



**BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

**JULYANA OLIVEIRA QUEIROZ**

**USO DO MESILATO DE IMATINIBE NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA  
MIELÓIDE CRÔNICA E SUAS POSSÍVEIS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS**

**Conceição do Coité – BA**

**2023**

**JULYANA OLIVEIRA QUEIROZ**

**USO DO MESILATO DE IMATINIBE NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA  
MIELÓIDE CRÔNICA E SUAS POSSÍVEIS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS**

Artigo científico apresentado à disciplina de TCC II, como Trabalho de Conclusão de Curso para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

**Orientador:** Prof. Me. Felicson Leonardo Oliveira Lima

**Conceição do Coité – BA**

**2023**

Ficha Catalográfica elaborada por:  
Carmen Lúcia Santiago de Queiroz – Bibliotecária  
CRB: 5/001222

Q32 Queiroz, Julyana Oliveira  
    Uso do mesilato de imatinibe no tratamento da leucemia  
    mielóide crônica e suas possíveis alterações hematológicas  
    /Julyana Oliveira Queiroz. – Conceição do Coité:FARESI,2023.  
    19f.;il.color.

    Orientador: Prof. Me. Felicson Leonardo Oliveira Lima.  
    Artigo científico (bacharel) em Biomedicina. – Faculdade  
    da Região Sisaleira (FARESI). Conceição do Coité, 2023.

    1 Leucemia Mieloide Crônica. 2 Mesilato de Imatinibe. 3  
    Hemograma. I Faculdade da Região Sisaleira – FARESI.II Lima,  
    Felicson Leonardo Oliveira III Título.

CDD:610

**JULYANA OLIVEIRA QUEIROZ**

**USO DO MESILATO DE IMATINIBE NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA  
MIELÓIDE CRÔNICA E SUAS POSSÍVEIS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS**

Artigo científico apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, pela Faculdade da Região Sisaleira.

Aprovado em 1 de dezembro de 2023.

**Banca Examinadora:**

Ana Paula de Araujo Oliveira / [anp.biomedica@gmail.com](mailto:anp.biomedica@gmail.com)

Felicson Leonardo Oliveira Lima / [felicson.leonardo@faresi.edu.br](mailto:felicson.leonardo@faresi.edu.br)

Franklin Emmanuel Brizolara Pereira Filho / [franklin.pereira@faresi.edu.br](mailto:franklin.pereira@faresi.edu.br)

Rafael Reis Bacelar Antón / [rafael.anton@faresi.edu.br](mailto:rafael.anton@faresi.edu.br)



Rafael Reis Bacelar Antón  
Presidente da banca examinadora  
Coordenação de TCC – FARESI

Conceição do Coité – BA  
2023

## **USO DO MESILATO DE IMATINIBE NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA E SUAS POSSÍVEIS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS**

Julyana Oliveira Queiroz<sup>1</sup>

Felicson Leonardo Oliveira Lima<sup>2</sup>

**RESUMO:** A leucemia é uma alteração genética que atinge as células e tornam às cancerígenas. A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é caracterizada por leucocitose com desvio a esquerda, esplenomegalia, hepatomegalia e presença do cromossomo de Philadelphia (Ph), que é o resultado da translocação entre os cromossomos 9 e 22. O artigo teve como objetivo descrever o uso do Mesilato de imatinibe no tratamento da LMC e as alterações hematológicas causadas com sua utilização. Para a confecção deste presente estudo foi realizado uma pesquisa nas bases de dados Pubmed, Scielo e BVS dentro de recorte temporal de 10 anos, sendo usados artigos em português, espanhol e inglês e livros em língua portuguesa entre os anos de 2013 e 2023, após a busca e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram obtidos 21 artigos, os quais compõem a configuração final deste trabalho. Para tratamento da leucemia mieloide crônica utiliza-se o mesilato de imatinibe (MI) que é um inibidor de tirosina quinase, entretanto o mesmo tem mostrado alterações a nível hematológico como neutropenia, trombocitopenia e alguns casos de anemia. Mediante os artigos utilizados para a construção do trabalho conclui-se que seria necessário estudos que tragam medicamentos melhores ou iguais ao citado acima e que obtenham menos efeitos ao paciente.

**Palavras-chaves:** Leucemia Mieloide Crônica. Mesilato de Imatinibe. Hemograma.

**ABSTRACT:** Leukemia is a genetic change that affects cells and makes them cancerous. Chronic Myeloid Leukemia (CML) is characterized by leukocytosis with left shift, splenomegaly, hepatomegaly and the presence of the Philadelphia chromosome (Ph), which is the result of translocation between chromosomes 9 and 22. The article aimed to describe the use of imatinib mesylate in the treatment of CML and the hematological changes caused by its use. To prepare this present study, a search was carried out in the Pubmed, Scielo and BVS databases within a 10-year time frame, using articles in Portuguese, Spanish and English and books in Portuguese between the years 2013 and 2023, after the search and application of the inclusion and exclusion criteria resulted in 20 articles, which make up the final configuration of this work. To treat chronic myeloid leukemia, imatinib mesylate (MI) is used, which is a tyrosine kinase inhibitor, however it has shown changes at the hematological level such as neutropenia, thrombocytopenia and some cases of anemia. Based on the articles used to construct the work, it can be concluded that studies would be needed that provide better or equal medications to those mentioned above and that have fewer effects on the patient.

**Keywords:** Leukemia Myeloid Chronic. Imatinib Mesylate. Cbc.

## 1. INTRODUÇÃO

Designa-se como leucemias, o conjunto de doenças malignas interligadas aos leucócitos. Nas leucemias acontecem alterações genéticas que atingem as células progenitoras, tornando-as cancerígenas. Quando multadas elas perdem a habilidade de se diferenciar e de concluir o processo de maturação. Com o passar do tempo, e a necessidade diária de renovação, as células saudáveis vão sendo substituídas da corrente sanguínea pelas imaturas e cancerosas (Antunes *et al.*, 2019; Brasil, 2022).

Ainda não se sabe uma causa específica da leucemia, mas existe diversos fatores de riscos que podem aumentar a probabilidade de desenvolvê-la, dentre eles temos o tabagismo, a radiação ionizante, o benzeno (presente na gasolina), histórico familiar, a idade, a quimioterapia, entre outros. Tem-se uma estatística de 11.540 novos casos por ano, sendo 6.250 homens e 5.290 mulheres (Brasil, 2022).

Sendo produzidos na medula óssea e responsáveis pelas defesas do nosso corpo, os leucócitos têm as neoplasias leucocitárias como as doenças que mais os prejudicam e conseqüentemente atrapalham a função imunológica. Por não passarem o processo de amadurecimento completo essas células são incapazes de proporcionar a devida proteção ao nosso corpo (Antunes *et al.*, 2019).

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é caracterizada por leucocitose com desvio a esquerda, esplenomegalia, hepatomegalia e presença do cromossomo de Philadelphia (Ph), que é o resultado da translocação entre os cromossomos 9 e 22, gerando uma proteína chamada de BCR-ABL que aumenta a produção da tirosina quinase e causa uma proliferação celular decorrente da regulação de forma negativa dos genes responsáveis por esse processo, podendo ser observado pela análise do cariótipo (Santos *et al.*, 2019).

Quando o paciente portador da LMC chega ao diagnóstico a doença já está avançada. Grande maioria descobre fazendo um hemograma de rotina, sem apresentar sintomas algum. As primeiras diferenças notórias no sangue periférico é o aumento de basófilos, trombocitose e baixo escore de Fosfatase alcalina leucocitária (LAP), em sequência inicia-se uma elevação progressiva dos leucócitos e percentual de células imaturas (Bain, 2016).

Atualmente para o tratamento da patologia é utilizado o medicamento mesilato de imatinibe (glivec) sendo o primeiro deles a ser aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil, tendo como principal função inibir a proteína tirosina quinase, que tem como atribuição o bloqueio das atividades das enzimas alvo (atividades das vias de sinalização) (Santos *et al.*, 2019).

A importância do presente estudo se destina aos portadores da LMC, que fazem uso do mesilato de imatinibe como estratégia de tratamento e não são informados sobre a potencialidade do medicamento. A hematologia geral e clínica, são disciplinas de grande relevância do âmbito saúde-doença, fazendo desta uma grande aliada no diagnóstico e tratamento de enfermidade.

O referido trabalho de revisão teve como objetivo descrever o uso do mesilato de imatinibe e as possíveis manifestações hematológicas causadas pela sua utilização no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC), além de relatar os principais efeitos adversos.

## **2. METODOLOGIA**

Com o intuito de averiguar as alterações hematológicas que o uso do mesilato de imatinibe pode culminar no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica implica sob o hemograma, foi realizada uma revisão bibliográfica do tipo narrativa, com abordagem qualitativa, tendo como base de dados para busca: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Pubmed. Além disso, foram utilizados livros, estes disponíveis na Biblioteca virtual da Faculdade da Região Sisaleira (FARESI). A busca foi realizada utilizando palavras-chaves em português: Leucemia Mieloide Crônica, Imatinibe e Mesilato de imatinibe e as palavras-chaves em inglês: Imatinib mesylate e Chronic myeloid leukemia. A busca também contou com a combinação do operador booleano AND.

Foi realizado recorte temporal de 10 anos, sendo usados artigos em português, espanhol e inglês e livros em língua portuguesa entre os anos de 2013 e 2023, já que neste período é o mais atual possível. Após estudos realizados sobre o tema deste trabalho científico, buscou-se artigos que inicialmente foi feito a leitura do resumo e depois teve como critério de exclusão trabalhos em idiomas diferentes dos pré-

definidos, trabalhos duplicados entre as bases de dados e como critérios de inclusão trabalhos que retratavam bem sobre o que foi abordado e estavam dentro do recorte temporal definido. Diante da busca foram encontrados 96 artigos sendo utilizados 21 deles com o intuito de acrescentar mais sobre informações pertinentes sobre o tema abordado, foram empregados também 5 livros e 1 site totalizando 27 referências.

**Quadro 1:** Critérios de inclusão e exclusão

<b>Critérios de Inclusão</b>	<b>Critérios de Exclusão</b>
Artigos disponíveis nas bases de dados: Scielo, Pubmed e BVS.	Trabalhos publicados em idiomas diferentes dos pré-definidos.
Artigos publicados dentro do recorte temporal.	Artigos duplicados entre as bases de dados.

Elaboração: Elaborado pelos autores (2023)

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os artigos utilizados nas tabelas 1 e 2 foram obtidos a partir das bases de dados Scielo, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Pubmed. Doze dos artigos encontrados foram selecionados no Scielo, sete no Pubmed e um na BVS, fechando um total de vinte trabalhos científicos.

#### 3.1 LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

A Leucemia Mieloide Crônica é um distúrbio clonal que acontece na célula-tronco pluripotente, sendo responsável por cerca de 15% das leucemias, podendo ocorrer em qualquer idade. Seu diagnóstico se dá pela presença característica do cromossomo Filadélfia (Ph, do inglês, Philadelphia). Resultado da translocação t(9;22) (q34;q11) que ocorre entre os cromossomos 9 e 22, onde parte do oncogene ABL1 é transferida para o gene BCR no cromossomo 22, e parte do cromossomo 22 é transferido para o cromossomo 9. Este cromossomo 22 anormal é chamado de Filadélfia (Hoffbrand; Moss, 2018).

Apresentando um processo com três fases em seu desenvolvimento a LMC tem uma fase crônica, uma fase acelerada e a fase blástica. Sendo mais frequente a fase crônica, os pacientes apresentam algumas características que é o acúmulo assintomático de células mieloides diferenciadas na MO (medula óssea), no baço e

na corrente sanguínea. Após essa fase e caso não aconteça tratamento o portador evolui para a fase acelerada e logo depois para a fase blástica, podendo ocorrer do mesmo evoluir do estágio crônico direto para a blástica (Gonvindan *et al.*, 2017).

Essa doença tem como aspectos clínicos algumas situações, como por exemplo, ela ocorre em ambos os sexos, com mais frequência em adultos de 40 a 60 anos de idade. Porém pode acontecer também em recém-nascidos, crianças e em pessoas mais idosas. Normalmente a doença só é diagnosticada acidentalmente com um hemograma de rotina ou que foi solicitado por outras causas. A mesma apresenta alguns sintomas como: hipermetabolismo, palidez, dispneia, insuficiência renal que podem ser confundidos com outras doenças facilmente (Hoffbrand; Moss, 2018).

A Leucemia citada tem como achados laboratoriais uma leucocitose, na contagem diferencial dos leucócitos é possível notar uma hiperplasia da série mieloide, tendo principalmente uma neutrofilia com a presença de quase todas as fases de maturação (mieloblastos, pró-mielócitos, mielócitos, metamielócitos, bastonetes e polimorfonucleares), geralmente esse desvio a esquerda acontece de forma não escalonada (Silva *et al.*, 2016). Uma pessoa que não tem LMC produz em média 4 a 8 mil leucócitos e um portador da LMC passa a gerar 10 mil. O seu diagnóstico é concluído com contagem sanguínea de acordo com seus achados clínicos, citogenéticos e hematológicos no sangue periférico (Santos *et al.*, 2019).

**Quadro 2.** Características do hemograma do sangue periférico na leucemia mieloide crônica

<b>CARACTERÍSTICAS DO HEMOGRAMA DO SANGUE PERIFÉRICO NA LEUCEMIA MIELOÍDE CRÔNICA</b>		
<b>ERITROCITOS</b>	<b>LEUCÓCITOS</b>	<b>PLAQUETAS</b>
Anemia normocítica ou normocrômica discreta	Geralmente > 25.000/uL Com frequência > 100.000/uL Raramente > 400.000/uL	Trombocitose
Anisocitose discreta	Granulócitos em todos os graus de maturação Desvio a esquerda não escalonado	Eleva-se na fase crônica > 500.000/uL
Reação leucoeritoblástica	Basofilia / eosinofilia	Normal
Contagem de reticulócitos N/E	FAL diminuída ou ausente	Trombocitopenia

Fonte: Adaptado de Silva *et al.*, (2016).

Os basófilos e eosinófilos geralmente estão característicos. Na série vermelha é possível ver uma anemia normocítica e normocrômica e achados que não são específicos da LMC como a presença de trombocitose que são encontrados frequentemente, mas pode também está normal ou diminuída (Hoffbrand; Moss, 2018).

### 3.2 MESILATO DE IMATINIBE

O Mesilato de Imatinibe (MI) ou GLIVEC como também é conhecido é o medicamento utilizado para tratamento da LMC, após ocorrer falha ou intolerância à terapia com alfa-interferona. (Faccioli, 2013) Foi desenvolvido pela Novartis e liberado para uso em pacientes portadores da Leucemia Mieloide Crônica no dia 7 de novembro de 2001 pelo Food and Drug Administration (FDA) (Boechat *et al.*, 2013).

Dentre os Inibidores de Tirosina Quinase (ITKs) o imatinibe é de primeira linha, o mais utilizado em vários países e o melhor agente para pacientes que foram recém diagnosticados. O mesmo apresentou uma ótima resposta de sobrevida para uso a longo prazo (Brito *et al.*, 2022). Ele foi o medicamento que mostrou a primeira prova de iniciação para o tratamento da LMC com uma molécula pequena. Desde o seu descobrimento a taxa anual de mortalidade diminuiu para 1 a 2 % (Gonvindan *et al.*, 2017).

Pacientes portadores da LMC que fazem tratamento com o imatinibe tendem a ter uma rápida e durável remissão, com uma conservação de vida livre da recorrência do câncer em 5 anos de aproximadamente 90% dos enfermos (Eide e O'Hare, 2015). Embora o MI apresentou um grande sucesso, estima-se que um terço dos pacientes portadores de LMC e que fazem tratamento com esse medicamento, poderá desenvolver intolerância ou resistência, o que levou a serem desenvolvidos ITK de segunda e terceira geração (Miller *et al.*, 2014).

Estudos já revelaram que quanto mais rápido o MI for administrado na fase crônica da doença melhores serão os resultados citogenéticos obtidos e será possível alcançar um alto avanço livre de doença. Esse tratamento apresenta características de rápida resposta (Ponte *et al.*, 2017).

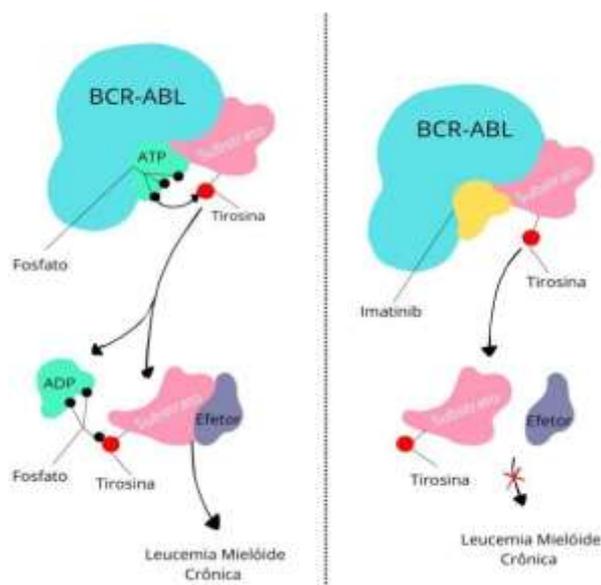
Apesar de todos pontos positivos existentes com o uso do mesilato de imatinibe, também existe os efeitos adversos que podem ser edema periférico, e acomete cerca de 4,5% dos pacientes. Outro efeito que o mesmo causa é o aumento das enzimas hepáticas (AST e ALT). No decorrer do seu uso além das reações adversas acima também é possível notar mialgia, erupções cutâneas, artralgia, intolerância gastrointestinal e interações medicamentosas devido a inibição da via P450 (Vieira, 2016).

A baixa adesão dos pacientes ao uso do MI por alguns anos pode ser a razão pela qual tem-se uma incapacidade de obter boas respostas moleculares, ou seja, uma redução do BCR-ABL1. Com essa baixa adesão leva a uma pequena resposta ao tratamento e a ter custos mais elevados. Existem meios que podem detectar a interrupção da ingestão do medicamento e um deles é o monitoramento dos níveis plasmáticos, com isso amostras de sangue devem ser colhidas para avaliar regularmente a doença e o uso do medicamento (Hamerschlak *et al.*, 2015).

### 3.3 MECANISMO DE AÇÃO DO FÁRMACO

Sendo o primeiro medicamento a ser produzido, derivado da 2-fenil-aminopirimidina, uma droga de molécula pequena que apresenta efeitos antineoplásicos e funciona como um inibidor específico de uma quantidade de enzimas de tirosina-quinase (TK) (Vieira, 2016).

O seu mecanismo de ação consiste em uma interação do MI com o sítio de ligação do ATP (adenosina trifosfato) da proteína de fusão BCR-ABL em sua conformação inativa, o que provoca uma inibição competitiva. Com isso é praticamente encerrado, a autofosforilação de BCR-ABL, inativa a sinalização originada desregulada por múltiplas vias, fazendo com que seja inibido o crescimento de células procriadoras da medula óssea que são positivas para BCR-ABL (Gonvindan, 2017).

**Figura 1.** Mecanismo de ação do fármaco

Fonte: Adaptado de Siatova e Losada (2018).

Atualmente a terapia com seu uso é formada de doses de 400 mg 1 vez ao dia; e pode ser alterada para até 600 mg ao dia caso haja uma progressão da doença, ausência de resposta hematológica em até 3 meses, ausência de uma resposta citogenética após 6 a 12 meses da ingestão ou em caso de perda das respostas com doses de 400mg/dia (Gonvindan, 2017).

### 3.4 EFEITOS ADVERSOS DO USO DO MESILATO DE IMATINIBE NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Sendo um dos medicamentos mais usados no tratamento da leucemia mieloide crônica que apresentam o cromossomo de Filadélfia (ph), o MI é distribuído pelo governo para os portadores da doença, porém não existe pesquisa que comprove esse fato. Na maioria dos casos pacientes que fazem o seu uso apresentam os seguintes efeitos adversos: náuseas, câibras e dor muscular (Hamerschlak *et al.*, 2015).

É mais frequente em pacientes que iniciaram seu uso com doses superiores ou igual a 400 mg/dia. Com isso é possível associar a um efeito farmacológico direto do MI, tendo como possibilidade de não ser hipersensibilidade do indivíduo (Campastri *et al.*, 2022). O Mesilato de imatinibe (MI) apresenta alguns efeitos que acabam impactando na qualidade de vida, como aumento de peso, fadiga, dores ósseas,

edema periférico, porém os mesmos podem se apresentar de forma leve ou moderada (Ferreira, 2021).

Dentre outros efeitos documentados temos fotossensibilidade, eczema, alopecia, vasculite, erupções liquenóides, alterações pigmentares, exantema maculopapular, edema facial, síndrome de Steven Johnson, dermatoses neutrofílicas e até doenças linfoproliferativas (Campastri *et al.*, 2022).

Além dos efeitos registrados também é possível notar alterações hematológicas após seu uso, sendo provável encontrar neutropenia, trombocitopenia e em alguns casos anemia, as mesmas foram descobertas resistentes em vários estudos. Porém as citopenias estão diretamente ligadas ao estágio da doença em que o paciente está e acontece com mais frequência em usuários de doses menor ou igual a 750 mg/dia. A duração média dos episódios apresentados limitou-se a 2-3 semanas e por 3-4 semanas (Hugues *et al.*, 2014).

### 3.5 DESCRIÇÃO DO USO DE MESILATO DE IMATINIBE NO TRATAMENTO DA LMC E ALTERAÇÕES NO HEMOGRAMA

O mesilato de imatinibe (MI) é um inibidor de tirosina quinase utilizado no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica, caracterizada por uma produção excessiva de células mieloides na medula óssea. O MI age inibindo a atividade da tirosina quinase, e conseqüentemente fazendo com que não ocorra mais a multiplicação das células imaturas (Antunes, *et al.*, 2019).

**Tabela 1:** Comprovações do uso do Mesilato de Imatinibe no tratamento da LMC.

<b>Autor / Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Descrição</b>
<b>Brito <i>et al.</i>, (2022)</b>	Inibidores da tirosina quinase (TKI): Tratamento da Leucemia mieloide crônica.	O imatinibe se mostra dentre os inibidores de tirosina quinase o melhor até o momento, apresentando resultados positivos com seu uso principalmente a longo prazo.
<b>Santos <i>et al.</i>, (2019)</b>	Leucemia Mieloide, aguda e crônica: diagnósticos e possíveis tratamentos.	Pacientes com LMC apresentaram remissão molecular de mais de 90% após uso do imatinibe. O mesmo ataca a translocação bcr-abl específica.
<b>Pinto <i>et al.</i>, (2020)</b>	Análise de mutações do domínio BCR-ABL quinase em pacientes com Leucemia mieloide crônica refratários ao tratamento com mesilato de imatinibe.	A adesão ao tratamento com o mesilato de imatinibe é inversamente proporcional a progressão da doença. Cerca de 22% dos pacientes não aderem ao tratamento ou abandonam.
<b>Vieira, (2016)</b>	Inibidores da tirosina quinase no tratamento da LMC: Uma revisão narrativa	Os inibidores da tirosina quinase de segunda e terceira geração se mostraram uma remissão mais rápida que o de primeira (imatinibe). Porém

		por serem medicamentos com custos mais altos apresenta uma dificuldade maior de acesso.
<b>Rivera et al., (2023)</b>	Monitorização farmacogenética do imatinibe em pacientes com Leucemia Mieloide Crônica.	É considerado de primeira linha no tratamento da LMC o imatinibe por apresentar um resultado duradouro em quase todos os pacientes na fase crônica, porém pode apresentar resistência ou intolerância ao mesmo em outras fases da doença por notar aparecimento de efeitos tóxicos.
<b>D'Avila et al., (2021)</b>	Impacto econômico da interrupção do tratamento com inibidor de tirosina quinase em pacientes com leucemia mieloide crônica em hospital federal referência em oncologia	A interrupção do uso dos inibidores da tirosina quinase pode ser considerado seguro para cerca de 50% dos portadores de LMC que resolver seguir esse processo, mas há a necessidade de avaliações clínicas e laboratoriais do mesmo para saber se é possível tal.
<b>Ferreira, (2021)</b>	Análise da resposta molecular aos 3 e 6 meses de tratamento com mesilato de imatinibe em pacientes com leucemia mieloide crônica acompanhados no serviço de Hematologia de Hemoterapia do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	O mesilato de imatinibe se apresenta como uma ótima escolha para o tratamento mesmo apresentando efeitos colaterais que são conhecidos e tolerados e é o melhor custo benefício para o SUS.
<b>Frizzo et al., (2016)</b>	O mesilato de imatinibe como tratamento para inibir a proliferação das células neoplásicas em pacientes com leucemia mieloide crônica	O imatinibe é a terapia escolhida para pacientes portadores da LMC, mas apesar de seus efeitos serem positivos ele não é capaz de erradicar totalmente a doença. O mesmo apresenta uma toxicidade aceitável.
<b>Dakkoune et al., (2020)</b>	Imatinib dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique au Maroc / Imatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in Morocco	Sendo o primeiro Inibidor de tirosina quinase desenvolvido para a LMC em 2001, o mesmo demonstrou uma eficácia, superioridade e perfil de segurança a longo prazo, em dez anos apresenta uma remissão citogenética de 91,8%.
<b>Guilhot et al., (2020)</b>	Long-term outcome of imatinib 400 mg compared to imatinib 600 mg or imatinib 400 mg daily in combination with cytarabine or pegylated interferon alpha 2a for chronic myeloid leukaemia: results from the French SPIRIT phase III randomized trial	O mesilato de imatinibe foi escolhido como o padrão ouro no tratamento da LMC em fase crônica com doses diárias de 400 mg, tendo uma taxa de sobrevida global estimada de 10 anos.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

A tabela acima apresenta um resumo com descrição de artigos que foram utilizados para elaboração desta pesquisa com intuito de mostrar comprovações do

uso do mesilato de imatinibe no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica. Na primeira coluna mostra o autor e o ano em que o artigo foi publicado, na coluna central refere-se ao título e na última coluna traz a descrição do que foi abordado pelo autor referente ao uso do medicamento citado.

Após estudos entre os artigos encontrados a cima foi perceptível na maioria deles que o MI apesar de apresentar alguns efeitos é o mais indicado e usado pelos portadores da LMC. O medicamento apresenta uma toxicidade aceitável e é o mais utilizado por além de dos efeitos de remissão serem altos ele também apresenta um custo benefício acessível para o SUS.

**Tabela 2:** Efeitos colaterais causados no hemograma pelo uso do imatinibe.

<b>Autor / Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Descrição</b>
<b>Hugues <i>et al.</i>, (2014)</b>	Deep molecular responses achieved in patients with CML-CP who are switched to nilotinib after long-term imatinib	No hemograma observa-se efeitos colaterais com o uso do mesilato e entre eles estão presentes neutropenia e trombocitopenia.
<b>Phukan <i>et al.</i>, (2020)</b>	Efficacy and safety profile of generic imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: sharing experience of a hemato-oncology center from Eastern India	O artigo mostra que os efeitos secundários causados no hemograma são anemia, neutropenia e plaquetopenia.
<b>Fortes-González <i>et al.</i>, (2023)</b>	Imatinib em leucemia mieloide crônica: resultados em prática clínica habitual	Dentre os efeitos adversos apresentados estão presentes uma neutropenia grau 3-4 e uma trombocitopenia grau 2. Sendo a neutropenia mais comum.
<b>Faccioli, (2013)</b>	Adesão ao tratamento dos pacientes com leucemia mieloide crônica em uso do imatinibe.	Com o uso do mesilato de imatinib os efeitos colaterais hematológicos mais frequentes são neutropenia e/ou trombocitopenia, não estando ligados a leucemia e ocorrendo mais nos estágios avançados da doença.
<b>Ponte <i>et al.</i>, (2017)</b>	Study of correlation between imatinib mesylate plasma levels and hematological profile of patients undergoing treatment for chronic myeloid leukemia	Principais efeitos identificados com o uso do MI foram neutropenia e trombocitopenia, foi possível identificar que esses efeitos dependem muito do estágio em que a doença está para eles acontecerem e é menos frequente em pacientes que foram recém-diagnosticados.
<b>Miura, (2015)</b>	Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib, Nilotinib, and Dasatinib for Patients with Chronic Myeloid Leukemia	Fazendo uso de 400 mg/dia o imatinibe causa eventos adversos graves como a neutropenia.
<b>McLigeyo <i>et al.</i>, (2020)</b>	Cytopenia among CML Patients on Imatinib in Kenya: Types, Grades, and Time Course	No estudo foram relatados diversos pacientes que com o uso do imatinibe após seis meses de uso desenvolveram anemia, neutropenia e/ou trombocitopenia.

<b>Shin et al., (2019)</b>	Comprehensive analyses of safety and efficacy toward individualizing imatinib dosage in patients with chronic myeloid leukemia	Os efeitos adversos hematológicos descobertos foram trombocitopenia, neutropenia/leucopenia, anemia e citopenia não encontrada.
<b>Fachi et al., (2019)</b>	Haematological adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: A network meta-analysis	Dentre os eventos adversos graves encontrados com o uso do Inibidores de tirosina quinase o imatinibe apresentou anemia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia dependendo da dose diária do medicamento usada.
<b>Kronick et al., (2023)</b>	Hematological Adverse Events with Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review with Meta-Analysis	Pacientes em fase crônica da Leucemia mieloide crônica e que fazem o uso de inibidores de tirosina quinase (ITK) estando em fase crônica ou em remissão apresentam anemia, neutropenia e/ou trombocitopenia. O imatinibe tem a menor prevalência geral de efeitos adversos em grau 3 ou 4.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Na tabela acima foi apresentado os efeitos colaterais hematológicos causados pelo do uso do Mesilato de imatinibe em pacientes portadores da leucemia mieloide crônica. Na primeira coluna é mostrado o nome do(s) autore(s) e o ano de publicação do artigo, na segunda coluna o título e na terceira coluna está a conclusão trazida pelos autores em relação ao tema abordado.

Após pesquisa realizada dentre os artigos acima citados foi observado que na maioria dos casos os efeitos causados no hemograma são sempre os mesmos, que são trombocitopenia (baixa das plaquetas), neutropenia (baixa dos neutrófilos) e em alguns casos anemia (redução dos eritrócitos). Os efeitos dependem muito do estágio em que a doença se apresenta e da dose administrada do medicamento.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, mediante análise de todos os materiais utilizados, pode-se observar o potencial do Mesilato de imatinibe (MI) como um ótimo aliado no tratamento da Leucemia mieloide crônica (LMC) apresentando uma alta taxa de resposta hematológica, porém o mesmo expõe com uma certa frequência seguintes alterações hematológicas: neutropenia (diminuição dos neutrófilos), trombocitopenia (diminuição das plaquetas) e raramente anemia (quantidade de hemoglobina alterada dentro dos eritrócitos).

Diante do potencial da LMC, ainda há uma carência de estudos que abordem mais especificidades sobre a mesma. Além disso, as pesquisas sobre terapêutica correlacionadas a mesma ainda são escassas. Com isso se faz necessário estudos que tragam um medicamento com eficácia melhor ou igual ao citado e que obtenham menos efeitos colaterais ao paciente proporcionando uma melhoria na qualidade de vida, além de oferecer transplante de medula.

## REFERÊNCIAS

ANTUNES, Symara R. *et al.* **Hematologia Clínica**. Porto Alegre: ABDR, p. 137, 2019.

BAIN, B. **Células Sanguíneas: Um guia prático**. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

BRITO, Aline G. *et al.* Inibidores da tirosina quinase (TKI): Tratamento da Leucemia Mieloide Crônica. **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar ISSN 2675-6218**. v. 3 n. 12. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA. **Tipos de câncer: leucemia**. Disponível em: <  
<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/leucemia#:~:text=A%20leucemia%20%C3%A9%20uma%20doen%C3%A7a,substituem%20as%20c%C3%A9lulas%20sangu%C3%ADneas%20normais.> > Acesso em: 19 set. 2023

BOECHAT, N. *et al.* Mesilato de Imatinibe: Uma Otimização em sua Síntese. **Revista Virtual de Química**. v. 5 n. 2. 2013.

D'AVILA, Daniel P. *et al.* Impacto econômico da interrupção do tratamento com inibidor de tirosina quinase em pacientes com leucemia mieloide crônica em hospital federal referência em oncologia. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)**. v. 13 n.2 p. 108-16. 2021.

EIDE, Christopher A.; O'Hare, Thomas (2015). Chronic Myeloid Leukemia: Advances in Understanding Disease Biology and Mechanisms of Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors. **Current Hematologic Malignancy Reports**, v. 10 n. 2 p. 158–166.

FACCIOLLI, Priscila B. Adesão ao tratamento dos pacientes com Leucemia Mieloide Crônica em uso de Imatinibe. **Universidade de São Paulo – USP**. Ribeirão Preto, 2013.

FACHI, Mariana M. *et al.* Haematological adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: A network meta-analysis. **British**

- Journal of Clinical Pharmacology**, volume 85, edição 10. p. 2280-2291. Universidade Federal do Paraná, Curitiba. 2018.
- FERREIRA, Amanda P. S. Análise da resposta molecular aos 3 e 6 meses de tratamento com mesilato de imatinibe em pacientes com leucemia mieloide crônica acompanhados no serviço de Hematologia de Hemoterapia do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**. São Paulo, 2021.
- FRIZZO, Matias N. *et al.* O Mesilato de Imatinibe como tratamento para inibir a proliferação das células neoplásicas em pacientes com Leucemia Mieloide Crônica. **Revista Contexto & Saúde**, v. 16 n. 30, p. 64–76, 2016.
- FORTES-GONZÁLEZ *et al.* Imatinib en leucemia mieloide crónica: resultados en práctica clínica habitual. **Rev. OFIL-ILAPHAR** v. 32 n. 2, 2023.
- GOVINDAN, Ramaswamy; MORGENSZTERN, Daniel. **Washington Manual, Oncologia**. 3ª Edição. Washington University School of Medicine, 2017.
- GUILHOT, Francois *et al.* Long-term outcome of imatinib 400 mg compared to imatinib 600 mg or imatinib 400 mg daily in combination with cytarabine or pegylated interferon alpha 2a for chronic myeloid leukaemia: results from the French SPIRIT phase III randomised trial. **France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques**, 2021.
- HAMERSCHLAK, Nelson *et al.* Patients' perceptions about diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia: a cross-sectional study among Brazilian patients. Department of Hematology, **São Paulo Medical Journal**. São Paulo, 2015.
- HOFFBRAND, A. Victor; MOSS, Paul A. H. **Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand**. 7ª Edição. Porto Alegre: ARTMED EDITORA LTDA, p. 156. 2018.
- HUGUES, Timothy P. *et al.* Deep molecular responses achieved in patients with CML-CP who are switched to nilotinib after long-term imatinib. **American Society of Hematology, Blood**, v. 124, n. 5, jul. 2014.
- KRONICK, Olivia *et al.* Hematological Adverse Events with Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review with Meta-Analysis. **MDPI Journals**. USA, 2023.
- MCLIGEYO, Angela *et al.* Cytopenia among CML Patients on Imatinib in Kenya: Types, Grades, and Time Cours. **Advances in Hematology**. 2020.
- MIURA, Masatomo. Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib, Nilotinib, and Dasatinib for Patients with Chronic Myeloid Leukemia. **Biol Pharm Bull**. 2015; v. 38 n. 5 p. 645-54. doi: 10.1248/bpb.b15-00103. PMID: 25947908.

PINTO, Laine C. *et al.* Análise de mutações do domínio BCR-ABL quinase em pacientes com Leucemia mieloide crônica refratários ao tratamento com mesilato de imatinibe. **Revista Ciências em Saúde**, v. 10 n. 4. 2020.

PHUKAN, Abhijit *et al.* Efficacy and safety profile of generic imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia-chronic phase: sharing experience of a hemato-oncology center from eastern India. **Annals of Hematology**. India, 2020.

RIVERA, Juan G. B. *et al.* Monitorização farmacogenética do imatinibe em pacientes com Leucemia Mieloide Crônica. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**. Ano 6, v. VI, n.13. Pará, 2023.

SANTOS, Mirella M. F. *et al.* Leucemia Mieloide, aguda e crônica: diagnósticos e possíveis tratamentos. **Revista Saúde em Foco** – Edição nº 11 – ano: 2019.

SHIN, Hyejin *et al.* Comprehensive analyses of safety and efficacy toward individualizing imatinib dosage in patients with chronic myeloid leucemia. **International Journal of Hematology**. Republic of Korea, 2019.

SIATOVA, Julio C. S; LOSADA, Luz Á. C. Eventos adversos y problemas relacionados com imatinib reportados em Bogotá d.c. 2013-2017. **Universidad de ciencias aplicadas y ambientales (UDCA)**. 2018.

SILVA, P. H.; ALVES H. B.; COMAR S. R.; et al. **Hematologia Laboratorial: Teoria e procedimentos**. Porto Alegre: ARTMED EDITORA LTDA, 2016. 280 p.