\alpha$ , mas com a maioria dos pacientes foi obtida melhor resposta citogenética com imatinibe. O objetivo desta terapia foi mudado para alcançar melhores respostas moleculares, que é medido pela redução ou eliminação dos transcritos *BCR-ABL*<sup>15</sup>.

**Tabela 3** - Melhores respostas em 5 anos de terapia com imatinibe no ensaio de fase III - IRIS

PARÂMETROS	% DE PACIENTES
Resposta hematológica completa	97
Resposta citogenética maior	89
Resposta citogenética completa	82
Sobrevida total	89
Sobrevida excluindo mortes não - LMC	95
Sobrevida sem fase acelerada ou blástica	93
Sobrevida livre de eventos	83

Adaptado de Jabbour et al, 2007 <sup>10</sup>.

A Tabela 4 mostra alguns resultados de pesquisas atuais relacionadas ao tratamento da

LMC, nas 3 fases da doença, com mesilato de imatinibe nas doses habituais.

**Tabela 4** - Resultados de pesquisas atuais relacionados ao tratamento da LMC com mesilato de imatinibe

ESTUDOS	Nº DE PACIENTES/TEMPO	RESULTADOS (RESPOSTA HEMATOLÓGICA E CITOGENÉTICA)
Cañizares et al, 2004 <sup>32</sup>	32 pacientes/17 meses	<u>FC</u> : RHC: 100% e RCM: 38,5%
	13 pacientes – FC	<u>FA</u> : RHC: 31% e RCM: 7,7%
	13 pacientes – FA	<u>CB</u> : RHC: 33% e RCM: 0%
	6 pacientes – CB	
Melo et al, 2004 <sup>33</sup>	110 pacientes/33 meses	<u>FC</u> : RHC: 95,9% e RCM: 69,4% <u>FA</u> : RHC: 93,2% e RCM: 36,4% <u>CB</u> : apenas 2 vivos
Funke et al, 2005 <sup>31</sup>	98 pacientes/28 meses	<u>FC</u> : RHC: 86% e RCC: 61%
	28 pacientes – FC	<u>FA</u> : RHC: 47% e RCC: 24%
	55 pacientes – FA	<u>CB</u> : RHC: 13% e RCC: 0%
	15 pacientes – CB	<u>Sobrevida global</u> : 64% todos pacientes; 96% na FC; 36% na FA e todos faleceram na CB.
Todaro et al, 2006 <sup>34</sup>	66 pacientes/48 meses 28 pacientes – FC 23 pacientes – FA 15 pacientes – CB	Alta taxa de sobrevida na LMC; RHC e RCC >65% na fase acelerada
Vendrame, 2006 <sup>1</sup>	66 pacientes	RCC: 28,6% não se referiu a fase
Vigorito et al, 2006 <sup>13</sup>	703 pacientes/84 meses	<u>FC</u> : RHC: 96% e RCC: 60%
	419 pacientes – FC	<u>FA</u> : RHC: 92% e RCC: 25%
	186 pacientes – FA	<u>CB</u> : RHC: 66% e RCC: 8%
	98 pacientes – CB	

**SIGLAS**: FC: fase crônica; FA: fase acelerada; CB: crise blástica; RHC: resposta hematológica completa; RCC: resposta citogenética completa; RCM: resposta citogenética maior.

## 1.7 RESISTÊNCIA AO MESILATO DE IMATINIBE

Apesar dos avanços obtidos com a utilização do imatinibe no tratamento dos pacientes com LMC, a resistência clínica depois da administração regular do fármaco obedece a múltiplas causas e, assim, células *BCR-ABL* positivas persistem na medula óssea e sangue periférico de alguns pacientes<sup>26</sup>.

Nos estudos realizados para determinar os mecanismos que originam esta resistência, pôde-se demonstrar que é mais freqüente a amplificação e superexpressão do gene *BCR-ABL*<sup>26</sup>. Vários outros mecanismos de resistência das células leucêmicas a esse tratamento já foram descritos. As principais causas desta são: presença de mutações no sítio catalítico de *BCR-ABL*, duplicação do cromossomo Philadelphia e incapacidade de manter concentrações apropriadas do fármaco no interior da célula, seja por metabolização excessiva ou por redução na captação do composto, devido à superexpressão da glicoproteína P (Pgp) (produto do gene de resistência a multidroga - GRM). Esta superexpressão pode contribuir para um fenótipo resistente, pois o imatinibe é um substrato da Pgp e altos níveis prevalentes desta glicoproteína, poderiam aumentar o efluxo do fármaco, e, assim, tornar células constitutivamente resistentes ao imatinibe, como foi visto em linhagens celulares e nas células de pacientes em crise blástica na LMC. Porém, este princípio não está totalmente confirmado<sup>19,26,27</sup>.

Segundo Goldman (2007), os mecanismos subjacentes de resistência ao imatinibe podem ser diferentes, dependendo se a resistência é primária ou secundária. Resistência secundária pode ser subclassificada, conforme se a atividade tirosinoquinase da oncoproteína Bcr/Abl é ou não restabelecida.

Uma proporção muito pequena de pacientes recém-diagnosticados em fase crônica não alcança uma completa resposta hematológica e outros não conseguem respostas citogenéticas duradouras quando tratados com imatinibe, mesmo após um aumento da dose

de 400 mg/dia para 600 ou 800 mg/dia. Isto pode estar relacionado aos mecanismos indefinidos que determinam a heterogeneidade intrínseca da LMC ou com as variações individuais na farmacocinética, surgindo, então, a resistência primária<sup>27</sup>.

A resistência secundária ou adquirida é um pouco melhor compreendida, pois uma minoria dos pacientes que iniciam tratamento com imatinibe em fase crônica responde, alcançando maior resposta citogenética e/ou importante resposta molecular e, em seguida, cessam sua resposta. Isto ocorre devido aos diversos mecanismos já expostos e por causa da ocorrência de mutações no oncogene *BCR-ABL*. Essa seqüência de eventos e as mutações são mais comumente encontradas em pacientes que iniciam o tratamento em fase avançada da LMC do que na fase crônica<sup>27,28</sup>.

A maioria dos pacientes sofre novas mutações em uma parte da proteína Bcr/Abl, chamada domínio quinase. Este é o domínio que normalmente liga o imatinibe e, quando ocorre uma mutação, impede a ligação do imatinibe. Portanto, as células que sofrem essa mutação podem continuar a proliferar caracterizando resistência<sup>29</sup>.

A primeira dessas mutações identificadas foi a substituição de um nucleotídeo (mutação pontual), resultando na substituição do aminoácido treonina por uma isoleucina na posição 315 da porção Abl da proteína Bcr/Abl, (mutação T315I). Posteriormente, outras mutações foram relatadas nos códons das posições 253, 255, 317 e 396, cada um dos quais resultando em troca do aminoácido codificado<sup>28</sup>. Aproximadamente 50 dessas mutações já foram identificadas, com importância clínica de graus variados. A mais importante ainda parece ser a T315I, porque este subclone mutante é uniformemente resistente ao tratamento com o imatinibe e com a segunda geração de inibidores tirosinoquinase<sup>27,28</sup>.

Sumariamente, a resistência ao imatinibe pode ser primária ou secundária, como avaliado pelos critérios hematológicos, citogenéticos e/ou moleculares. Assim,

pacientes que não respondem ao tratamento com o imatinibe, devem ser examinados, principalmente, para a presença de mutações no domínio quinase, especialmente a T315I. Um achado quase universal nos casos de resistência é a reativação do sistema de transdução do sinal Bcr/Abl. Isto explica que as células continuam dependentes dos sinais específicos para o desenvolvimento da transformação maligna, e, portanto, a proteína híbrida Bcr/Abl continua sendo o melhor alvo terapêutico<sup>26</sup>.

Embora o imatinibe seja, notavelmente, um tratamento efetivo para a LMC na fase crônica e geralmente não ocorrer resistência, pacientes em crise blástica apresentam comumente mutações no gene *BCR-ABL*, em particular a mutação T315I. Isto levou a um esforço no sentido do desenvolvimento da segunda geração de inibidores da tirosinoquinase Bcr/Abl, que podem bloquear as atividades das formas mutantes do *BCR-ABL* resistentes ao imatinibe<sup>30,35</sup>.

### 1.8 NOVOS FÁRMACOS INIBIDORES DA TIROSINOQUINASE

O desenvolvimento de estratégias para o tratamento de pacientes resistentes e/ou intolerantes ao imatinibe constitui um desafio na LMC. A terapêutica com inibidores da tirosinoquinase de segunda geração como o nilotinibe e dasatinibe, tem produzido elevadas taxas de resposta hematológica e citogenética<sup>36</sup>.

Em experimentos clínicos, o dasatinibe, um inibidor c-Src e c-Abl, tem sido referido como um duplo inibidor, foi eficaz em LMC e apresentou mecanismos contra muitas mutações do gene *BCR-ABL* imatinibe-resistente, mas não contra Thr315Ile (T315I). Em junho de 2006, dasatinibe (também conhecido como Sprycel®) foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de pacientes com LMC, que se mostraram resistentes ou intolerantes à terapêutica prévia<sup>30</sup>.

O nilotinibe (também conhecido como Tassigna®) é um novo inibidor da tirosinoquinase, desenhado para ter alta

seletividade e potência contra a quinase Abl. É derivado do imatinibe e é ativo contra a maioria das mutações do imatinibe-resistente, mas, também, não contra o mutante *BCR/ABL* T315I. Tem apresentado resultados promissores em ensaios clínicos para LMC e se espera que seja aprovado em breve<sup>27,30</sup>.

Tanto o dasatinibe como o nilotinibe, já em ensaios clínicos de fase II, parecem ser igualmente ativos em pacientes que não responderam à terapia com o imatinibe, mas não são recomendados nos casos em que há a presença do clone mutante T315I<sup>27</sup>.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fundamentalmente, a sinalização do oncogene *BCR-ABL* tem uma função causal na LMC com cromossomo Ph+, sendo comprovado por evidência clínica, que a inibição deste gene é a terapia mais eficaz para esta neoplasia.

Um progresso revolucionário no tratamento da LMC foi conquistado com o surgimento do inibidor da tirosinoquinase Bcr/Abl, o mesilato de imatinibe. Quando comparado com os regimes baseados em IFN- $\alpha$  e hidroxiuréia, o imatinibe apresenta um alto nível de eficácia, associado com um número menor de reações adversas e baixa toxicidade. Comprovadamente, o imatinibe induz altas taxas de resposta hematológica, citogenética e molecular, com um índice elevado de sobrevida total. A introdução deste fármaco como tratamento da LMC tem sido efetivo para muitos pacientes, mas o sucesso desta terapia tem sido prejudicado pelo surgimento da resistência e pela possível não destruição deste clone maligno.

A compreensão da fisiopatologia da LMC e dos mecanismos de resistência permitiu o desenvolvimento recente de novas estratégias alvo para o tratamento de tumores resistentes ao imatinibe, incluindo a segunda geração de inibidores da tirosinoquinase Bcr/Abl.

## REFERÊNCIAS

- 1 Vendrame-Goloni CB. Alterações cromossômicas e frequência do rearranjo gênico BCR/ABL ao diagnóstico, tratamento com mesilato de imatinibe e após transplante de medula óssea em leucemia mielóide crônica. *Rev Bras de Hematol Hemoter.* 2006;28(1):79-80.
- 2 Chopra R, Pu QQ, Elefanty AG. Biology of BCR-ABL. *Blood.* 1999; 13:211-29.
- 3 Bergantini APF, Castro FA, Souza AM, Feet-Conte AC. Leucemia Mielóide Crônica e o Sistema Fas-FasL. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2005; 27(2):120-25.
- 4 Martin HC, Grant W, John RJ et al. Approval Summary for Imatinib Mesylate Capsules in the Treatment of Chronic Myelogenous Leukemia. *Clin Cancer Res.* 2002 may; 8: 935-42.
- 5 Lee SJ. Chronic myelogenous Leukaemia. *Br J Haematol.* 2000;111(4):993-1009.
- 6 Melo JV, Hughes TP, Apperley JF. Chronic Myeloid Leukemia. *Hematology.* 2003;132-52.
- 7 Kabarowski JHS, Witte ON. Consequences of BCR-ABL expression within the hematopoietic stem cell in chronic myeloid leukemia. *Stem Cells.* 2000; 18:399-408.
- 8 Dobbin JM, Gadelha MIP. Mesilato de Imatinib para o tratamento da Leucemia Mielóide Crônica. *Rev Bras Cancerol.* 2002;48(3):429-38.
- 9 Pallotta R, Lima DF, Cal F, Almeida M, Conchon M. Tratamento da Recidiva da Leucemia Mielóide Crônica após Transplante de Medula Óssea Alogênico utilizando Mesilato de Imatinib: relato de três casos. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2006;28(2):157-60.
- 10 Jabbour E, Cortes JE, Giles FJ, O'Brien S, Kantarjian HM. Current and Emerging Treatment Options in Chronic Myeloid Leukemia. *Cancer.* 2007; 109(11):2171-81.
- 11 Ault P. Overview of Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors for Patients With Imatinib-Resistant Chronic Myelogenous Leukemia. *Clin J Oncol Nurs.*2006;11(1):125-29.
- 12 Scerni ACC. Monitoramento com PCR quantitativo para BCR-ABL de pacientes portadores de leucemia mielóide crônica em tratamento com mesilato de imatinib [dissertação]. Belém (PA): Universidade Federal do Pará; 2006.
- 13 Vigorito A, Chiatone C, Souza CA et al. Análise do tratamento atual da leucemia mielóide crônica no Brasil: um estudo de 703 pacientes tratados com mesilato de imatinib em diversas instituições do País. In: 1º Prêmio Saúde Oncologia da América Latina; 2006 abr/mai; São Paulo.
- 14 Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2005; 5(3): 172-83.
- 15 Kantarjian HM, Giles F, Quintas-Cardama A, Cortes J. Important therapeutic targets in chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res.* 2007;13(4):1089-97.
- 16 Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet.* 2007 jul 28;370:342-50.
- 17 Ravandi F, Kantarjian HM, Talpaz M et al. Expression of apoptosis proteins in chronic myelogenous leukemia: associations and significance. *Cancer.* 2001; 91(11):1964-72.
- 18 Sawyers C. Targeted cancer therapy. *Nature.* 2004; 432(7015):294-97.

- 19 Kuramoto ACK, Silva AEBB, Ulbrich A et al. Desenvolvimento de abordagens moleculares para o estudo da transformação maligna por BCR-ABL: da genômica a novos quimioterápicos. In: 1º Prêmio Saúde Oncologia da América Latina; 2006 abr/mai; São Paulo.
- 20 Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian, H. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med.* 1999; 131(3):207-19.
- 21 Sawyers CL. Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 1999; 340(17):1330-40.
- 22 Talpaz M, Silver RT. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia : results of a phase 2 study. *Blood.* 2002; 99(6):1928-37.
- 23 Novartis Pharmaceuticals. Novartis Oncologia. Relatório de Experimentação Terapêutica. Dossiê Técnico – Imatinib. São Paulo; 2001.
- 24 Atallah E, Durand JB, Kantarjian H et al. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood First Edition Paper*, prepublished online April 20, 2007.
- 25 Mauro MJ. Defining and managing imatinib resistance. *Hematology.* 2006; 219-25.
- 26 Morán VP, Ramírez PH, Fagundo JCJ, Llanes, OA. Imatinib en leucemia meiloide crónica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2005;21(3).
- 27 Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinb era. *Blood.* 2007;110(8):2828-37.
- 28 O’Hare T, Eide CA, Deininger MWN. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance and the road to a cure of chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2007; 110(7):2242–49.
- 29 Shah N. Reunião Anual da ASCO. Tele conferência – Últimas novidades sobre LMC. Uma atualização da Associação Americana de Oncologia Clínica. 2007 jun 28.
- 30 Hunter T. Treatment for chronic myelogenous leukemia: the long road to imatinib. *J Clin Invest.* 2007;117(8):2036-43.
- 31 Funke VAM, Medeiro CR, Lima DH, et al. Therapy of chronic myeloid leukemia with imatinib mesylate in Brazil: 98 cases. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2005;27(3):159-65.
- 32 Cañizares CPJ. Investigación sobre el imatinib nuevo agente terapéutico para el tratamiento de la leucemia mielóide crónica. *Revista Médica Cambios.* 2004;3:64-67.
- 33 Mello MCR. Avaliação da resposta clínica e citogenética em portadores de leucemia mielóide crônica, tratados com inibidor da tirosina quinase (imatinib) [tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2004.
- 34 Todaro J, Ferreira E, Hamerschlak N, et al. Imatinib melhora a taxa de sobrevida de pacientes com LMC na fase acelerada: acompanhamento de 48 meses. *Einstein.* 2006;4(1):16-21.
- 35 Cármino AS, Pagnano K. Os desafios no tratamento da leucemia mielóide crônica na era do mesilato de imatinib. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2004;26(4):282-84.
- 36 Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, et al. Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. *Blood.* 2007;109(2):497-9.