



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**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**

MAYDE SEADI TORRIANI
Orientador: PROF. DR. PAULO DORNELLES PICON

PORTO ALEGRE, FEVEREIRO DE 2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**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**

MAYDE SEADI TORRIANI

Orientador: PROF. DR. PAULO DORNELLES PICON

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção de
grau de Mestre em Medicina

PORTO ALEGRE, FEVEREIRO DE 2008

T694a Torriani, Mayde Seadi

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 / Mayde Seadi Torriani ; orient. Paulo Dornelles Picon. – 2008. 95 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Leucemia mielóide crônica 2. Terapia 3. Mesilatos 4. Farmacologia 5. Efeitos adversos 6. Quimioterapia I. Picon, Paulo Dornelles II. Título.

NLM: WH 250

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

DEDICATÓRIA

Ao meu marido, **Júlio César Córdova Maciel**, meu porto seguro, companheiro de todas as horas, exemplo de ser humano e profissional, pela sua compreensão, respeito, tolerância, por presentear-me com a família que sempre sonhei e por todas as atitudes que o faz merecedor do meu amor.

A minha filha, **Juliana Torriani Maciel**, minha filha e amiga, a quem não canso de dizer o quanto a amo, e que sempre estará em primeiro lugar em minha vida.

Aos meus pais, **Vilmar Antonio Torriani e Cenyrr Sadi Torriani**, pelo exemplo de dignidade e perseverança, pela confiança na minha capacidade e sólida formação que me proporcionou a continuidade nos estudos até a chegada a este mestrado, meus eternos agradecimentos.

E a toda minha família.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao meu orientador, **Professor Doutor Paulo Dornelles Picon**, pelos ensinamentos, por seu exemplo de ética e cidadania, por sua capacidade de agregar pessoas interessadas na busca de evidências para auxílio dos pacientes, por sua dedicação à profissão não descuidando da sua família. Por acreditar e valorizar a profissão farmacêutica, por confiar na minha capacidade, pela amizade, cuidado e, sobretudo, sua paciência em todos os momentos. Muito obrigada!

AGRADECIMENTOS

À **Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)** e à **Faculdade de Medicina**, por me oportunizar um aperfeiçoamento gratuito e de excelência.

Ao **Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, por ter permitido a realização do estudo.

Ao **Serviço de Farmácia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, pela oportunidade de aproximação e possibilidade de promover o bem-estar dos pacientes.

Ao **Serviço de Hematologia**, pela acolhida e por abrir-me as portas para o acompanhamento dos pacientes de LMC.

Ao **Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE)**, pelo apoio financeiro na tradução deste texto para o inglês.

Às colegas de mestrado, **Farmacêutica Jacqueline Kohut Martinbiancho**, e a amiga de todas as horas **Farmacêutica Thalita Jacoby**, pela amizade, paciência, pelos ensinamentos, trocas de conhecimentos e vivências, nas horas intermináveis de estudo.

Ao **Dr. Norberto Luis de Campos Martins** pelo auxílio na estruturação do banco de dados e análise estatística do estudo.

À acadêmica **Andressa de Jesus da Silva**, pelo seu trabalho conjunto nas entrevistas com os pacientes e registro dos dados.

À **Dr^a. Carolina Pithan**, pelo carinho, pelo auxílio na dissertação e esclarecimento de dúvidas.

À **Farmacêutica Dauana Pitano Eizerik**, exemplo de profissional, pelas colaborações e análise crítica do texto.

Ao **Dr. Andry Fiterman Costa**, pelo auxílio com as referências bibliográficas e conselhos importantes.

Aos amigos **Simone Dalla Pozza Mahmud** e **Mahmud Ahmad Ismail Mahmud**, pela amizade, pelo coleguismo, parceria e análise crítica do texto final.

À amiga **Mery Rose Preuss**, sempre presente, pela sua amizade, fidelidade e coleguismo durante os últimos anos.

À **Querlen Souza Duarte**, pela dedicação, amizade, apoio e carinho dedicado a minha família, nos últimos 14 anos.

Às amigas, **Dr^a. Maria Angélica Pires Ferreira** e **Dr^a. Mônica Vinhas de Souza**, pela amizade, colaboração e conselhos nas horas difíceis.

À **Dr^a Laura Fogliatto**, pelas colaborações e esclarecimentos de dúvidas.

À incansável amiga **Mônica Silveira dos Santos**, pela dedicação e apoio administrativo durante este trabalho.

Aos colegas do **Núcleo de Investigação em Medicamentos (Nuclimed)**, por informações importantes e apoio técnico.

Aos colegas da **Farmácia de Dispensação**, pelo companheirismo, pelo apoio nas horas difíceis e entender a minha ausência.

Aos **Pacientes** que participaram do estudo, por sua disposição, seu tempo despendido, compartilhando vivências e contribuindo com meu aprendizado e evolução como ser humano. Impossível esquecer-los.

ABREVIATURAS

ABL: leucemia murina de Abelson

APAC: autorização de procedimentos de alta complexidade

ATP: adenosina trifosfato

Ara-C: citarabina

BCR: *breakpoint cluster region*

CONEP: Comissão Nacional de Ética na Pesquisa, do Conselho Nacional de Saúde

EMA: *The European Agency for the Evaluation of Medicine Products*

FAPÉ: Farmácia de Programas Especiais - HCPA

FDA: *Food and Drug Administration*

FISH: hibridização in situ por fluorescência

GIST: tumores malignos do estroma gastrointestinal

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IFN-alfa: alfa-Interferona

LMC: leucemia mielóide crônica

MI: Mesilato de imatinibe

MS: Ministério da Saúde

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCR: reação de cadeia de polimerase

Ph +: Cromossomo Philadelphia positivo

PRM: problema relacionado a medicamento

RAM: reações adversas a medicamentos

RCGM: resposta citogenética maior

RHC: resposta hematológica completa

RMN: Resultado Negativo associado ao Medicamento

SUS: Sistema Único de Saúde

WHOQOL: *World Health Organization Quality of Life Instruments*, Instrumento de Avaliação de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características dos pacientes no início do seguimento.....	73
Tabela 2: Reações Adversas relatadas de acordo com dose de MI	74
Tabela 3: Definição das RAM conforme os critérios de gravidade e escala de causalidade segundo Algoritmo de Naranjo.....	75
Tabela 4: Análise de variância dos domínios nos três momentos da aplicação do questionário WHOQOL	76

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Percentual de pacientes que apresentaram anemia, plaquetopenia e neutropenia durante o seguimento.....	77
---	----

SUMÁRIO

1	RESUMO	1
2	INTRODUÇÃO	3
3	REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1.	ATENÇÃO FARMACÊUTICA	6
3.2.	LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA	23
3.3.	TRATAMENTOS DA LMC	30
3.4.	QUALIDADE DE VIDA	39
3.5.	LOGÍSTICA DA DISPENSAÇÃO E CUSTOS DO TRATAMENTO PARA O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE	45
4	JUSTIFICATIVA	46
5	OBJETIVO	47
5.1.	OBJETIVO GERAL	47
5.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	47
6	MÉTODOS	48
6.1.	DELINEAMENTO	48
6.2.	AMOSTRA	48
6.2.1.	Critérios de inclusão	48
6.2.2.	Amostragem	49
6.3.	PROCEDIMENTOS	49
6.3.1.	Entrevista estruturada	49
6.3.2.	Acompanhamento pelo farmacêutico	50

6.4.	TAMANHO DA AMOSTRA	51
6.5.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	51
7	ASPECTOS ÉTICOS	52
8	FONTE DE FINANCIAMENTO	52
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
	ARTIGO EM INGLÊS	62
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	80
	ANEXOS	81
	ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	82
	ANEXO 2 – FICHA FARMACOTERAPÊUTICA	84
	ANEXO 3 - GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE - Mesilato de Imatinibe.....	88
	ANEXO 4 - INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – VERSÃO ABREVIADA (WHOQOL-BREF)	89
	ANEXO 5 – REGISTRO DE RAM	93
	ANEXO 6 - ALGORITMO DE NARANJO	94

RESUMO

Introdução: A leucemia mielóide crônica (LMC) é resultado de uma proliferação clonal de uma célula tronco hematopoética. A doença é caracterizada por três fases distintas: fase crônica, fase acelerada e fase blástica, e também pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), uma anormalidade genética resultante da translocação recíproca entre os cromossomos t(9;22)(q34;q11) que leva ao surgimento do gene híbrido BCR-ABL, cuja oncoproteína de mesmo nome, tem alta atividade tirosina quinase e sem controle. Os tratamentos para a LMC incluem a hidroxiuréia (HU), o transplante de medula óssea, considerado o único curativo, o alfa-interferona (IFN-alfa) e, mais recentemente, o mesilato de imatinibe (MI), que revolucionou o tratamento para LMC por sua baixa toxicidade e efeitos terapêuticos. Quanto maior a complexidade dos novos tratamentos disponíveis, maior o risco de problemas relacionados com medicamentos (PRMs). As reações adversas aos medicamentos (RAMs) do câncer podem acarretar baixa adesão ao tratamento ou conseqüências graves originárias da alta toxicidade da terapia. Esses problemas de saúde, causa de morbidade e mortalidade, vinculados ou suspeitos de estar relacionados ao tratamento, podem vir a interferir nos resultados e na qualidade de vida do paciente.

Objetivos: Este estudo tem por objetivos (1) avaliar a efetividade do tratamento com mesilato de imatinibe em uma coorte de pacientes com leucemia mielóide crônica, (2) descrever e classificar as taxas de reações adversas ao MI, (3) relacionar as freqüências de RAMs com as doses do MI,

(4) avaliar a resposta ao tratamento e, (5) avaliar a qualidade de vida dos pacientes.

Métodos: esta coorte não controlada, contemporânea, incluiu 50 pacientes com LMC, tratados ambulatorialmente com MI e em acompanhamento farmacêutico em um hospital universitário no sul do Brasil. Os pacientes foram acompanhados por 12 meses para identificar suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAMs) durante o tratamento. Os tipos de reações foram classificados e a relação de causalidade foi estabelecida através do algoritmo de Naranjo. A qualidade de vida foi avaliada através do questionário WHOQOL-bref.9

Resultados: O estudo acompanhou 50 pacientes com doses de 400mg (35) e >400mg (15). As RAMs mais comuns foram cãimbra (66%), náuseas (58%), cefaléia (30%), edema periorbital (30%), fadiga (20%) e diarreia (20%). Dos pacientes em tratamento 400 mg, 30 (85,7%) atingiram remissão citogenética maior (RCGM) e dos 15 pacientes tratados com >400 mg, 6 (40%) atingiram a RCGM. Não houve diferença estatística significativa na qualidade de vida medida no início, após 6 meses e após 12 meses de tratamento.

Conclusão: os pacientes com LMC tratados com MI no ambulatório do HCPA apresentaram boa resposta ao tratamento, com baixo índice de reações adversas graves, e boa qualidade de vida, semelhantes às descritas na literatura.

2 INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal, responsável por 15 a 20% das leucemias, com uma incidência de um a dois casos em cada 100.000 habitantes. No Brasil, a estimativa de incidência das leucemias é de 6 casos para cada 100.000 homens e 4,28 para cada 100.000 mulheres. É caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph) em células primordiais e suas descendentes. Essa anormalidade genética característica da LMC, o cromossomo Ph, resulta de uma translocação recíproca e equilibrada entre os braços longos dos cromossomos $t(9;22)(q34;q11)$ ^(1;2)

A doença evolui em três fases: crônica, acelerada e blástica. Durante a fase crônica ocorre uma expansão clonal maciça de células mielóides, as quais mantêm a capacidade de diferenciação e que são bem controladas com terapias citorredutoras. Entretanto, com o passar do tempo, a doença progride para uma leucemia aguda denominada crise blástica, mais resistente à terapia quimioterápica. ⁽¹⁾

O tratamento da LMC inclui transplante de medula óssea, hidroxiuréia, esquemas terapêuticos baseados em alfa-interferona (IFN-alfa) e, mais recentemente o mesilato de imatinibe (MI). O transplante de medula óssea alogênico é hoje considerado o único tratamento curativo de LMC, previsto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Leucemia Mielóide Crônica e garantido gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ⁽³⁾

O avanço representado pelo IM não é só pelo uso oral, mas também pela melhor resposta. Age ocupando o local de ligação do ATP de várias moléculas de tirosina-quinase e previne a fosforilação de substratos que são envolvidos na regulação do ciclo celular. ⁽⁴⁾ Em doentes adultos, a eficácia do mesilato de imatinibe na LMC, baseia-se em taxas de resposta hematológica e citogenética globais e na sobrevida sem progressão da doença. ⁽⁵⁾

Muitas são as reações adversas do mesilato de imatinibe citadas na literatura, sendo as mais comuns em usuários de altas doses, tais como: retenção de líquidos, prurido, náusea, diarreia e câimbras. ^(6;7) Até o momento não dispomos, no Brasil, de dados de prevalência de reações adversas em pacientes em tratamento para LMC com mesilato de imatinibe tampouco avaliação da qualidade de vida desses pacientes.

Quanto maior a complexidade dos novos tratamentos disponíveis, maior o risco de problemas relacionados com medicamentos (PRM). Os PRMs à quimioterapia do câncer podem acarretar conseqüências graves originárias da alta toxicidade da terapia. ⁽⁸⁾

O farmacêutico, através de um programa de acompanhamento dos pacientes, juntamente com o médico, também é responsável pela necessidade, segurança e efetividade do tratamento farmacoterapêutico do paciente. Isto se consegue mediante a identificação, resolução e prevenção dos PRMs. ⁽⁹⁾ Esses problemas de saúde são causa de morbidade e mortalidade, vinculados ou suspeitos de estar relacionados ao tratamento, que podem vir a interferir nos resultados e na qualidade de vida do paciente. ⁽⁹⁾

Em decorrência do grande avanço da ciência em todas as áreas, inclusive na medicina e áreas afins, que tem disponibilizado inúmeros tratamentos novos, a expressão *qualidade de vida* tem sido utilizada de forma cada vez mais freqüente, como também prevalente na pesquisa clínica como desfecho de estudos para tratamentos, podendo auxiliar a equipe assistencial na tomada de decisões, prevenir adversidades e identificar preferências dos pacientes. ⁽¹⁰⁻¹²⁾

Neste estudo, os pacientes em tratamento com mesilato de imatinibe atendidos na Farmácia de Programas Especiais (FAPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foram convidados a participar de um programa de acompanhamento farmacêutico, onde se procurou estudar as diferentes reações adversas ao medicamento e suas repercussões na qualidade de vida dos pacientes com LMC.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1. ATENÇÃO FARMACÊUTICA

No início do século XX, o farmacêutico era o profissional de referência para a sociedade nos aspectos do medicamento, atuando e exercendo influência sobre todas as etapas do ciclo do medicamento. Nesta fase, além da guarda e distribuição do medicamento, o farmacêutico era responsável também pela manipulação de praticamente todo o arsenal disponível na época. ^(13,14)

A expansão da indústria farmacêutica, o abandono da formulação pela classe médica e a diversificação do campo de atuação do profissional farmacêutico, levaram-no a se distanciar da área de medicamentos descaracterizando a farmácia. Na década de 50 podemos evidenciar uma total descaracterização das funções do farmacêutico junto à sociedade. A prática farmacêutica consistia apenas na função de distribuição dos medicamentos industrializados. ^(13,14)

Nos anos 60, existia uma grande insatisfação com essa forma de atuação decorrente do desenvolvimento da industrialização de medicamentos. As necessidades de uma nova fase na profissão farmacêutica trouxeram a tona idéias promissoras que fizeram nascer um movimento profissional norte-americano que, ao questionar a formação e as ações da profissão, criou mecanismos para corrigir os problemas e permitir que os farmacêuticos participassem da equipe de saúde usando seus conhecimentos para melhorar

o cuidado ao paciente. O resultado concreto foi o surgimento no âmbito hospitalar da Farmácia Clínica. A Farmácia Clínica surgiu em hospitais norte-americanos e depois ampliada para países como o Canadá, Chile, Espanha, Inglaterra. Atualmente, é uma tendência mundial, inclusive no Brasil. ^(13;14)

Segundo o *Committee on Clinical Pharmacy*, da Associação dos Farmacêuticos dos EUA, farmácia clínica é uma ciência da saúde que tem por responsabilidade garantir que o uso dos medicamentos seja seguro e adequado. Essa prática deve ser assegurada pela aplicação de conhecimentos e funções relacionadas com o cuidado dos pacientes através de treinamento estruturado e educação continuada. Também é necessário que a coleta e interpretação dos dados sejam permanentes e não tendenciosa, que o paciente esteja motivado para a prática da Farmácia Clínica e, finalmente, com a participação de outros profissionais da área da saúde, ou seja, interdisciplinar. ⁽¹³⁾

O processo de assistência ao paciente é um processo de solução de problemas lógicos, sistemático e global que permite ao farmacêutico prestar um serviço de qualidade completo e uniforme ao paciente, documentando todas as intervenções durante o processo, envolvendo a análise da situação, plano de seguimento e evolução desse seguimento, tendo sempre em conta as necessidades e características do paciente. ⁽¹⁵⁾

Muitas são as áreas de atuação do farmacêutico na Farmácia Clínica. Pode ser aplicada nas áreas de farmácia hospitalar, atenção primária na farmácia pública ou privada, indústria farmacêutica, agências reguladoras de medicamentos, pesquisa e docência. A área mais desenvolvida da farmácia

clínica é a área assistencial, que envolve tanto a farmácia hospitalar como a atenção primária. Nessa área assistencial existem inúmeras possibilidades de atuação do farmacêutico como profissional integrado à equipe de saúde, dentre elas está a Atenção Farmacêutica. ⁽¹⁴⁾

A Atenção Farmacêutica é um conceito de prática profissional em que o paciente é o foco principal das ações do farmacêutico. Esse conceito de Atenção Farmacêutica (*Pharmaceutical care*) adquiriu importância a partir do artigo *Opportunities and responsibilities in the Pharmaceutical care*, publicado em 1990 por dois professores, Charles Hepler e Linda Strand, nos Estados Unidos, baseado em publicações anteriores de Mikeal e colaboradores e Brodie e colaboradores. ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Neste trabalho unem-se os conceitos de Charles Hepler dos problemas do uso inadequado do medicamento com a visão prática para a resolução desses problemas que propõe Linda Strand, resultando numa definição aceita mundialmente de Atenção Farmacêutica: “*a provisão responsável do tratamento farmacológico, com o propósito de alcançar resultados terapêuticos concretos que melhorem a qualidade de vida de cada paciente*”. Esses resultados incluem: a cura de uma doença, redução ou eliminação de um sintoma, suspensão ou abrandamento do processo patológico ou prevenção de uma doença ou sintoma. Segundo os autores, a Atenção Farmacêutica tem três principais funções: identificar os PRMs, resolver os atuais PRMs e prevenir os futuros PRMs. ⁽¹⁶⁾

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera que a Atenção Farmacêutica “*é um conceito de prática profissional na qual o paciente é o*

principal beneficiário das ações do farmacêutico. A atenção farmacêutica é o compêndio das atitudes, os comportamentos, os compromissos, as inquietudes, os valores éticos, as funções, os conhecimentos, as responsabilidades e as habilidades do farmacêutico na prestação da farmacoterapia com o objetivo de obter resultados terapêuticos definidos na saúde e na qualidade de vida do paciente". Ou seja, a OMS afirma que o farmacêutico deve exercer suas funções na prevenção das doenças e na promoção da saúde, juntamente com os demais componentes da equipe sanitária.⁽¹⁹⁾

Em 1992, com o objetivo de colocar em prática o Modelo de Atenção Farmacêutica, toma corpo em uma Faculdade de Farmácia nos Estados Unidos o Projeto Minnesota em que pretende demonstrar que o papel do farmacêutico assistencial é válido para lutar contra o mau uso dos medicamentos. Nesse projeto se ressalta que a Atenção Farmacêutica necessita "*estabelecer uma relação entre o farmacêutico e o paciente, que permita um trabalho em comum, com o objetivo de prevenir, identificar e resolver os problemas que podem surgir durante o tratamento farmacoterapêutico desses pacientes*".⁽²⁰⁾

Na Espanha, a atenção farmacêutica já se encontra consolidada. O Consenso de Granada de 2001 definiu atenção farmacêutica como: "*a participação ativa do farmacêutico na assistência ao paciente, na dispensação e seguimento do tratamento farmacoterápico, cooperando com o médico e outros profissionais de saúde, a fim de conseguir resultados que melhorem a qualidade de vida dos pacientes*". Conceito esse que também prevê a

participação do farmacêutico em atividades de promoção à saúde e prevenção de doenças.⁽²¹⁾

No Brasil, utilizando referenciais internacionais, entidades e instituições constituíram um Grupo Gestor em Atenção Farmacêutica, sob a coordenação da Organização Pan-Americana da Saúde, que propôs um Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica, o qual cita as atividades do farmacêutico: *“compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais sob a ótica da integralidade das ações de saúde”*.⁽⁹⁾

Vários autores têm desenvolvido métodos de prática de Atenção Farmacêutica, baseados nas diretrizes da tradição de ensino de farmácia clínica dos Estados Unidos. Alguns métodos foram desenvolvidos a partir de métodos já existentes, mas nenhum demonstrou desempenho superior. Todos reconhecem que o farmacêutico pode ajudar na solução dos problemas relacionados a medicamentos, desde que em conjunto com o paciente.⁽¹⁵⁾

A atenção farmacêutica pode ser vista como o avanço da profissão farmacêutica. Sua prática tem como objetivo educar, assessorar e aconselhar através de informação documentada, sobre uso adequado dos medicamentos. Com o objetivo de garantir que os pacientes recebam os

medicamentos mais adequados para as suas necessidades, no momento oportuno, por tempo adequado, a um custo razoável, evitando o abandono, a automedicação, as interações e o desenvolvimento de reações adversas aos medicamentos. ⁽¹⁴⁾

Ao prestar a atenção farmacêutica o profissional se responsabiliza em garantir, em conjunto com o paciente, que esse último possa cumprir os esquemas farmacoterápicos e seguir o plano de assistência, de forma a alcançar resultados positivos. ⁽²²⁾

Na realidade, todos os pacientes deveriam receber atenção farmacêutica, porém por questões de limitação de recursos, faz-se necessário estabelecer alguns critérios para seleção de pacientes. Para tanto, pode-se levar em conta seus riscos e potenciais complicações. Nos critérios para essa seleção, pode-se incluir: dois ou mais diagnósticos, polifarmácia (cinco ou mais medicamentos), três ou mais exames laboratoriais alterados, portadores de doença induzida por fármacos, pacientes portadores de doenças crônicas não cumpridores do tratamento, pacientes em tratamento com medicamentos de alto custo ou de potencial risco e, faixa etária de risco. ⁽²³⁾

A base da atenção farmacêutica está em que na maioria dos processos relacionados aos medicamentos envolve o farmacêutico e sua atuação não está restrita a somente dispensar o medicamento, mas também participar de equipes interdisciplinares para decisão do tratamento adequado ao paciente. A seleção do medicamento, dose, vias e métodos de administração, monitorização do tratamento, informações e orientação ao paciente sobre o medicamento também devem envolver o farmacêutico. ⁽²⁴⁾

Publicações em vários países do mundo relatam o impacto positivo da Atenção Farmacêutica. A primeira investigação sobre o impacto das ações de atenção farmacêutica foi realizada nos Estados Unidos utilizando os dados do Projeto Minnesota. Os resultados mostraram que após um ano aumentou o número de pacientes que alcançaram resultado terapêutico positivo.⁽²⁵⁾

O manejo da dislipidemia, em pacientes com acompanhamento farmacêutico personalizado em estudos conduzidos por vários grupos como o de Lip e colaboradores, Furmaga e colaboradores, Peterson e colaboradores, representam muito bem a prática da Atenção Farmacêutica, pois aumentou a adesão ao tratamento e atingiu os objetivos propostos.⁽²⁶⁻²⁸⁾ Sadik e colegas realizaram um estudo randomizado, aberto, controlado, prospectivo com 208 pacientes com insuficiência cardíaca, durante 12 meses e demonstrou resultados clínicos e humanísticos positivos no grupo de pacientes atendidos através do programa de atenção farmacêutica comparado ao grupo controle.⁽²⁹⁾ Entretanto, o estudo randomizado, controlado, aberto de Weinberger e colaboradores, que incluiu 1113 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou asmáticos, demonstrou satisfação dos pacientes com o acompanhamento farmacêutico no grupo de intervenção, porém sem diferenças nos resultados clínicos entre os grupos.⁽³⁰⁾

Uma metanálise do grupo Cochrane de 2007 revisou ensaios clínicos randomizados que testaram o papel de intervenções que aumentam a adesão dos pacientes aos tratamentos, concluiu que métodos utilizados em

tratamentos curtos são relativamente mais efetivos que em tratamentos crônicos e enfatizou a necessidade de mais estudos nesta área. ⁽³¹⁾

Outra dificuldade em tratamentos de doenças crônicas é com relação à adesão ao tratamento proposto. Em uma revisão sistemática publicada por McDonald e colaboradores, demonstrou que a adesão é um problema complexo e não atinge os níveis mínimos aceitáveis para o tratamento adequado. Mesmo as intervenções consideradas mais efetivas com acompanhamento personalizado, informativos, aconselhamentos, terapia familiar e outras formas de supervisão apresentam efeitos modestos. No acompanhamento de pacientes com doenças oncológicas, também é importante a vigilância por parte do farmacêutico com relação à terapia medicamentosa, monitorizando e orientando quanto a reações adversas, adesão ao tratamento, bem como no aconselhamento e orientações com relação à doença. ⁽³²⁾

Mais recentemente, vários tratamentos oncológicos vêm sendo disponibilizados para administração oral, sem perder sua eficácia desde que o paciente cumpra adequadamente a terapia. Muitas são as vantagens da terapia oral tanto para a equipe, diminuindo a necessidade do preparo e administração do medicamento quanto para o paciente que tem mais liberdade sem a necessidade de consultas freqüentes para o cumprimento do tratamento. Entretanto, a necessidade de acompanhamento pela equipe de assistência quanto à informação ao paciente sobre o tratamento, reações adversas, procedimentos adequados em caso de suspensão do tratamento são de

extrema importância para adequada adesão terapêutica. A criação de protocolos é de grande valia para esse acompanhamento. ⁽³³⁾

Mesmo colaborando com a melhora da qualidade de vida do paciente e considerando a preferência dos pacientes pela terapia oral ⁽³⁴⁾, estudos demonstram a baixa adesão ao tratamento oral das doenças oncológicas, apesar dos pacientes geralmente estarem muito motivados com a terapia, devido à gravidade da doença. ⁽³⁵⁻³⁷⁾ Dentre as justificativas da baixa adesão, os pacientes citam a dificuldade de engolir as cápsulas, em abrir o pote, desejar evitar os efeitos adversos ou de esquecer a dose diária. A capacidade do paciente em aderir ao tratamento também deve ser levada em conta no momento da decisão da terapia. ⁽³⁸⁾

Quanto maior a complexidade dos novos tratamentos disponíveis, maior o risco de problemas relacionados com medicamentos (PRM). Os PRMs relacionados à quimioterapia do câncer podem acarretar consequências graves originárias da alta toxicidade da terapia. ⁽⁸⁾ Esses são problemas de saúde, causa de morbidade e mortalidade, vinculados ou suspeitos de estar relacionados ao tratamento, que pode vir a interferir nos resultados e na qualidade de vida do paciente. ⁽⁹⁾ Os PRMs incluem indicação de um tratamento sem prescrição, seleção não adequada do fármaco, dose subterapêutica, sobredose, problema causado pela não adesão ao tratamento, reações adversas, interações medicamentosas e medicamento sem indicação. ⁽²⁴⁾

O Terceiro Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados com Medicamentos, em 2007 ⁽³⁹⁾, devido a diferentes interpretações do texto

original de 1998 ⁽⁴⁰⁾ e também de 2001 ^(41;42), aceita as definições do FORO ⁽⁴²⁾ e publica o conceito de PRM como *“aquelas situações, que no processo de uso do medicamento causam ou podem causar o aparecimento de um resultado negativo associado à terapia”*, e o conceito de Resultado Negativo associado ao Medicamento (RNM): como *“os resultados na saúde do paciente não adequados ao objetivo da farmacoterapia e associados ao uso ou falha no uso do medicamento”*. ⁽⁴²⁾

Os PRMs são considerados elementos do processo, ou seja, tudo o que ocorre antes do resultado que podem levar o usuário do medicamento a um maior risco de sofrer um RNM. Admitem-se várias causas ou falhas no processo, ou seja, PRMs: administração errada do medicamento, conservação inadequada, contra-indicação, doses e posologias inadequadas, erros na prescrição ou na dispensação, não adesão ao tratamento, interações medicamentosas ou com alimentos, outros problemas de saúde que possam interferir no tratamento, probabilidade de efeitos adversos, problemas de saúde insuficientemente tratados, entre outros. Quanto aos RNMs se classifica em função dos requisitos que todo o medicamento deve possuir para ser utilizado: que seja necessário, efetivo e seguro. ⁽³⁹⁾

A Organização Mundial da Saúde define reação adversa como: *“Qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, que aparece após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento de uma enfermidade”*. ^(43;44)

As reações adversas geralmente mimetizam outras enfermidades, sendo adequada uma avaliação da probabilidade de serem conseqüências de uma situação clínica e não decorrente do medicamento. Para auxiliar a estabelecer uma relação de causa-efeito entre o uso de um fármaco e o aparecimento de um evento adverso não esperado, foram desenvolvidos algoritmos de tomada de decisão. Um dos mais utilizados é o de Naranjo. O algoritmo é constituído de perguntas ordenadas que auxiliam no estabelecimento de relação causa-efeito da reação adversa. O algoritmo de Naranjo é constituído de dez perguntas que consideram embasamento técnico-científico, temporalidade, efeito placebo, dose-dependência, dados clínicos do paciente e possibilidade de exclusão de outras causas da reação adversa. A reação pode ser classificada como duvidosa, possível, provável ou definida, através de pontuação que varia de menor ou igual a zero até maior ou igual a nove. ⁽⁴⁵⁾

Os significados de cada categoria de causalidade são:

- **Definida**

- Seqüência temporal razoável a partir da administração do medicamento;
- Foi detectado em níveis tóxicos em tecidos ou fluidos corpóreos;
- Segue padrão conhecido de resposta para o medicamento suspeito;
- Melhorou com a retirada do medicamento;
- Reapareceu com a reexposição ao medicamento
- Não pode ser razoavelmente explicada pelo quadro clínico do paciente.

- **Provável**

- Seqüência temporal razoável a partir da administração do fármaco;
- Padrão conhecido de resposta para o medicamento suspeito;
- Melhorou com a retirada do medicamento, o qual não foi reintroduzido;
- Não pode ser razoavelmente explicada pelo quadro clínico do paciente.

- **Possível:**

- Seqüência de tempo razoável a partir da administração do medicamento;
- Possivelmente apresentou padrão de resposta conhecido em relação ao fármaco suspeito;
- Poderia ter sido produzida pelo estado clínico do paciente ou por outras formas de terapia administradas ao paciente.

- **Duvidosa:**

- Relação temporal não existente ou muito duvidosa;
- Outro(s) fator(es) que possível ou certamente possa(m) ser causador(es) da reação. ^(45;46)

As reações adversas a medicamentos podem ser classificadas conforme diferentes critérios. Uma das classificações é a divisão em reações do tipo A ou previsíveis e do tipo B, imprevisíveis. As reações do grupo A resultam de um efeito farmacológico exagerado, após dose terapêutica habitual. Esse tipo de reação está ligado diretamente ao indivíduo, e são tratadas com ajuste de dose. As reações do tipo B são totalmente inesperadas,

são incomuns e ocorrem em indivíduos suscetíveis. São, em geral, independentes de dose. Estão incluídas as reações produzidas por hipersensibilidade, idiossincrasia, intolerância ou alterações na fórmula farmacêutica. A letalidade pode ser alta e o fármaco deve ser suspenso o mais breve. ^(44;47)

Alguns grupos da população são mais particularmente suscetíveis a reações adversas. O uso de medicamentos por indivíduos que pertencem a determinados grupos exige uma cuidadosa monitoração clínica e rigorosa avaliação risco/benefício de acordo com a gravidade do quadro. Os grupos dividem-se em:

- **Grupo I:** neonatos, crianças e idosos - indivíduos em extremos de idade são mais suscetíveis a reações adversas. Nos idosos, as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas decorrentes da idade contribuem para as reações. A polifarmácia, o desconhecimento de medicamentos prescritos por outros profissionais ou por automedicação, dificuldade de obediência ao regime prescrito por esquecimento, incompreensão ou deficiência física ou cognitiva, uso incorreto dos medicamentos pelo paciente ou seus cuidadores, terapia com múltiplos fármacos, característica desta faixa etária, colaboram para essa predisposição. Crianças, particularmente os recém-nascidos, devido às características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dessa faixa etária, diferem dos adultos e requerem maiores cuidados na terapêutica.

- **Grupo II:** gêneros – mulheres parecem ser mais suscetíveis às reações adversas a medicamentos do que os homens. Fatores predisponentes seriam o uso de anticoncepcionais, maior concentração de tecido adiposo, gestações, fatores hormonais, entre outros.
- **Grupo III:** gestantes – o uso de medicamentos deve ser avaliado considerando-se alterações farmacocinéticas e fisiológicas que ocorrem durante a gestação e os efeitos que podem ocorrer sobre o feto.
- **Grupo IV:** Patologias, presença de doenças ou condições clínicas associadas – pacientes portadores de insuficiência renal ou hepática apresentam maior risco de efeitos adversos a medicamentos eliminados por estes órgãos. A complexidade na conduta com esses pacientes é determinada não só pelas alterações funcionais como pelas implicações metabólicas como retenção de sódio, uremia, etc.
- **Grupo V:** Hipersensibilidade a fármacos: um exemplo característico é a reação anafilática.
- **Grupo VI:** Variabilidade genética - Respostas anormais a medicamentos podem ser decorrentes de alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas devido a um polimorfismo genético.

- **Grupo VII:** Associação de medicamentos – a incidência de reações adversas aumenta consideravelmente com o número de fármacos administrados. O uso abusivo de medicamentos de venda livre, a automedicação, o consumo de produtos naturais ou remédios caseiros colaboram consideravelmente com as interações medicamentosas. ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾

De acordo com a gravidade das reações adversas a medicamentos, pode-se ainda classificá-las como leve, moderada, grave ou letal. Define-se como leve a reação que não requer tratamentos específicos ou antídotos e não é necessária a suspensão do fármaco. A reação moderada normalmente exige modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão do fármaco agressor. Pode prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico. A reação é considerada grave quando se apresenta potencialmente fatal, requer interrupção da administração do medicamento e tratamento específico da reação adversa. Pode também levar a hospitalização ou ao prolongamento da estada de pacientes já internados. Finalmente, a letal contribui direta ou indiretamente para a morte do paciente. ^(49;50)

Com o surgimento de novos medicamentos com maior potência, toxicidade e custo, faz-se necessário um maior acompanhamento e estudos bem delineados, inclusive no período pós-lançamento no mercado, durante a comercialização do produto. Os estudos conduzidos pela indústria, normalmente não são suficientes para a segurança na prática clínica. Se a ocorrência das reações adversas provocadas pelo medicamento for baixa, a

probabilidade dessas reações serem identificadas antes da comercialização também será pequena. Isto se deve a amostras pequenas do estudo, ou a curta duração do mesmo, ou ainda a seleção inadequada dos voluntários. Dessa forma, é importante a monitorização dos novos medicamentos em todas as fases, com especial atenção na vigilância pós-comercialização, pois tem papel fundamental para a saúde pública, uso racional, seguro e custo-efetivo.

(43;51)

A área da ciência farmacêutica que se encarrega desta monitorização é a Farmacovigilância. Trata-se da aplicação dos conhecimentos e métodos epidemiológicos nos estudos dos efeitos nocivos dos medicamentos na população humana, a partir de coleta, registro e evolução sistemática das informações de reações adversas de medicamentos (RAM).⁽⁵⁰⁾

Os principais objetivos da farmacovigilância são:

- Identificar efeitos adversos não conhecidos;
- Quantificar o risco de efeitos adversos associados ao uso de medicamentos;
- Identificar fatores de risco relacionados aos efeitos indesejáveis;
- Informar e treinar os profissionais da assistência à saúde;
- Informar e subsidiar as autoridades sanitárias na regulamentação de fármacos.⁽⁴³⁾

Os estudos de utilização de medicamentos colaboram de forma efetiva com a Farmacovigilância, pois permitem conhecer a situação atual e colaborar com informações para realizar intervenções com objetivo de corrigir desvios.⁽⁵⁰⁾

Existe uma série de métodos utilizados para coletar informações sobre reações adversas a medicamentos. Entre os mais utilizados está a comunicação voluntária que se baseia na cooperação voluntária de farmacêuticos, enfermeiros, médicos ou outros profissionais da equipe de saúde. O profissional que suspeita de uma reação adversa apresentada por um paciente, comunica esta observação. No entanto, o sucesso do sistema de notificação espontânea depende basicamente da participação dos notificadores. A literatura indica uma baixa taxa de relatos espontâneos, menor que 10% das reações, apresentando-se como a principal falha do método. Os fatores que levam a essa baixa notificação não são conhecidos, porém uma possível justificativa seria a não percepção individual de cada profissional da importância da informação para a segurança dos medicamentos no mercado. Este procedimento requer o estabelecimento de centros regionais ou nacionais de farmacovigilância, nos quais devem existir profissionais capacitados para esta atividade. As reações adversas comunicadas devem ser avaliadas, procurando estabelecer causalidade ou associação entre o evento observado e os fármacos suspeitos. Estas avaliações podem dar origem a medidas restritivas tais como limitar a prescrição de um medicamento a determinadas circunstâncias ou retirá-lo do mercado. ⁽⁵⁰⁾

No Brasil, a avaliação da RAM não é habitual, embora isso venha sendo modificado desde a instituição do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), em maio de 2001, sediado na Unidade de Farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). ⁽⁵²⁾

O segundo método de coletar informações é através de busca ativa de reações adversas. Pode ser realizada por meio de buscas retrospectivas, em fichas clínicas dos pacientes, porém como foram atendidos no passado pode haver dados incompletos, o que prejudica a coleta. Ou por farmacovigilância prospectiva, realizada através de seguimento dos pacientes usuários do fármaco, dentro de um Programa de Atenção Farmacêutica. ⁽⁵⁰⁾

A atenção farmacêutica apresenta-se como uma boa opção para aumentar a adesão ao tratamento proposto, diminuir os problemas relacionados aos medicamentos e otimizar o resultado dos tratamentos. Desta forma, é importante a realização de estudos que utilizem esta ferramenta.

3.2. LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

As leucemias mielóides pertencem a um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por infiltração do sangue, da medula óssea e de outros tecidos por células neoplásicas do sistema hematopoiético. ⁽¹⁾

As primeiras publicações sobre pacientes com leucemia mielóide crônica (LMC) foram feitas em 1845, por John Hughes Bennet e em 1858 por Robert Virchow. O termo leucocitemia foi proposto por Bennet no final da década de 1840 e em 1870 a medula óssea passou a ser aceita como produtora de células do sangue. Em 1920, ficou definido que a LMC caracterizava-se também por basofilia e trombocitose. Nesta época, a mediana de sobrevida era de três anos sem tratamento, apesar de alguns registros de

sobrevida maior do que dez anos. Em 1960, Nowel e Hungerford, cientistas na cidade de Philadelphia, EUA, descobriram o cromossomo Philadelphia, a característica genética da LMC. ⁽⁵³⁾

Em 1996, o número estimado de novos casos de leucemia mielóide nos EUA foi 12.800. A incidência da leucemia mielóide crônica é de aproximadamente 1,5 por 100.000 da população ao ano, e a incidência ajustada à idade é mais alta em homens do que em mulheres (2,0 *versus* 1,2).⁽¹⁾ A LMC é rara em pacientes com idade inferior a 20 anos porém, a incidência de LMC aumenta lentamente com a idade até por volta dos 40 anos, quando começa a aumentar rapidamente. Ela pode, no entanto, ocorrer em crianças e em recém-nascidos, assim como em pessoas muito idosas. ⁽⁵⁴⁾

A LMC é uma doença mieloproliferativa que se origina a partir de uma célula mãe hematopoiética anormal resultando em proliferação clonal das células precursoras (*stem cell*) de medula óssea malignas e número excessivo de células mielóides em todos os estágios de maturação. ^(55;56) Pouco se sabe sobre a etiologia da leucemia mielóide crônica. Na maioria dos casos não há fatores predisponentes, mas a incidência foi maior em indivíduos pós-exposição à radiação ionizante (pacientes submetidos à radioterapia e sobreviventes das explosões atômicas no Japão) aumentando a chance de ocorrência. ^(54;57)

O diagnóstico de LMC raramente é difícil, sendo confirmado pela presença característica do cromossomo Philadelphia em amostra de medula óssea. Ele resulta de uma translocação recíproca entre os pares de cromossomos 9 e 22 e que promove o encurtamento visível dos braços longos

de um dos cromossomos 22. O cromossomo anormal t(9;22)(q34;q11) resultante é denominado Cromossomo Philadelphia (Ph).⁽⁵⁵⁾ A translocação do cromossomo 9 conduz à fusão entre uma porção do gene denominada de região do *breakpoint cluster region* (BCR), localizado no cromossomo 22, e o segmento do gene *leucemia murina de Abelson* (ABL), no cromossomo 9. Esse gene quimérico resultante BCR-ABL, codifica uma proteína de fusão de tamanho 210kDa, uma nova 210-KD tirosino-fosfoproteína-quinase, com atividade tirosina-quinase excessiva em relação ao produto normal de 145kDa do ABL, a qual se postula ser a responsável pela LMC. A proteína BCR-ABL leva a ativação da tirosina-quinase, resultando na fosforilação de vários substratos, ativando cascatas de transdução de múltiplos sinais, afetando o crescimento e diferenciação celular.^(55;58) A proteína BCR-ABL anômala parece proteger as células hematopoéticas da morte celular programada (apoptose) e reduz a adesão das células hematopoéticas à medula. A proteção à apoptose leva ao aumento da sobrevivência celular e a diminuição da adesão resulta no escape das células leucêmicas da influência regulatória que as células estromais normalmente exercem sobre as células hematopoéticas através do contato entre células estromais e células mãe.⁽⁵⁵⁾

A LMC representa aproximadamente 20% das leucemias e, clinicamente, apresenta-se em três fases diferentes: uma fase crônica, uma fase acelerada (de metamorfose ou de transformação) e uma fase aguda (blástica). A fase crônica apresenta grande número de células mielóides, de células eritróides e de plaquetas no sangue periférico e hiperplasia da medula óssea. Depois de aproximadamente 4-6 anos na fase crônica, a doença se acelera para a crise blástica da LMC. O paciente pode ficar nessa fase por

vários meses durante os quais o controle da doença é mais difícil do que na fase crônica. (1;59)

O início da fase crônica da LMC é geralmente insidioso. Como consequência, vários pacientes são diagnosticados enquanto ainda assintomáticos durante exames de saúde de triagem. Menos comuns são os aspectos relacionados com a disfunção dos granulócitos ou plaquetas, tais como infecções, trombose ou sangramento. As alterações laboratoriais mais freqüentes são diminuição ou aumento nas contagens das plaquetas que, em cerca de 30% dos pacientes pode chegar a acima de $700.000/\text{mm}^3$, como também o aumento na contagem de leucócitos, podendo chegar a $500.000/\text{mm}^3$, sendo a leucocitose com desvio escalonado, uma característica básica no diagnóstico. Outros pacientes apresentam-se com fadiga, mal estar e perda de peso, febre, sudorese noturna, púrpura ou têm sintomas resultantes do aumento do baço, como saciedade precoce e dor ou massa no hipocôndrio esquerdo. (1;60)

Para diagnóstico de LMC os exames laboratoriais são hemograma completo, aspiração e biopsia da medula óssea e pesquisa do cromossomo Philadelphia. Para o diagnóstico genético os testes disponíveis são: citogenética padrão, hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), reação de cadeia de polimerase (PCR) e através de análise por Northern e Southern blot. (60)

Na LMC utiliza-se para avaliação diagnóstica e terapêutica, além do parâmetro clínico, um parâmetro hematológico e um parâmetro citogenético de resposta terapêutica. O controle hematológico é facilmente realizado com a

análise do sangue periférico. Já o controle citogenético requer a colheita de células da medula óssea e observação da morfologia dos cromossomos durante a metáfase, relatando a proporção de células Ph+. É comum atingir resposta hematológica, mas sem resposta citogenética. ⁽¹⁾

A LMC geralmente apresenta boa resposta ao tratamento na fase crônica. A sobrevida mediana é de cinco a seis anos. A morte geralmente ocorre por transformação aguda terminal ou por hemorragia ou infecção intercorrentes. Vinte por cento dos pacientes sobrevivem 10 anos ou mais. ⁽⁵⁴⁾ A fase blástica é geralmente fatal e os pacientes que evoluem para essa fase têm mediana de sobrevida de 3 a 12 meses. ⁽⁶⁰⁾

As características utilizadas para definir as fases da LMC, conforme literatura são: na fase crônica da LMC, definida pela presença de todos os seguintes critérios: <15% blastos no sangue periférico (SP) e medula óssea (MO), <30% blastos+promielócitos no SP ou MO, <20% basófilos no SP, $\geq 100 \times 10^9/L$ plaquetas, sem envolvimento extramedular a não ser hepático ou esplênico. ⁽⁶¹⁾

A fase acelerada é caracterizada por um agravamento de sintomas, esplenomegalia progressiva, refratariedade ao tratamento com progressiva leucocitose e/ou trombocitose. Anemia e trombocitopenia também são observadas. Esta fase caracteriza-se pela presença de um dos critérios: 15%-29% blastos no SP ou MO, $\geq 20\%$ basófilos no SP, $< 100 \times 10^9/L$ plaquetas (plaquetopenia persistente não relacionada à terapia), $\geq 30\%$ blastos+promielócitos no SP ou MO (blastos <30%) ou ainda pelo

aparecimento de anormalidades genéticas adicionais que não estavam presentes no diagnóstico. ⁽⁶²⁾

Após um intervalo médio de 3 a 6 anos, ocorre uma mudança no curso da doença chamada de fase blástica. Ocorre um acúmulo progressivo de mieloblastos e promielócitos no sangue periférico ou na medula óssea. A fase blástica se caracteriza pela presença de $\geq 30\%$ blastos no SP ou MO, proliferação blástica extramedular ou agrupamentos de blastos na biópsia de MO. ⁽⁶³⁾ O tempo de duração da fase crônica varia entre os pacientes e, conforme as variáveis definidas pelo Escore Europeu para estratificação de grupos prognósticos que utiliza idade, tamanho do baço, basófilos, plaquetas, eosinófilos e blastos observados ao diagnóstico, classificam os pacientes em baixo risco, risco intermediário e de alto risco. ⁽⁶⁴⁾

Em doentes adultos, a avaliação do tratamento da LMC baseia-se em taxas de respostas hematológicas e citogenética globais e na sobrevida sem progressão da doença. ⁽⁴⁾ O grau e tempo das respostas hematológica, citogenética e molecular fornecem informações importantes para o prognóstico da LMC. ⁽⁶⁵⁾

É considerada resposta hematológica completa (RHC) na fase crônica, a presença de todos os critérios a seguir, confirmada em ≥ 4 semanas: leucócitos $< 10 \times 10^9/L$, plaquetas $< 450 \times 10^9/L$, mielócitos + metamielócitos $< 5\%$ no SP, ausência de blastos + promielócitos no SP, $< 20\%$ basófilos no SP, sem envolvimento extramedular e baço não palpável. ⁽⁶⁶⁾ A RHC em fase acelerada é definida por $< 5\%$ blastos na MO, ausência de blastos no SP,

contagem de neutrófilos absoluta $\geq 1.5 \times 10^9/L$ e plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ e sem envolvimento extramedular e baço não palpável. ⁽⁶²⁾

Quanto às respostas citogenéticas (RCG), uma resposta citogenética completa (RCGC) é caracterizada pela ausência de células Ph+ na MO; resposta citogenética parcial (RCGP) >1-35% células Ph+; resposta citogenética menor >36-65% células Ph+; resposta citogenética mínima >66-95% células Ph+ e ausência de RCG >95% células Ph+ ao cariótipo em ≥ 20 metáfases. A resposta citogenética maior (RCGM) combina as respostas completa e parcial (0% a 35% células Ph+). A perda de RCGC apresenta-se quando ocorre o reaparecimento de células Ph+ e a perda de RCGP quando surgem $\geq 30\%$ células Ph+ comparado com a avaliação anterior ou pelo cariótipo com $\geq 65\%$ células Ph+. ⁽⁶⁶⁾

Quanto ao tempo até a progressão, normalmente é definido como a data do início do tratamento até a ocorrência de qualquer um dos seguintes eventos: progressão para a fase acelerada ou crise blástica, óbito, perda de resposta hematológica completa, ou perda de resposta citogenética maior ou, em pacientes que não conseguiram atingir resposta hematológica completa ou aumento de leucócitos apesar do tratamento apropriado. A sobrevida global (SG) é calculada do início da terapia até a morte por qualquer causa. ^(62;66)

No Brasil, a estimativa de 2006 da taxa bruta de incidência das leucemias nos homens é de 6 por 100.000, e nas mulheres de 4,28 por 100.000. ⁽²⁾ A LMC em fase crônica é a que compõe 94,5% dos doentes com leucemia mielóide atendidos no âmbito do Sistema único de Saúde (SUS). Foi publicada a Portaria n° 431 da Secretaria de Atenção à Saúde e do Ministério

da Saúde em 3 de outubro de 2001, que estabeleceu o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica, que regulamenta as indicações dos diversos métodos e esquemas terapêuticos e estabelece mecanismos de acompanhamento e de avaliação de resultados. A mesma Portaria recomenda que o imatinibe seja utilizado como terapia alternativa ao alfa-interferona (IFN-alfa) e determina a utilização do Protocolo Clínico em caráter nacional, devendo ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, na regulação da autorização, codificação e remuneração dos procedimentos a eles correspondentes. ⁽³⁾

Até o momento, não dispomos no Brasil de dados de prevalência de reações adversas, incluindo definição de relação causa-efeito e gravidade, em pacientes em tratamento para LMC com mesilato de imatinibe.

3.3. TRATAMENTOS DA LMC

A primeira terapia efetiva no tratamento da LMC foi o arsênico em baixas doses, combinado com iodo e cloreto de potássio, ainda no século 19. O benzeno também foi utilizado até 1935. Os efeitos positivos do raio-X em esplenomegalia foram demonstrados por uma rápida diminuição do baço e uma pequena queda no número dos leucócitos em um paciente com LMC em 1903. O primeiro citostático utilizado em LMC foi a mostarda nitrogenada, desenvolvida na época da Primeira Guerra Mundial. Em 1947, foi demonstrada uma enorme queda no número dos leucócitos, por meio de infusão intravenosa

desse citostático. Em 1953, inicia-se o uso de bussulfam, um agente alquilante, dando início a era moderna da quimioterapia no tratamento da LMC. O uso do bussulfam com 6-tioguanina resultou em melhora da sobrevida e permaneceu como tratamento padrão durante 35 anos, até a introdução da hidroxiuréia (HU) na década de 70. Em 1972, a HU foi introduzida como tratamento da LMC, tornando-se medicamento de escolha para o controle da doença com taxas de resposta hematológica completa de até 80%. A HU é bem tolerada, com poucos efeitos colaterais tais como anemia megaloblástica, úlceras de mucosas e úlceras de perna, que só regredem com a suspensão do tratamento. ⁽⁶⁷⁾ A hidroxiuréia é superior ao bussulfam quanto a sobrevida, porém nenhum desses promovem resposta citogenética ou evitam a crise blástica. ⁽⁶⁸⁾

O alfa-interferona (IFN-alfa) foi introduzido no tratamento da LMC no início dos anos 80. Esse tratamento utilizado na fase inicial da doença apresenta taxas de resposta hematológica e resposta citogenética completas em torno de 80% e de 25%, respectivamente, além de aumentar a sobrevida dos pacientes, induzindo o desaparecimento do cromossomo Philadelphia e reduzindo a progressão da doença para a crise blástica. A partir de 1986, o transplante de medula óssea tornou-se o tratamento padrão para pacientes com leucemia mielóide crônica. ^(53;69;70)

Até poucos anos atrás, os tratamentos de escolha para LMC eram regimes com hidroxiuréia, IFN-alfa ou o transplante de medula óssea, e este limitado a um pequeno número de pacientes. O bussulfam também é eficaz no controle da doença, mas seus efeitos colaterais a longo prazo são consideráveis e atualmente é reservado a pacientes que não toleram a

hidroxiuréia. ^(55;71) O tratamento baseado em hidroxiuréia é bem tolerado e com menores efeitos adversos se comparado ao tratamento com IFN-alfa, mas tem limitações em sua eficácia, e sem atividade na progressão da doença e sobrevida. ⁽⁷²⁾ O tratamento com IFN-alfa está associado com maior tempo de vida sem progressão da doença se comparado com HU ou bussulfam, porém com baixa resposta citogenética completa. Também o tratamento com IFN-alfa tem efeitos negativos na qualidade de vida do paciente, e está associado a efeitos adversos desagradáveis como febre, calafrios, sintomas semelhantes a gripe, hipotensão, fadiga, e também efeitos neurocognitivos como depressão e falta de concentração. ^(55;73-75)

Até 1970, a LMC era invariavelmente uma doença fatal. Essa realidade foi modificada após a introdução, com sucesso do transplante de medula óssea alogênico, em 1986. O tratamento da LMC através do transplante de medula óssea é o único considerado com possibilidade de cura. Como a idade média do doente acometido inicialmente de LMC é de 50 anos, este fator, combinado com a ausência de doador histocompatível, limita a indicação de transplante a uma minoria de pacientes. Isto faz com que menos de 20% dos pacientes de LMC sejam curados com essa modalidade terapêutica. ⁽¹⁾

Mais recentemente, foi desenvolvido um inibidor específico da tirosina-quinase e comercializado, o mesilato de imatinibe. Um agente de uso oral na apresentação de comprimidos de 100mg e de 400mg. O mesilato de imatinibe é um derivado do 2-fenil-amino-pirimidina e inibidor seletivo da BCR-ABL-tirosina-quinase, incluindo o oncogene BCR-ABL, c-ABL, tirosina-

quinases c-Kit e receptores dos fatores de crescimento derivado de plaquetas, o qual induz remissão hematológica e citogenética na LMC. O fármaco ocupa o local de ligação do ATP de várias moléculas de tirosina-quinase e previne a fosforilação de substratos que são envolvidos na regulação do ciclo celular. (4;5;61)

Esse medicamento foi aprovado em maio de 2001 pelo *Food and Drug Administration* (FDA-USA), após estudos de fases I e II, para usos em doentes de LMC em fase blástica, em fase de transformação ou em fase crônica resistentes ou intolerantes a IFN-alfa e, em fevereiro de 2002, aprovado para o uso em tumores malignos do estroma gastrintestinal (GIST). (4;76) Em doentes adultos, a eficácia do mesilato de imatinibe na LMC baseia-se em taxas de resposta hematológica e citogenética globais e na sobrevida sem progressão da doença. (5)

A indicação do mesilato de imatinibe é restrita a indivíduos adultos. Tanto o FDA como a The European Agency for the Evaluation of Medicine Products (EMA) aprovam o mesilato de imatinibe no tratamento de paciente adulto com LMC, com base nas respostas hematológica e citogenética. (77;78) Para os pacientes pediátricos, não foi aceito no âmbito da Comissão Nacional de Ética na Pesquisa (CONEP), do Conselho Nacional de Saúde. O FDA, em setembro de 2006, aprovou o uso de imatinibe em pacientes menores de 18 anos como agente para o tratamento de LMC Philadelphia positivo, com diagnóstico recente. (77)

O mesilato de imatinibe tem sido considerado um potente tratamento para leucemia mielóide crônica, atingindo cerca de 95% de resposta

hematológica completa (RHC) e entre 50 a 80% de resposta citogenética completa (RCG).^(61;66;79) Além das respostas hematológica e citogenética, Kantarjian e colaboradores demonstraram a superioridade do mesilato de imatinibe em aumentar a sobrevida dos pacientes tratados através de estimativas de curvas de sobrevida baseadas nos dados presentes até o momento.⁽⁸⁰⁾ Em adição a essa superioridade terapêutica, a qualidade de vida dos pacientes foi avaliada em todos os domínios e revelaram escores significativamente mais elevados para o braço do imatinibe comparado ao braço do IFN-alfa. Os dados mostraram que os pacientes mantêm seu bem-estar enquanto estão sendo tratados com o MI.⁽⁸¹⁾

Entre os pacientes em uso de MI, tratados previamente com IFN-alfa, 10% tiveram progressão da doença em 18 meses, sugerindo que a monoterapia pode não ser suficiente para eliminar as células precursoras leucêmicas. Muitos mecanismos de resistência ao imatinibe têm sido descritos, os quais tentam explicar a falha da terapia e progressão da doença. Mutações na enzima, a qual modifica a estrutura da região da ligação na proteína com a molécula de ATP, são os mais freqüentes mecanismos identificados associados à falha do tratamento.⁽⁸²⁾

Atualmente, não há um tratamento com monoterapia definido para pacientes em fase blástica da leucemia. Usualmente, o tratamento inclui regime de quimioterapia utilizado em leucemia aguda. Estudos fase II, conduzidos em pacientes com diagnóstico de leucemia mielóide crônica em crise blástica, demonstraram que o tratamento com imatinibe nesta fase pode ser uma alternativa com baixa toxicidade e bons resultados.^(62;83)

Estudos continuam sendo conduzidos a fim de acompanhar os pacientes em uso de mesilato de imatinibe por maior período de tempo, em diferentes fases da LMC, analisando tanto as respostas hematológica e citogenética quanto a sobrevida sem a progressão da doença. Também são analisados os eventos adversos hematológicos e não hematológicos que contribuem para piorar a qualidade de vida dos pacientes e ao desenvolvimento da resistência ao MI. ^(63;79)

O mesilato de imatinibe é bem absorvido, atingindo o pico de concentração plasmática após duas a quatro horas de sua ingestão. A meia-vida é de, aproximadamente, 18 horas. O principal responsável pelo metabolismo do mesilato de imatinibe é o citocromo P450. Ao fim de sete dias, 81% da dose marcada é eliminada nas fezes (68%) e na urina (13%). A concentração plasmática do imatinibe pode ser alterada quando o medicamento é administrado com inibidores da atividade do P450 como o cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina. O metabolismo pode ser diminuído na presença desses medicamentos. Medicamentos como a dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, induzem a atividade do citocromo P450 e podem aumentar o metabolismo do imatinibe. Já os substratos do P450 (sinvastatina e ciclosporina) podem ter suas concentrações plasmáticas aumentadas pelo MI. ⁽⁶⁾ Sua dose oral ótima para tratamento da LMC em sua fase crônica é de 400 mg diariamente. Para os pacientes na fase acelerada ou crise blástica da doença a dose recomendada é de 600 mg por dia. O medicamento deve ser administrado em horários próximos às principais refeições, com um grande copo de água. ⁽⁵⁾

No estudo fase III, prospectivo, randomizado e aberto, que comparou o mesilato de imatinibe ao IFN- α como tratamento de primeira linha (*IRIS-The International Randomized Study of Interferon and STI571*), foram incluídos 553 pacientes em cada braço, com idade mediana de 51 anos (faixa entre 18 e 70 anos). Os resultados demonstraram a vantagem do MI em termos de respostas hematológica e citogenética, bem como melhor tolerância em doses de 400 mg/dia. ⁽⁶⁶⁾ Os dados moleculares obtidos no mesmo estudo mostraram que os indivíduos que atingem resposta molecular maior que 3 log em um ano apresentam probabilidade de sobrevida livre de progressão da doença de 100% em 30 meses. ^(66;84)

Após 60 meses de acompanhamento dos pacientes incluídos no estudo IRIS, 87% dos pacientes tratados com MI obtiveram resposta citogenética completa e a remissão hematológica completa foi alcançada por 98% dos pacientes em uso do medicamento. ⁽⁷⁹⁾

Uma das principais questões relativas ao tratamento com MI é o risco de refratariedade ou resistência primária. Embora a maioria dos pacientes com a doença em fase crônica recentemente diagnosticada consiga respostas duráveis com a terapia de imatinibe, foi observada resistência primária e secundária em pequena porcentagem de casos. Clinicamente, a resistência primária ao MI é definida como falta de resposta hematológica completa com três meses, falta de resposta citogenética maior com seis meses ou falta de resposta citogenética completa com doze meses de tratamento. ⁽⁸⁵⁾ A resistência adquirida ou secundária se desenvolve após uma resposta inicial. Na maioria dos casos, a causa da resistência secundária se deve a mutações

específicas no gene BCR-ABL que resulta em substituições de aminoácidos na quinase. Outros mecanismos incluem amplificações do BCR-ABL no transcrito ou em nível genômico. ⁽⁸⁶⁾

Aos pacientes identificados com o gene mutante BCR-ABL associado à resistência ao MI, deve ser considerada uma terapia alternativa. O prognóstico destes pacientes não é bom e as opções de tratamento são restritas. A dose do MI pode ser aumentada de 600mg para 800mg por dia com a possibilidade de aumentar o risco de efeitos adversos. Entretanto, as alternativas de escolha incluem o transplante de medula óssea, novos inibidores da tirosina-quinase, ainda em fase de pesquisa (dasatinibe e nilotinibe), ou inclusão em novos ensaios clínicos de outros inibidores. ⁽⁸⁷⁾

Dados da literatura sugerem que doses mais altas de MI, como 600mg ou 800mg, podem ser mais eficazes, observando-se completa remissão citogenética e molecular. Entretanto, doses mais elevadas estão fortemente relacionadas a reações indesejáveis. ⁽⁵⁾ Geralmente, as reações adversas relativas ao tratamento com mesilato de imatinibe são moderadas e resolvidas com redução da dose ou suspensão da terapia com posterior retomada do tratamento com dose pequena e aumentada gradativamente. ^(4;61;79) Dentre as reações adversas estão: edema, câibras, diarreia, náusea, mialgias, dor óssea, artralgias, dermatite não especificada, dor abdominal, fadiga, dispepsia, vômitos, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia, cefaléia e febre. ⁽⁷⁹⁾ Sendo as mais comuns em usuários de altas doses: retenção de líquidos, prurido, náusea, diarreia e câibras. ⁽⁶⁾ Kerkelä e colaboradores relataram insuficiência cardíaca congestiva em dez pacientes em uso de MI, a

qual também foi registrada como consequência do tratamento com o imatinibe em um paciente no relato de seguimento após 5 anos de tratamento. ^(79;88) As reações adversas cutâneas mais comumente citadas são o rash cutâneo e edema, com incidência de 66,7% e 65%, respectivamente. ⁽⁸⁹⁾ Mais raras são as reações cutâneas severas tais como a Síndrome de Stevens-Johnson e Síndrome de Sweet, também denominada dermatose neutrofílica aguda febril. ^(90;91)

Kantarjian e colaboradores publicaram um estudo de grupo único, multicêntrico, fase II, cujos pacientes receberam doses de 400 mg diárias e, em casos de falha na resposta hematológica completa, aumentaram a dose para 800 mg diárias. As reações adversas não hematológicas mais frequentes entre os pacientes com dose de 800 mg foram edema superficial, náusea, câibras e ganho de peso corpóreo. Dentre as reações adversas hematológicas, as mais frequentes foram neutropenia e leucopenia. ⁽⁶¹⁾

Em resumo, a análise crítica da evidência científica do MI na LMC permite afirmar que, até o presente momento, nenhum dos ensaios clínicos foi capaz de demonstrar aumento na sobrevida dos pacientes com LMC diretamente. A evidência científica disponível atualmente permite estimar, a partir da resposta citogenética completa e resposta molecular (aceito como marcador prognóstico de doença) que o imatinibe deverá reduzir a mortalidade. Admitindo-se os dados do ensaio clínico original ⁽⁶⁶⁾ de que o tratamento com alfa-interferona mais citarabina produza 35% de RCG e com o MI de 87%, se aceita que o impacto na sobrevida seja muito provável. Apesar do seguimento de 5 anos destes pacientes não ter ainda demonstrado aumento na sobrevida,

os dados de superioridade sobre RCG foram mantidos e aguardam-se os estudos com período maior de tratamento para confirmação desta hipótese.^(79;92;93)

O tratamento com mesilato de imatinibe é de alto custo, sendo estimado um custo anual de R\$ 56.000,00 a R\$ 84.000,00 para um paciente de LMC adulto, em doses de 400mg/dia e 600mg/dia, respectivamente. No Brasil, este tratamento é totalmente financiado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Segundo informações do DATASUS/MS, em 2006, o Ministério da Saúde do Brasil gastou aproximadamente R\$ 163.000.000,00 com este medicamento para ressarcimentos das APACs (Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade) para o tratamento da LMC nas diferentes fases, em todo território nacional.

3.4. QUALIDADE DE VIDA

Historicamente, desde os anos 60 do século XX, a expressão *qualidade de vida* tem sido utilizada de forma cada vez mais freqüente. O grande avanço da ciência em todas as áreas, inclusive na medicina e áreas afins, disponibilizando inúmeros tratamentos novos, pode induzir a conseqüências prejudiciais ao ser humano, inclusive afetando diretamente no seu modo de vida.⁽¹⁰⁾

Na área da saúde, o conceito de qualidade de vida é relativamente recente e, nos últimos anos, tem sofrido influência de novos

paradigmas. O que determina o processo saúde-doença caracteriza-se como multifatorial e complexo, relacionado aos aspectos econômicos, sócio-culturais, à experiência pessoal e a estilos de vida. ⁽⁹⁴⁾

A mudança do perfil de morbimortalidade, tanto em países desenvolvidos com nos países em desenvolvimento, indica o aumento da prevalência das doenças crônico-degenerativas. Os avanços nos tratamentos e controle dessas doenças têm proporcionado o aumento da sobrevida desses pacientes e contribuído para a mudança desse perfil. ⁽¹⁰⁾

A qualidade de vida pode ser avaliada de várias maneiras e, independente dessa avaliação, na pesquisa em saúde não se deve levar em conta somente os resultados fisiológicos, mas também os efeitos como um todo na vida do paciente. ⁽⁹⁵⁾

Uma crescente preocupação com a qualidade de vida fez emergir um movimento dentro das áreas de ciências biológicas e humanas, que levou a solidificar uma maior conscientização e preocupação com o bem-estar das pessoas, no intuito de valorizar parâmetros mais amplos que o controle de sintomas, a diminuição da mortalidade ou o aumento da expectativa de vida. As avaliações dos resultados dos tratamentos deixam de ser baseadas somente em avaliações clínicas e passa a considerar também a avaliação do indivíduo no que diz respeito a sua saúde. ⁽⁹⁶⁾ Conseqüentemente, a avaliação da qualidade de vida foi acrescentada nos ensaios clínicos como mais uma questão a ser estudada, além da eficácia e da segurança da nova intervenção proposta. ^(11;94)

Duas tendências quanto ao conceito do termo qualidade de vida na área da saúde tem sido identificadas: a primeira tendência como um conceito mais genérico e amplo, influenciada por estudos sociológicos e a segunda, como um termo relacionado à saúde, mais diretamente associada às enfermidades ou em suas intervenções. ⁽⁹⁴⁾

Vários são os conceitos para qualidade de vida centrados na avaliação subjetiva do paciente. Inicialmente, a definição para qualidade de vida apresentava-se ligada ao impacto da saúde do indivíduo na sua capacidade de viver plenamente. ⁽¹⁰⁾ Segundo Hunt, o conceito para qualidade de vida possui interfaces com dimensões de saúde, status de funcionalidade, qualidade de vida relacionada à saúde, felicidade, bem estar subjetivo e qualidade de vida ajustada em anos. ⁽⁹⁷⁾

Mesmo não havendo consenso sobre o conceito de qualidade, um grupo de estudiosos do assunto consideram três aspectos essenciais: subjetividade, multidimensionalidade e presença de dimensões positivas e negativas. Nesse contexto, a OMS, através do Grupo de Qualidade de Vida, definiu qualidade de vida como *“a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”*. ⁽¹⁰⁾

Ultimamente, têm sido grande a preocupação e a conscientização do ser humano quanto ao seu bem-estar e sua qualidade de vida e, conseqüentemente, têm proliferado também as tentativas de desenvolvimento de metodologias para sua avaliação. Vários instrumentos para medir a qualidade de vida foram desenvolvidos nos últimos anos, principalmente nos

Estados Unidos. Para Fleck e colaboradores, a tradução desses questionários para aplicação transcultural, é um tema controverso. ⁽¹⁰⁾

Os instrumentos para avaliação da qualidade de vida podem ser divididos em categorias de acordo com as perspectivas que eles se propõe a avaliar: os que avaliam qualidade de vida em geral, qualidade de vida ligada à saúde e qualidade de vida ligada a uma doença específica. ⁽⁹⁸⁾ Em geral, esses instrumentos derivam de um referencial social. Um exemplo de instrumento desta categoria é o desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde, o *World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL)*. Os instrumentos que avaliam a segunda categoria, ligados à saúde, enfocam os aspectos afetados pelo fato de estar doente. Um representante deste grupo, e um dos instrumentos mais utilizados em todo o mundo, é o *Medical Outcome Study Short Form-36 (MOS SF-36)*. Por fim, a terceira categoria ligada a uma doença específica, focaliza aspectos específicos de uma determinada doença em relação à qualidade de vida. Um exemplo é o *Seattle Angina Questionnaire (SAQ)*, criado para pacientes que sofrem de angina. ⁽⁹⁸⁾

Com o intuito de obter um instrumento que medisse a qualidade de vida dentro de uma mesma perspectiva, em diferentes países, e que fosse abrangente para diversas culturas, a Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveu um projeto colaborativo multicêntrico. A partir desse projeto, foi elaborado o WHOQOL-100, um instrumento de avaliação de qualidade de vida composto por 100 questões, abrangendo seis domínios: físico, psicológico, independência, relações sociais, ambiente e aspectos espirituais. ⁽¹⁰⁾

Uma versão mais curta do *WHOQOL-100* foi desenvolvida pelo Grupo de Qualidade de Vida da OMS, a partir de informações do teste de campo em 18 países, de 20 centros diferentes, devido à necessidade de questionários curtos que demandem curto espaço de tempo para seu preenchimento, mas com características psicométricas satisfatórias. Intitulada *WHOQOL-bref*, essa versão abreviada consta de 26 perguntas, sendo que duas são de caráter geral e as demais 24 questões, representam cada uma das 24 facetas que compõe o instrumento original (Dor e desconforto, energia e fadiga, sono e repouso, mobilidade, atividades da vida cotidiana, dependência de tratamento fármaco-terapêutico, capacidade de trabalho, entre outras). Assim, diferente do *WHOQOL-100* em que cada uma das 24 facetas é avaliada a partir de 4 questões, no *WHOQOL-bref* cada faceta é avaliada por apenas uma questão. ⁽⁹⁹⁾

O *WHOQOL-bref* foi traduzido em vários idiomas e validado em diversos países. No Brasil, este trabalho foi realizado por Fleck e colaboradores na Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Sua validação em português apresentou boa consistência interna, validade discriminante, validade concorrente, validade de conteúdo e confiabilidade de teste-reteste. O *WHOQOL-bref* é um instrumento genérico, auto-aplicável, mas pode também ser aplicado pelo entrevistador. É útil em situações clínicas onde não há possibilidade de cura de uma doença, apenas recuperação ou remissão parciais e o tratamento é apenas paliativo como na leucemia mielóide crônica.

⁽⁹⁹⁾

O final do século XX foi caracterizado por um aumento na prevalência das doenças crônicas e infecciosas devido à maior disponibilidade de tratamentos como também de melhor prevenção. Sabe-se também, que pacientes com doenças crônicas vivenciam efeito negativo significativo na qualidade de vida. ⁽¹⁰⁰⁾

Um estudo conduzido por Kluin-Nelemans e colaboradores comparou dois grupos recebendo diferentes doses de IFN-alfa para o tratamento de leucemia mielóide crônica em pacientes com diagnóstico recente. Paralelamente, também foi realizada uma avaliação da qualidade de vida desses pacientes no início do tratamento e a cada seis meses. Em ambos os braços houve queda nos níveis funcionais e globais de saúde comparada à avaliação inicial, sem diferença significativa entre os grupos. ⁽¹⁰¹⁾

Hahn e Glenening acompanharam os pacientes com leucemia mielóide crônica na fase crônica, em estudo multicêntrico, aberto, fase III (IRIS), em tratamento com mesilato de imatinibe ou IFN-alfa. A qualidade de vida foi avaliada quanto aos aspectos físicos, funcionais, social e familiar, e bem estar emocional, no início do tratamento, mensalmente por seis meses e, posteriormente nos meses 9 e 12. Houve significativo declínio nos escores de qualidade de vida do grupo tratado com IFN-alfa enquanto que os escores do grupo em tratamento com MI permaneceram constantes durante os doze meses de acompanhamento, nos respectivos intervalos de tempo. Nos pacientes que trocaram de tratamento durante o estudo, do IFN-alfa para imatinibe devido à intolerância ao tratamento, houve um aumento nos escores após a troca. Além disso, os pacientes em tratamento com MI reportaram

menor fadiga, leve queixa emocional e cognitiva, melhor funcionalidade social e grande tendência a considerar seu estado de saúde equivalente a um estado de saúde perfeita. ⁽⁸¹⁾

Nos últimos anos, a qualidade de vida vem se estabelecendo como um parâmetro cada vez mais útil para determinar o impacto global dos tratamentos, incluindo a visão do paciente. As medidas de qualidade de vida são importantes para a prática clínica e pesquisas, auxiliando a equipe assistencial nas decisões e priorizando problemas, inclusive na comunicação com os pacientes identificando suas preferências como também prevenindo intercorrências. ⁽¹²⁾

3.5. LOGÍSTICA DA DISPENSAÇÃO E CUSTOS DO TRATAMENTO PARA O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), o mesilato de imatinibe é distribuído aos pacientes em tratamento ambulatorial para leucemia mielóide crônica através da Farmácia de Programas Especiais (FAPE), localizada no ambulatório. São atendidos 59 pacientes portadores de LMC em uso de mesilato de imatinibe com doses que variam de 400mg/dia a 600mg/dia. A dispensação do mesilato de imatinibe pela FAPE restringe-se a somente a entrega de quantidade de comprimidos, conforme prescrição médica, suficiente para tratamento de 30 dias, sem acompanhamento individual pelo farmacêutico, independente das condições clínicas do paciente e de sua próxima consulta de avaliação pela equipe médica do Serviço de Hematologia.

São dispensadas, aproximadamente, 8.000 cápsulas de mesilato de imatinibe por mês, que representam um custo mensal aproximado de R\$ 300.000,00. O HCPA gerencia a aquisição, armazenamento e distribuição desse medicamento. O ressarcimento é através de convênio com a Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, mediante pagamento da APAC (Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade), conforme a Portaria SAS/MS nº 432, de 03 de outubro de 2001 que estabelece a Tabela de Procedimentos do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde - SIA/SUS, relacionados ao tratamento da Leucemia Mielóide Crônica em suas diferentes fases. ⁽³⁾

4 JUSTIFICATIVA

A dispensação orientada de tratamentos de doenças crônicas é fundamental para favorecer a adesão a farmacoterapia e estabelecer relação de confiança entre farmacêutico e paciente. O desenvolvimento desse trabalho partiu da necessidade de estabelecer uma logística de dispensação eficiente e sistemática, bem como promover um programa de atenção farmacêutica aos pacientes portadores de leucemia mielóide crônica. O tratamento com MI é realizado ambulatorialmente e os efeitos adversos podem diminuir a adesão dos pacientes bem como sua qualidade de vida, comprometendo os resultados. Adicionalmente, o alto custo do tratamento exige o acompanhamento e supervisão do uso para evitar desperdícios e avaliar a efetividade do tratamento, uma vez que a realidade assistencial difere consideravelmente do

contexto dos estudos de eficácia e a experiência a longo prazo ainda é limitada.

O presente estudo propõe o acompanhamento dos pacientes em tratamento com mesilato de imatinibe, avaliando a tolerância às diferentes doses do medicamento, as reações adversas, respostas à terapia e a qualidade de vida.

5 OBJETIVO

5.1. Objetivo Geral:

O objetivo deste estudo é avaliar a efetividade do mesilato de imatinibe no tratamento de pacientes com Leucemia Mielóide Crônica no ambulatório do HCPA.

5.2. Objetivos específicos:

1. Descrever as taxas de reações adversas ao MI;
2. Classificar as reações adversas ao MI segundo Algoritmo de Naranjo;
3. Relacionar as frequências de reações adversas com as doses de MI;
4. Avaliar as respostas ao tratamento com MI;
5. Avaliar a qualidade de vida dos pacientes.

6 MÉTODOS

6.1. DELINEAMENTO

Coorte não controlada, contemporânea.

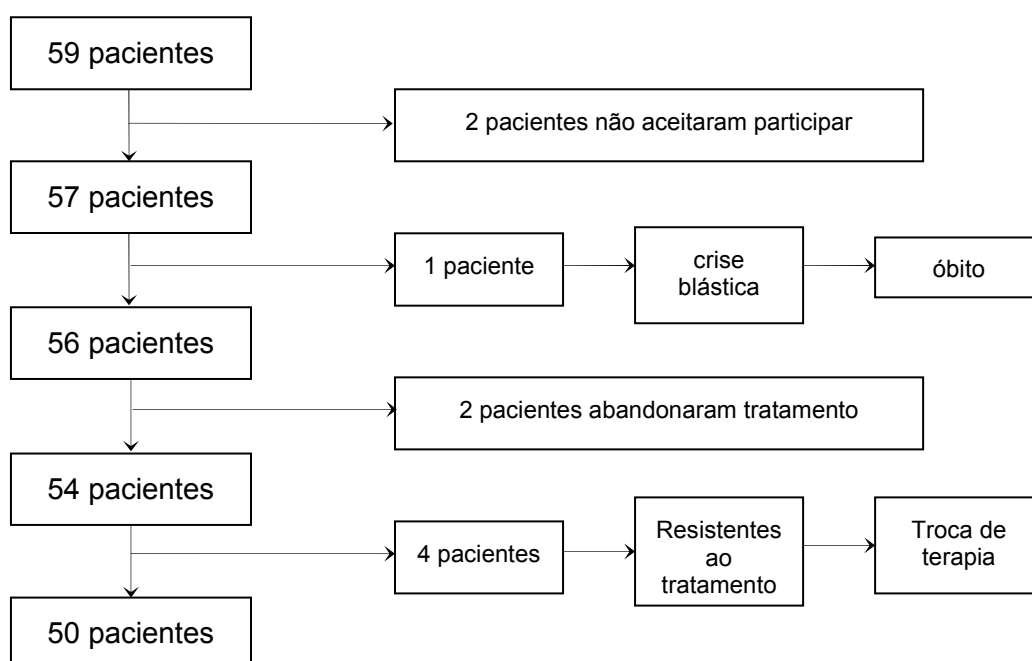
6.2. AMOSTRA

6.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes com as seguintes características:

- Diagnóstico de LMC em tratamento com MI no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), entre setembro de 2005 e julho de 2007;
- Idade de 18 anos ou mais;
- Concordância e assinatura do termo de consentimento.

Fluxograma de inclusão de pacientes na coorte



6.2.2. Amostragem

A amostragem foi seqüencial e os pacientes foram oriundos do ambulatório de LMC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pacientes considerados elegíveis foram encaminhados para avaliação dos critérios de inclusão. Aqueles pacientes que preencheram todos os critérios de elegibilidade foram convidados a participar do estudo. Receberam informações referentes ao estudo e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Os pacientes foram agrupados de acordo com a dose de tratamento: menor ou igual a 400 mg (≤ 400 mg) e acima de 400 mg (> 400 mg).

6.3. PROCEDIMENTOS

6.3.1. Entrevista estruturada

Os pacientes foram convidados a participar do estudo no momento da retirada mensal do MI na FAPE, ou na primeira retirada para os pacientes que estavam iniciando o tratamento no período do estudo. Nesta primeira entrevista entre o pesquisador e o paciente, foram seguidas as seguintes ações:

1. Fornecer informações sobre o estudo;
2. Convidar o paciente a participar do estudo;
3. Ler e assinar o termo de consentimento informado (Anexo 1);
4. Preencher a ficha de acompanhamento farmacêutico; (Anexo 2)

5. Fornecer a quantidade de comprimidos de MI até a próxima entrevista farmacêutica;
6. Fornecer as informações sobre o tratamento juntamente com as orientações escritas sobre o MI (Anexo 3)
7. Aplicar o questionário WHOQOL-BREF (Anexo 4)
8. Agendar com o paciente o próximo encontro na FAPE.

Nas onze entrevistas mensais subseqüentes, foram seguidas as seguintes ações:

1. Questionar sobre os sintomas dos últimos 30 dias;
2. Verificar resultados de exames solicitados pelo hematologista, registrados no prontuário eletrônico;
3. Questionar a ocorrência de RAM;
4. Preencher a ficha ocorrência de RAM (Anexo 5);
5. Classificar a RAM conforme algoritmo de Naranjo e de acordo com a gravidade (Anexo 6);
6. Fornecer a quantidade de comprimidos de MI até a próxima entrevista;
7. Aplicar o questionário WHOQOL-BREF na sexta e décima segunda entrevista (Anexo 4);
8. Agendar com o paciente a próxima entrevista na FAPE.

6.3.2. Acompanhamento pelo farmacêutico

O acompanhamento foi realizado pela farmacêutica ou por uma acadêmica de Farmácia por doze meses. A acadêmica foi devidamente treinada para a realização dos procedimentos durante as entrevistas. As

entrevistas foram mensais, presenciais com os pacientes e, em caso do não comparecimento, via contato telefônico. Durante a primeira entrevista com a farmacêutica eram registradas na Ficha de Acompanhamento (Anexo 2) as informações gerais do paciente com relação ao tratamento com MI e fornecidas as orientações de acordo com o Guia de Orientações ao Paciente (Anexo 3).

6.4. TAMANHO DA AMOSTRA

Com uma amostra de 50 pacientes e, considerando uma taxa de ocorrência de eventos adversos de 50%, a margem de erro máximo deste estudo foi estimada em $\pm 15\%$ ($1,96 \times \sqrt{50 \times 50/50}$) com confiabilidade de 95%.

6.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Um banco de dados foi desenvolvido em Access e analisado pelo SPSS 14.0. As análises descritivas foram feitas utilizando média \pm desvio padrão para as variáveis contínuas e ainda, frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas.

Os eventos adversos foram descritos utilizando-se proporções com seus respectivos intervalos de confiança de 95%, baseados na distribuição binomial. As variáveis quantitativas e ordinais de larga escala (ex: escore WHOQOL, idade, dosagens laboratoriais) foram descritas por média de desvio padrão e, na presença de assimetria, por mediana e amplitude interquartil. Os

escores de qualidade de vida e os eventos adversos relacionados ao tratamento com MI foram comparados nos dois grupos nos tempos zero, 6 e 12 meses através de análise de variância. As taxas de reações adversas e nos dois grupos serão comparadas através de um teste qui-quadrado. Foi considerada uma significância estatística de 5%.

7. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi avaliado e aprovado pela Comissão Científica e de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todos os pacientes receberam informações sobre o estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. (Anexo 1)

8. FONTE DE FINANCIAMENTO

Agência de fomento: Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/UFRGS.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- (1) Wetzler M, Byrd JC, Bloomfield CD. Acute and Chronic Myeloid Leukemia. In: Kasper DL, Fauci MS, Longo DL, Braunwald M, Hauser SL, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16 ed. United States of America: McGraw-Hill Companies; 2005. p. 631-41.
- (2) BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro INCA 2005 [cited 2007 Oct 21];2005. 94p Available from: URL: www.inca.gov.br/estimativa/2006/versaofinal.pdf.
- (3) BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria 431 de 03/10/2001. DOU nº 192 de 5 de outubro de 2001 Brasília DF 2001 [cited 2006 May 24]; Available from: URL: <http://www.anvisa.gov.br>
- (4) Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate--a new oral targeted therapy. N Engl J Med 2002 Feb 28;346(9):683-93.
- (5) 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 Apr 5;344(14):1031-7.
- (6) Drugdex Drug Evaluations. MICROMEDEX. Healthcare Series - Integrated Index System 2005123. 1974-2005
- (7) Cortes J, Giles F, O'Brien S, Thomas D, Garcia-Manero G, Rios MB, et al. Result of high-dose imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha. Blood 2003 Jul 1;102(1):83-6.
- (8) Liekweg A, Westfeld M, Jaehde U. From oncology pharmacy to pharmaceutical care: new contributions to multidisciplinary cancer care. Support Care Cancer 2004;12:73-9.
- (9) ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica: Proposta. Brasília, Organização Panamericana de Saúde. 24p 2002
- (10) Fleck MPA, Leal OF, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, et al. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). Rev Bras Psiquiatr 1999;1:19-28.
- (11) Sneeuw KCA, Sprangers MAG, Aaronson NK. The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease. J Clin Epidemiol 2002;55(11):1130-43.

- (12) Carr AJ, Higginson IJ. Are quality of life measures patient centred? *BMJ* 2001;322:1357-60.
- (13) Alvarez IR. Farmacia Clínica, sus objetivos y perspectivas de desarrollo. In: Arancibia A, Cid E, Domecq C, Paulos C, Pezzani M, Pinilla E, et al., editors. *Fundamentos de Farmacia Clínica*. 1 ed. Chile: PIADE; 1993. p. 3-12.
- (14) Bonal J. Evolución de la profesión farmacéutica. In: Servicio de Farmacia.Hospital de La Santa Creu I Sant Pau, editor. XXXI Curso de Farmacia Clínica. Tomo I Teoría. 1 ed. Barcelona: 2004. p. 45-53.
- (15) Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *El ejercicio de la Atención Farmacéutica*. 1 ed. Madrid: 2000.
- (16) Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:533-43.
- (17) Mikeal RL, Lazarus HL, Brown TP, Winson MC. Quality of Pharmaceutical Care in hospital. *Am J Hosp Pharm* 1975;32:567-74.
- (18) Brodie DC, Parish PA, Poston YW. Societal needs for drugs and drug-related services. *Am J Pharm Educ* 1980;44:276-8.
- (19) OMS. Organización Mundial de la Salud: Informe de Tokio sobre el papel del Farmacéutico en el sistema de atención de salud. *Ars Pharm* 1995;36:285-92.
- (20) Tomechko MA, Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ. Q and A from the Pharmaceutical care Projeet un Minnesota. *Am Pharm* 1995;35:30-9.
- (21) Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. *Consenso sobre Atención Farmacéutica*. Madrid 2001;Ministerio de Sanidad y Consumo.
- (22) Lee MP, Ray MD. Planning for pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1993;50:1153-8.
- (23) Cvitanic MV. Metodología de seguimiento de pacientes. In: Arancibia A, Cid E, Domecq C, Paulos C, Pezzani M, Pinilla E, et al., editors. *Fundamentos de Farmacia Clínica*. Chile: PIADE; 1993. p. 13-8.
- (24) ASHP. ASHP Statement on Pharmaceutical Care. *American Society of Health-System Pharmacists* 1998;177-9.
- (25) Strand LM. Pharmaceutical Care: The Minnesota Model. *Pharm J* 1997;258:899-904.
- (26) Lip GY, Beevers DG. Doctors, nurses, pharmacists and patients--the Rational Evaluation and Choice in Hypertension (REACH) survey of hypertension care delivery. *Blood Press Suppl* 1997;1:6-10.

- (27) Furmaga EM. Pharmacist management of a hyperlipidemia clinic. *Am J Hosp Pharm* 1993;50(1):91-5.
- (28) Peterson GM, Fitzmaurice KD, Naunton M, Vial JH, Stewart K, Krum H. Impact of pharmacist-conducted home visits on the outcomes of lipid-lowering drug therapy. *J Clin Pharm Ther* 2004;29(1):23-30.
- (29) Sadik A, Yousif M, McElnay JC. Pharmaceutical care of patients with heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 2005 Aug;60(2):183-93.
- (30) Weinberger M, Murray MD, Marrero DG, Brewer N, Lykens M, Harris LE, et al. Effectiveness of pharmacist care for patients with reactive airways disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002 Oct 2;288(13):1594-602.
- (31) Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions for enhancing medication adherence (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2007;Oxford: Update Software(4).
- (32) McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions. *JAMA* 2002;288:2868-79.
- (33) BOPA. Position statement on safe practice and the pharmaceutical care of patients receiving oral anticancer chemotherapy. *British Oncology Pharmacy Association* 2004 [cited 2006 Feb 18];<http://www.bopa-web.org/Publications/oralchemofinal.htm>
- (34) O'Neill VJ, Twelves CJ. Oral Cancer treatment: developments in chemotherapy and beyond. *British Journal of Cancer* 2002;87:933-7.
- (35) Waterhouse DM, Calzone KA, Mele C, Brenner, DE. Adherence to oral tamoxifen: a comparison of patient self-report, pill count, and microelectronic monitoring. *J Clin Oncol* 1993;11:1189-97.
- (36) Lebovits AH, Strain JJ, Schleifer SJ, Tanaka JS, Bhardwal S, Messe MR. Patient noncompliance with self administered Chemotherapy. *Cancer* 1990;65:17-22.
- (37) Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to Therapy with oral Antineoplastic Agents. *Journal of The National Cancer Institute* 2002;94:652-61.
- (38) Stokes L, Smith A, Langley CA, Marriot JF, Wilson KA. The extend and reasons for compliance failure with oral treatment regimens in hematology outpatients. *The International Journal of Pharmacy Practice* 2002;10:R47.
- (39) Panel de Consenso. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm* 2007;48:5-17.

- (40) Panel de Consenso ad hoc. Consenso de Granada sobre Problemas relacionados con Medicamentos. *Pharmaceutical Care* 1999;1:107-12.
- (41) Panel de Consenso. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas relacionados con Medicamentos. *Ars Pharm* 2002;43:175-84.
- (42) FORO. Documento sobre PRM y RMN: conceptos y definiciones. *Farmacéuticos* 2006;315:28-9.
- (43) Marin N, Luiza VL, Castro CG, Santos SM. Assistência Farmacêutica para Gerentes Municipais. OPAS/OMS ed. 2003.
- (44) Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reaction: definitions, diagnosis and management. *Lancet* 2000;356:1255-9.
- (45) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
- (46) Heineck I, Camargo AL, Ferreira MB. Reações adversas a medicamentos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MB, editors. *Farmacologia Clínica - Fundamentos da Terapêutica Racional*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 73-85.
- (47) Laporte JR, Capelaa D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamento. In: Laporte JR TG, editor. *Principios de Epidemiologia del Medicamento*. 2 ed. Barcelona: Masson; 1993. p. 99-100.
- (48) Katzung BG. Special aspects of geriatric pharmacology. In: Katzung BG, editor. *Basic & Clinical Pharmacology*. 8 ed. New York: Lange Medical Books/MacGraw-Hill; 2001. p. 1036-44.
- (49) Magalhães SMS, Carvalho WS. Reações adversas a medicamentos. In: Gomes MJVM, Moreira AM, editors. *Ciências Farmacêuticas: Uma abordagem em Farmácia Hospitalar*. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 125-45.
- (50) ROA EP. Farmacovigilância: objetivos e métodos. In: Arancibia A ea, editor. *Fundamentos de Farmacia Clínica*. 1 ed. Santiago do Chile: PIADE; 1993. p. 309-17.
- (51) Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamento y de farmacovigilancia. In: Laporte JR, Tognoni G, editors. *Principios de Epidemiologia del Medicamento*. Barcelona: Masson; 1993. p. 1-24.
- (52) BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 696, de 7 de maio de 2001. Institui o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*. ANVISA 2001 [cited 2005 Nov 5]; Available from: URL: <http://www.anvisa.gov.br>

- (53) Geary CG. The story of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2000 Jul;110(1):2-11.
- (54) Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. Leucemia mielóide crônica e mielodisplasia. *Fundamentos em Hematologia*. 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2004. p. 188-98.
- (55) Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999 Apr 29;340(17):1330-40.
- (56) Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999 Jul 15;341(3):164-72.
- (57) Sillaber C, Mayerhofer M, Aichberger KJ, Krauth MT, Valent P. Expression of angiogenic factors in chronic myeloid leukaemia: role of the bcr/abl oncogene, biochemical mechanisms, and potential clinical implications. *Eur J Clin Invest* 2004 Aug;34 Suppl 2:2-11.
- (58) Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science* 1990 Mar 2;247(4946):1079-82.
- (59) Calabretta B, Perrotti D. The biology of CML blast crisis. *Blood* 2004 Jun 1;103(11):4010-22.
- (60) Redaelli A, Bell C, Casagrande J, Stephens J, Botteman M, Laskin B, et al. Clinical and epidemiologic burden of chronic myelogenous leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004 Feb;4(1):85-96.
- (61) Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002 Feb 28;346(9):645-52.
- (62) Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002 Mar 15;99(6):1928-37.
- (63) Lahaye T, Riehm B, Berger U, Paschka P, Muller MC, Kreil S, et al. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: a 4.5-year follow-up. *Cancer* 2005 Apr 15;103(8):1659-69.
- (64) Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998 Jun 3;90(11):850-8.

- (65) Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2007 Jul 28;370(9584):342-50.
- (66) O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003 Mar 13;348(11):994-1004.
- (67) Osarogiagbon UR, McGlave PB. Chronic myelogenous leukemia. *Curr Opin Hematol* 1999 Jul;6(4):241-6.
- (68) Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. *Blood* 1993 Jul 15;82(2):398-407.
- (69) Randolph TR. Chronic myelocytic leukemia--Part I: History, clinical presentation, and molecular biology. *Clin Lab Sci* 2005;18(1):38-48.
- (70) Talpaz M. Interferon-alfa-based treatment of chronic myeloid leukemia and implications of signal transduction inhibition. *Semin Hematol* 2001 Jul;38(3 Suppl 8):22-7.
- (71) Goldman JM, Druker BJ. Chronic myeloid leukemia: current treatment options. *Blood* 2001 Oct 1;98(7):2039-42.
- (72) Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood* 1999 Sep 1;94(5):1517-36.
- (73) Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood* 1994 Dec 15;84(12):4064-77.
- (74) Borden EC, Parkinson D. A perspective on the clinical effectiveness and tolerance of interferon-alpha. *Semin Oncol* 1998 Feb;25(1 Suppl 1):3-8.
- (75) Bacik J, Mazumdar M, Murphy BA, Fairclough DL, Eremenco S, Mariani T, et al. The functional assessment of cancer therapy-BRM (FACT-BRM): a new tool for the assessment of quality of life in patients treated with biologic response modifiers. *Qual Life Res* 2004 Feb;13(1):137-54.
- (76) Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004 Sep 25;364(9440):1127-34.

- (77) FDA. Food and Drug Administration (US) 2007 [cited 2006 May 22]; Available from: URL: <http://www.fda.gov>
- (78) EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicines for Human Health 2006 [cited 2006 May 22]; Available from: URL: <http://www.emea.eu.int>
- (79) Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006 Dec 7;355(23):2408-17.
- (80) Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J, Giles FJ, Rios MB, Shan J, et al. Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase: comparison with historic data. *Cancer* 2003 Dec 15;98(12):2636-42.
- (81) Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, Hudgens SA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *J Clin Oncol* 2003 Jun 1;21(11):2138-46.
- (82) Branford S, Rudzki Z, Walsh S, Grigg A, Arthur C, Taylor K, et al. High frequency of point mutations clustered within the adenosine triphosphate-binding region of BCR/ABL in patients with chronic myeloid leukemia or Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who develop imatinib (STI571) resistance. *Blood* 2002 May 1;99(9):3472-5.
- (83) Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002 May 15;99(10):3530-9.
- (84) Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003 Oct 9;349(15):1423-32.
- (85) Shah NP. Loss of response to imatinib: mechanisms and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;183-7.
- (86) Hochhaus A. Cytogenetic and molecular mechanisms of resistance to imatinib. *Semin Hematol* 2003 Apr;40(2 Suppl 2):69-79.
- (87) Kantarjian HM, Talpaz M, Giles F, O'Brien S, Cortes J. New insights into the pathophysiology of chronic myeloid leukemia and imatinib resistance. *Ann Intern Med* 2006 Dec 19;145(12):913-23.

- (88) Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006 Aug;12(8):908-16.
- (89) Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, Bachot N, Wechsler J, Berthaud P, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: a prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003 Feb;48(2):201-6.
- (90) Pavithran K, Thomas M. Imatinib induced Stevens-Johnson syndrome: lack of recurrence following re-challenge with a lower dose. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005 Jul;71(4):288-9.
- (91) Ayirookuzhi SJ, Ma L, Ramshesh P, Mills G. Imatinib-induced sweet syndrome in a patient with chronic myeloid leukemia. *Arch Dermatol* 2005 Mar;141(3):368-70.
- (92) Marin D, Markt S, Szydlo R, Klein JP, Bua M, Foot N, et al. Survival of patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia on imatinib after failure on interferon alfa. *Lancet* 2003 Aug 23;362(9384):617-9.
- (93) QUINTAS-CARDAMA ALFO, Cortes J. Chronic Myeloid Leukemia: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2006 Jul 1;81(7):973-88.
- (94) Seidl EMF, Zannon CMLC. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. *Cad Saúde Pública* 2004;20(2):580-8.
- (95) Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring Health-related Quality of Life. *Annals of Internal Medicine* 1993;118(8):622-9.
- (96) Tamburini M. Quality of life in patients with chronic diseases: state of the art and perspectives. On line 2007 [cited 2007 Oct 12]; Available from: URL: <http://www.qlmed.org/Psico/lifequal.htm>
- (97) Hunt SM. The problems of quality of life. *Qual Life Res* 1997;6(3):205-12.
- (98) Fleck MPA. Avaliação de qualidade de vida. In: Fráguas RJ, Figueiró JAB, editors. *Depressões em Medicina Interna e em outras condições médicas*. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 33-43.
- (99) Fleck MPA, Louzada S, Xavier M, et al. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-bref". *Rev Saúde Pública* 2000;34(2):178-83.
- (100) Schlenk EA, Erlen JA, Dunbar-Jacob J, McDowell J, Engberg S, Sereika SM, et al. Health-related quality of life in chronic disorders: a comparison across studies using the MOS SF-36. *Qual Life Res* 1998;7(1):57-65.

- (101) Kluin-Nelemans HC, Buck G, le Cessie S, Richards S, Beverloo HB, Falkenburg JH, et al. Randomized comparison of low-dose versus high-dose interferon-alfa in chronic myeloid leukemia: prospective collaboration of 3 joint trials by the MRC and HOVON groups. *Blood* 2004;15(103):4408-15.

Article – English version

**Imatinib Mesylate for Chronic Myeloid Leukemia – a real-life report of a
Brazilian public health service**

Mayde Seadi Torriani

Master's Student at Post Graduation Course in Medicine Sciences – UFRGS

Pharmacy Service – Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350
– 9º andar [floor]

90035-903 – Porto Alegre – RS – Brazil

Norberto Martins, MD

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – 3º andar [floor]

90035-903 – Porto Alegre – RS – Brazil

Paulo Dornelles Picon, MD, PhD

Assistant Professor - Internal Medicine Department of UFRGS

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – 3º andar [floor]

90035-903 – Porto Alegre – RS – Brazil

Mail to

Mayde Seadi Torriani

email: mtorriani@hcpa.ufrgs.br

phone/fax: 55 51 2101 8511

Financial aid: Research Incentive Fund (FIPE) of Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Brazil.

Abstract (316 words)

Objectives: The greater the complexity of the new treatments available, the greater the risk of drug-related problems (DRPs). Adverse drug reactions (ADR) in cancer treatment can lead to low adherence to the treatment or serious consequences resulting from the therapy's high toxicity. These health problems are cause of morbidity and mortality linked or suspected to be related to the treatment which can interfere in the results and quality of life of the patient. This cohort study was design to describe the tolerability to imatinib mesylate (IM) in patients with chronic myeloid leukemia (CML), to evaluate frequencies of ADRs with the IM doses, and to describe response to the treatment and quality of life of the patients.

Methods: This uncontrolled, contemporaneous cohort study followed 50 patients under treatment for CML with IM, in the clinic of a teaching hospital in the south of Brazil. The patients were followed up for 12 months to identify suspicions of adverse drug reactions (ADRs) during treatment. The types of reactions were classified and the cause relation was established using the Naranjo algorithm. Quality of life was evaluated using the WHOQOL-bref questionnaire.

Results: The study followed up 50 patients with IM doses 400mg (35) and >400mg (15). The most common ADRs were cramps (66%), nauseas (58%), headache (30%), periorbital edema (30%), fatigue (20%) and diarrhea (20%). Out of the patients under treatment 400 mg, 30 (85.7%) reached major cytogenetic remission (MCR) and the patients using dose of > 400mg, 6 (40%) reached MCR. There was no significant statistical difference in the different domains of the quality of life measured in the beginning, after 6 months and after 12 months of treatment.

Conclusion: Patients with CML treated with IM in the clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre had good response to the treatment, with low rate of serious adverse reactions, good quality of life, similar to those described in literature.

Keywords: Pharmacological surveillance, Adverse drug reaction, Chronic myeloid leukemia, Pharmaceutical care, Imatinib mesylate.

INTRODUCTION

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative disease accounts for approximately 15% of all leukemias, with an incidence of one to two cases in every 100,000 inhabitants. It is characterized by the presence of the Philadelphia chromosome (Ph) in primordial cells and their descendants. ⁽²⁶⁾

The treatment of CML includes hydroxyurea, therapeutic schemes based on interferon-alpha (IFN-alpha), bone marrow transplant, regarded as the only curative treatment of CML and, more recently, imatinib mesylate (IM). ⁽²⁶⁾

Imatinib mesylate is regarded as an advancement in the treatment of CML due to being a chemotherapeutic agent administered orally. There are many adverse reactions of IM cited in literature, the most common being in users of high doses - cramps, liquid retention, rash, nausea and diarrhea. ^(4;6)

The greater the complexity of the new treatments available, the greater the risk of adverse drug reactions (ADRs). ADRs in cancer chemotherapy can lead to low adherence to the treatment or serious consequences resulting from the therapy's high toxicity, increasing risk of the disease's complications in the long term ^(15;24) and have been regarded as an important public health problem. ^(9;16)

Pharmaceutical care is a good option to increase adherence to the treatment proposed, reduce ADRs and optimize treatment results. The pharmacist, through a Pharmaceutical Care Program, becomes responsible for the safety, need and effectiveness of the patient's pharmacotherapeutic treatment. This is achieved through the identification, solving and prevention of ADRs. These health problems are cause of morbidity and mortality linked or suspected to be related to the treatment which can interfere in the results and quality of life of the patient. ⁽²⁰⁾

The first investigation on the impact of the pharmaceutical care actions was conducted in the United States using the data from the Minnesota Project. The results showed that after one year, the number of patients with positive therapeutic result increased. ⁽²³⁾ In a multicentered study in Europe, the practice of pharmaceutical care in elderly patients was evaluated. There were cost reduction and increase in quality of life. The intervention group patients presented better control of the disease and high level of satisfaction. The opinion of the doctors and pharmacists was favorable to the pharmaceutical care. ⁽²⁾

Low adherence to prescribed treatments is very common. A 2007 Cochrane Review on randomized clinical trials which tested the role of interventions

that increase patient adherence to the treatments concluded the methods used in short-term treatments are relatively more effective than chronic treatments and emphasized the need of more study in this area.⁽¹²⁾ There is no Brazilian study using Pharmaceutical care in patients with CML.

Even collaborating toward the best quality of life of the patient and considering the preference of patients for oral therapy,⁽¹⁹⁾ studies have showed the low adhesion to oral therapy of oncological diseases, despite the patients usually being much motivated with the therapy, due to the severity of the disease.^(14;21;25)

The objectives of this study were: (1) to describe the tolerability to the treatment with imatinib mesylate (IM) in a cohort of patients with chronic myeloid leukemia (CML), (2) to report the frequencies of ADRs with the IM doses, and (3) to evaluate response to the treatment and quality of life of the patients.

METHODS

The study followed the model of an uncontrolled, contemporaneous cohort. Conducted in the CML clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Fifty nine patients were identified and invited to participate in the study. Two patients refused and 2 withdrawn the treatment, and we had 1 death before the study begun. Four patients had their treatment changed. So a final number of 50 patients, who were 18 years old or more, under treatment with IM, between September 2005 and July 2007 were selected and accepted to take part in this study. During the treatment, the patients were maintained on the periodic clinical and lab evaluation as routine follow-up of the hematologist.

A Patient Instruction Guide was created, with information on safe use of IM, storage, possible adverse reactions and actions to be taken in case of any non-expected problem.

Evaluation criteria

Evaluation of the disease's progress was done by analyzing the records made by the hematologist in electronic patient chart, through the following lab tests: hemogram, platelet count, myelogram, bone marrow biopsy and karyotype in bone marrow sample. Response monitoring to the treatment obeys the hematological and cytogenetic response standards.

Complete hematological response was considered when there was return to the normal standards established for cell count in peripheral blood, associated with remission of signs and symptoms. Regarding the cytogenetic responses, a complete cytogenetic response (CCR) is characterized by the absence of Ph+ cells in the bone marrow; partial cytogenetic response (PCR) >1-35% Ph+ cells; Minor cytogenetic response (MCR) >36-65% Ph+ cells; Minimum MCR >66-95% Ph+ cells and absence of MCR >95% Ph+ cells to karyotype in 20 metaphases. Major cytogenetic remission (MCR) combines the complete and partial responses (0% to 35% Ph+ cells).⁽¹⁸⁾ Regarding anemia, the anemic patient was taken to be any patient with hemoglobin below 11.5 g/dL.⁽²⁷⁾

The adverse reactions were described by spontaneous complaints of patients, through physical exam or still through direct questioning by the pharmacist.

Treatment

The treatment during follow-up was IM in the dose of 400 mg/day for the chronic phase and 600 mg/day for the accelerated phase and blastic crisis, which obeyed the criteria of the Brazilian Therapeutic Guidelines for the Treatment of Adult Chronic Myeloid Leukemia, that is, with tolerance or with resistance or relapse of the cytogenetic response during treatment with interferon-alpha (IFN-alpha). According to the level of toxicity presented, treatment with IM may have its dose reduced or suspended. One patient used 800 mg/day.

Data gathering

The data was gathered during follow-up by the researchers previously trained, using specific data sheet, developed especially for the work. Interviews with the patients or those responsible were done monthly or through phone contact in case the patient did not show up. During the first interview with the pharmacist, general information on the patient was recorded and the information on the treatment provided according to the Patient Instruction Guide.

The adverse reactions were questioned in the group of patients who used IM using the management criteria and classified according to the causality scale using the Naranjo Algorithm into: highly probable, probable, possible and doubtful, and defined using the criteria according to severity into: mild, moderate, severe and lethal.

⁽¹⁷⁾

Quality of life

To measure the QOL, the WHOQOL-Bref questionnaire was used, developed by the Quality of Life study group of the World Health Organization in 1995. This instrument is made up of 26 questions and considers the last fifteen days lived by the answerers. It is divided into four facets: Domain I - Physical; Domain II - Psychological; Domain III – Social relations; Domain IV - Environment. The instrument was applied to patients in the first, sixth and twelfth month. For the patient without conditions of understanding (one patient), a family member or person responsible was requested to help answer the questionnaire. ⁽¹⁰⁾

Statistical Analyses

A database was developed in Access and analyzed using SPSS 14.0. The descriptive analyses were made using mean \pm standard deviation for the continuous variables and also absolute and relative frequencies for the categorical variables.

The adverse events were described using proportions with their respective confidence intervals of 95%, based on the binomial distribution. The quantitative and ordinal variables of broad scale (e.g.: WHOQOL score, age, lab dosages) were described by mean and standard deviation and, in the presence of asymmetry, by median and interquartile range. The QOL scores and adverse events related to the treatment with IM were compared in the two groups at times zero, 6 and 12 months by means of variance analysis. Adverse reaction rates in both groups were compared by means of a chi-square test. It was considered as statistical significance with estimate of alpha error < 5%. For analysis purposes, the patients were separated according to the IM doses: less than or equal to 400 mg/day (\leq 400mg) or greater than 400 mg/day (> 400mg).

Ethical Aspects

The study was evaluated and approved by the Scientific and Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (number 05042) and conducted according to the Human Research Guidelines and Regulatory Norms (CNS [National Health Council] Resolution 196/96).

RESULTS

Fifty patients users of IM were included in treatment during the months of September 2005 and July 2006, whose data at the start of this study is given in **Table 1**. All patients received treatment prior to IM. The most frequent were hydroxyurea, IFN-alpha and combination of these two drugs with cytarabine (ara-C). Also, 2 patients were previously subjected to bone marrow transplantation. The patients of the chronic phase obeyed the criteria of the Brazilian Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for the Treatment of Adult Chronic Myeloid Leukemia, that is, with intolerance or with resistance or relapse of the cytogenetic response during treatment with interferon-alpha (IFN-alpha).⁽³⁾ Forty-three patients were already using IM before the start of follow-up, the mean being 21.4 months \pm 14.5 m (varying from 1 to 54 months) of previous use time.

Seventeen patients (34%) had co-morbidities, the most frequent being: depression, hypertension, dyslipidemia and diabetes mellitus. Among the drugs used concomitantly with IM, there is dipyrone, metoclopramide and loperamide. No patient mentioned allergies to any drug.

During the 12 months of follow-up, 35 patients were treated with dose 400 mg of IM and 15 patients with dose >400mg. Out of the patients under treatment 400 mg, 30 reached MCR (85.7%) and out of the 15 patients treated with dose greater than 400 mg, only 6 reached MCR (40%). There was significant difference between the groups ($p=0.002$).

Out of the five patients who were unable to reach MCR with dose 400 mg, only one reached a complete hematological response (20%). Out of the nine patients treated with dose >400 mg, without reaching MCR, seven reached complete hematological response (77.7%).

Imatinib mesylate was generally well tolerated. The frequency of ADRs to IM is summarized in **Table 2**. The most common ADRs include cramps (66%), nausea (58%), headache (30%), periorbital edema (30%), fatigue (20%) and diarrhea (20%). Many ADRs, even in the highest dose group, were classified as mild or moderate. One patient (3%) in use of 400 mg had a skin reaction classified as severe, which required treatment interruption.

Anemia and low platelet count were the most frequent hematological ADRs, however, low platelet count determined treatment withdrawal in patients from two groups: dose >400 mg (33%) x dose 400 mg (17%). There was no statistical

difference between the groups ($p>0.5$). Recovery of the normal hemoglobin and platelet levels was evident during the treatment (**Figure 1**). One patient had drop in the transaminase levels and no patient had changes in creatinine levels.

During the study, approximately 600 contacts were made with the patients, personally or by phone. Five hundred and ninety-four suspicions of ADR were identified - 449 (76%) in the group using dose 400 mg and 145 (24%) in the group > 400 mg, ($p<0.001$). Out of this total, according to the Naranjo algorithm, 7 (1.2%) of the ADRs were classified as highly probable, 94 (15.8%) as probable, 472 (79.5%) as possible and 21 (3.5%) as doubtful related to the suspected drug. There was a greater rate in the group that used smaller dose (75.5% x 24.5%) $p=0.001$. However, the group with the highest rate of serious ADRs was the group that used higher doses. (**Table 3**)

By applying the WHOQOL-Bref questionnaire, the results pertaining to the QOL were obtained in three times (zero, 6 months and 12 months). Both the group that uses dose 400 mg and the group with dose > 400 had stable scores in the three moments in which the questionnaires were applied. There was no significant statistical difference between the groups. (**Table 4**)

DISCUSSION

HCPA is a public hospital, linked to the Faculty of Medicine of Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), which through the Unified Health System (SUS) provides service to a very heterogeneous population of patients from various cities of Rio Grande do Sul, and offers free care to all Brazilian citizens. As of 2001, year in which IM was approved in Brazil as second line treatment for chronic myeloid leukemia (CML), we started delivering it to patients under CML treatment at the HCPA clinic at Special Program Pharmacy. About 8,000 pills of 100 mg are consumed monthly, totaling approximately US\$ 2,055,555.00 spent annually with this drug, through public funds. In the beginning, the drug was delivered without instructing the patient.

The cytogenetic response rates of patients of this study (85.7% in the group using dose 400 mg and 40% in the group using dose >400 mg) are greater than those described in the Kantarjian et al study, possibly because in our study, the patients start therapy with IM due to intolerance or failure to IFN-alpha and in the other study, all patients had failed with IFN-alpha. Forty-four patients (88%) reached

complete hematological remission, lower to the responses in the Kantarjian's study (95%).⁽¹³⁾

The use of other drugs concomitantly with IM was predominantly to reduce adverse reactions like headache, nausea, pain and diarrhea.

The frequency of the adverse reactions vary greatly among the studies published, and can be explained by differences in definitions for adverse reactions, methodologies used for its detection, different pathologies, complexity of treatments and severity of the reactions, among others. The frequency of the definite and probably adverse reactions in this study (17%) is greater than that described by Aspinal et al. (13%).⁽¹⁾ Possibly, this results from the methodology used in detecting the adverse reactions or also the profile of the patients selected.

In this study, the patients treated with higher doses of IM had greater rate of ADR compared to the patients who received smaller dose, similar to the findings by Druker in the studies with regard to IM efficacy and safety.⁽⁸⁾ In international studies (phase II and III) on IM^(13;18;22) and even after 5 years of use of the drug,⁽⁷⁾ the most frequent ADRs are: edema (60%), nausea (50%), cramps (45%), rash (40%), however, the most frequent ADRs in our group were cramps (66%), followed by nausea (58%), headache (30%) and periorbital edema (30%). Druker et al. reported greater proportion of severe hematological reactions in patients using higher doses, similar to the patients in our study.⁽⁸⁾ Both non-hematological and hematological reactions were easy to manage, without any severe clinical consequences, resolved with reduction or temporary suspension of the dose in severe cases and with drugs if necessary.

Adverse reactions caused by a drug can be potential cause of low adhesion to the treatment.⁽¹⁵⁾ The pharmacist's participation through the pharmaceutical care program was considered important, facilitating communication between the health professionals and in the promotion of patient adhesion to the therapy and preventing ADR.⁽¹⁵⁾ Many methods to measure adhesion to the treatment have been described, however, with limitations due to problems of methodology or biases. Traditionally, serum level measurements of the drug and questioning of patients with regard to follow-up of the medical prescription are used to define adhesion to the oral therapy.⁽¹⁴⁾ However, the first method may not be accessible and the latter may have low accuracy due to the patient's reluctance to admit non-adhesion to the health team.⁽²¹⁾ In this study, we did not measure serum level of IM and all the patients when questioned with regard to forgetting the doses reported that they

followed the treatment strictly. We noticed that their answers were consistent with ADRs self report and with the positive hematological and cytogenetic responses to the treatment.

In this work, one noticed that the QOL scores of patients were maintained, in the different time intervals in which the WHOQOL-bref questionnaire was applied. Similar to our results, however, with a much greater number of participants, in the IRIS (International Randomized IFN vs. STI571) study, a multicenter and randomized, phase III study compared 553 patients who received IFN-alpha + Ara-C in low doses with 553 patients who received IM as first line, the QOL of patients treated with IM remained constant during the months of treatment. ^(11;18)

This study has some limitations. The methodology used to gather results of clinical tests was based on data obtained from electronic patient charts, whose lack of accuracy has been reported in literature. ⁽⁵⁾ Whichever way, it is believed that this study brings contributions to characterize the suspicions of adverse reactions to imatinib mesylate and identify those that are frequent in our patients on the real life scenario. Due to the differences in methodology, an adequate comparison is impaired, but we noted that the ADR frequency is similar to that of other studies and of easy management of clinical intercurrents.

Studies like this can help professionals who work in pharmacological surveillance to develop pharmaceutical care programs for focused groups and help in the procedures to be adopted in educating the health team and patients for ADR control in real life settings of developing countries.

In conclusion, the patients with CML treated with IM in the out patients of Hospital de Clínicas de Porto Alegre had good response to the treatment, with low rate of serious adverse reactions, similar to those described in literature. The follow-up showed patients taken responsibility for their treatments and we had shown no changes in the various QOL domains in patients using IM during the follow-up. Despite the high cost of treatment and need to maintain treatment indefinitely, we notice a low toxicity, associated with well-being of the patients, during the 12 month follow-up.

ACKNOWLEDGEMENTS: To Andressa de Jesus da Silva, Pharmacy student for its joint work in the interviews with the patients and recording of data.

Table 1: Patient characteristics in the beginning of follow-up ^a

Age	
Mean (years)	51.9
Variation (years)	20 – 80
>= 60 years n (%)	18 (36)
Gender: n (%)	
Female	24 (48)
Male	26 (52)
Stage of the disease: n (%)	
Chronic	31 (62)
Accelerated	18 (36)
Blastic	1 (2)
Patients with co-morbidities: n (%) ^b	17 (34)
Depression	4 (8)
Hypertension	3 (6)
Dyslipidemia	3 (6)
Diabetes mellitus	3 (6)
Others	11 (22)
Prior use of IFN-alpha: n (%)	
Yes	45 (90)
No	5 (10)
Report of adverse reactions to IFN-alpha: n (%)	
Yes	50 (100)
No	0 (0)
Leukocytes (x 10³/mm³):	
Mean (s.d.)	5.9 (7.0)
Range	2.0 – 52.3
Platelets (x 10³/mm³)	
Mean (s.d.)	201.4 (140.7)
Range	72 - 977
Hemoglobin (g/dL)	
Mean (s.d.)	11.9 (1.5)
Range	8.5 – 15.8
Glutamic oxaloacetic transaminase – GOT (U/L)	
Mean (s.d.)	23.6 (6.9)
Range	12 - 40
Glutamic pyruvic transaminase – GPT (U/L)	
Mean (s.d.)	19.9 (7.2)
Range	9 - 42
Creatinine (mg/dL)	
Mean (s.d.)	1.0 (0.3)
Range	0.7 – 2.1

^a Total of 50 patients

^b The individuals can have more than one co-morbidity

Table 2: Adverse Reactions reported according to IM dose

Non-hematological adverse reactions	400mg (n=35)		>400mg (n=15)		Total n=50
	mild/moderate	severe	mild/moderate	severe	
	% patients				n (%)
Cramp	71	0	53	0	33 (66)
Nausea	57	0	60	0	29 (58)
Headache	31	0	27	0	15 (30)
Periorbital edema	20	0	53	0	15 (30)
Fatigue	20	0	20	0	10 (20)
Diarrhea	17	0	27	0	10 (20)
Dizziness	17	0	20	0	9 (18)
Rash	3	3*	20	0	5 (10)
Insomnia	14	0	0	0	5 (10)
Hematological adverse reactions					
Anemia	63	0	67	0	32(64)
Low platelet count	20	17	27	33	22 (44)
Neutropenia	3	0	7	0	2 (4)

The adverse reactions reported herein were cited by more than 10% of patients. Mild/moderate indicates there is no need to suspend the aggressor drug. Severe requires suspension of drug administration and/or specific treatment of the ADR.

* One patient had a skin reaction considered to be severe

Table 3: Definition of ADRs according to criteria of severity and causality scale according to the Naranjo Algorithm

Reaction intensity	IM Dose n(%)		Total *	p
	400 mg	>400 mg		
Mild	407 (90.6)	117 (80.7)	524 (88.2)	
Moderate	39 (8.7)	22 (15.2)	61 (10.3)	
Severe	3 (0.7)	6 (4.1)	9 (1.5)	
Total	449 (75.5)	145 (24.5)	594 (100)	0.001
Classification according to Naranjo				
Highly probable	7 (1.6)	0	7 (1.2)	
Probable	57 (12.7)	37 (25.5)	94 (15.8)	
Possible	368 (82)	104 (71.1)	472 (79.5)	
Doubtful	17 (3.8)	4 (2.8)	21 (3.5)	
Total	449 (75.5)	145 (24.5)	594 (100)	0.001

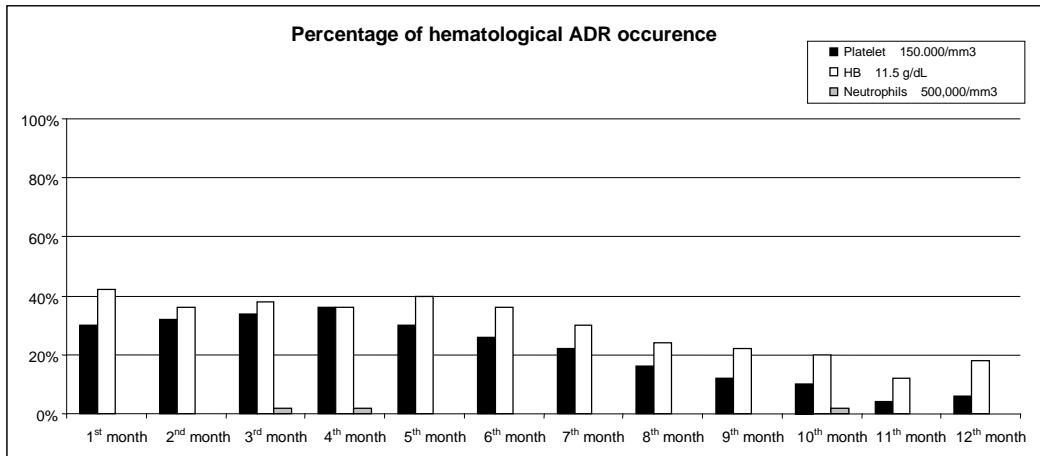
* Non-hematological reactions + low platelet count

Table 4: Variance analysis of the domains in the three moments of WHOQOL questionnaire application

Domains	MEAN (s.d.)				MEAN (s.d.)				p*
	400 mg				>400 mg				
	n = 35				n=11				
	Time 1	Time 2	Time 3	<i>p</i>	Time 1	Time 2	Time 3	<i>p</i>	
I – Physical	14.77 (1.73)	15.21 (1.58)	15.06 (1.65)	<i>0.421</i>	14.78 (1.69)	14.97 (1.56)	15.92 (1.47)	<i>0.084</i>	0.277
II – Psychological	14.30 (1.64)	14.62 (1.71)	14.28 (1.67)	<i>0.501</i>	14.53 (1.71)	14.93 (1.98)	14.53 (1.71)	<i>0.649</i>	0.805
III – Social Relations	15.80 (3.08)	16.15 (2.77)	16.38 (2.65)	<i>0.614</i>	16.97 (2.33)	16.17 (3.52)	17.24 (3.00)	<i>0.471</i>	0.923
IV – Environment	14.84 (2.15)	15.35 (1.75)	15.30 (1.73)	<i>0.410</i>	15.13 (2.15)	15.80 (2.39)	16.26 (2.32)	<i>0.245</i>	0.515

*compare the means of the group 400 mg x > 400 mg

Figure 1: Percentage of patients who had anemia, low platelet count and neutropenia during follow-up



Reference List

- (1) Aspinall MB, Whittle J, Aspinall SL, Maher RL, Jr., Good CB. Improving adverse-drug-reaction reporting in ambulatory care clinics at a Veterans Affairs hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2002 May 1;59(9):841-5.
- (2) Bernsten C, Bjorkman I, Caramona M, Crealey G, Frokjaer B, Rundberger E et al. Improving the well-being of elderly patients via community pharmacy-based provision of pharmaceutical care: a multicentre study in seven European countries. *Drug Aging* 2001;18(1):63-77.
- (3) BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria 431 de 03/10/2001. DOU n° 192 de 5 de outubro de 2001 Brasília DF 2001 [cited 2006 May 24];Available from: URL: <http://www.anvisa.gov.br>
- (4) Cortes J, Giles F, O'Brien S, Thomas D, Garcia-Manero G, Rios MB, et al. Result of high-dose imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha. *Blood* 2003 Jul 1;102(1):83-6.
- (5) Cox JL, Zitner D, Courtney KD, MacDonald DL, Paterson G, Cochrane B, et al. Undocumented patient information: an impediment to quality of care. *Am J Med* 2003 Feb 15;114(3):211-6.
- (6) Drugdex Drug Evaluations. MICROMEDEX. Healthcare Series - Integrated Index System 2005123. 1974-2005
- (7) Druker BJ, Guilhot F, O'brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006 Dec 7;355(23):2408-17.
- (8) 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 Apr 5;344(14):1031-7.
- (9) Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reaction: definitions, diagnosis and management. *Lancet* 2000;356:1255-9.
- (10) Fleck MPA, Louzada S, Xavier M, et al. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-bref". *Rev Saúde Pública* 2000;34(2):178-83.
- (11) Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, Hudgens SA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *J Clin Oncol* 2003 Jun 1;21(11):2138-46.
- (12) Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions for enhancing medication adherence (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2007;Oxford: Update Software(4):Oxford: Update Software.
- (13) Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002 Feb 28;346(9):645-52.
- (14) Lebovits AH, Strain JJ, Schleifer SJ, Tanaka JS, Bhardwal S, Messe MR. Patient noncompliance with self administered Chemotherapy. *Cancer* 1990;65:17-22.
- (15) Liekweg A, Westfeld M, Jaehde U. From oncology pharmacy to pharmaceutical care: new contributions to multidisciplinary cancer care. *Support Care Cancer* 2004;12:73-9.

- (16) Marin N, Luiza VL, Castro CG, Santos SM. Assistência Farmacêutica para Gerentes Municipais. OPAS/OMS ed. 2003.
- (17) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
- (18) O'brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003 Mar 13;348(11):994-1004.
- (19) O'Neill VJ, Twelves CJ. Oral Cancer treatment: developments in chemotherapy and beyond. *British Journal of Cancer* 2002;87:933-7.
- (20) ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica: Proposta. Brasília, Organização Panamericana de Saúde. 24p 2002
- (21) Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to Therapy with oral Antineoplastic Agents. *Journal of The National Cancer Institute* 2002;94:652-61.
- (22) Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002 May 15;99(10):3530-9.
- (23) Strand LM. Pharmaceutical Care: The Minnesota Model. *Pharm J* 1997;258:899-904.
- (24) Testa MA, Simonson DC. Assesment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996 Mar 28;334(13):835-40.
- (25) Waterhouse DM, Calzone KA, Mele C, Brenner, DE. Adherence to oral tamoxifen: a comparison of patient self-report, pill count, and microeletronic monitoring. *J Clin Oncol* 1993;11:1189-97.
- (26) Wetzler M, Byrd JC, Bloomfield CD. Acute and Chronic Myeloid Leukemia. In: Kasper DL, Fauci MS, Longo DL, Braunwald M, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16 ed. United States of America: McGraw-Hill Companies; 2005. p. 631-41.
- (27) WHO, ONU, UNICEF. Iron Deficiency Anaemia-Assessment, Prevention, and Control: a guide for programme managers. Genebra, 2001. WHO 2007 [cited 2007 Nov 16];Available from: URL: www.who.int/reproductive-health/does/anaemia.pdf

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Através desse estudo prospectivo, podemos concluir que os pacientes com leucemia mielóide crônica, tratados com mesilato de imatinibe no HCPA, apresentaram boa tolerância ao tratamento e elevadas respostas hematológica e citogenética. As reações adversas foram leves e de fácil manejo clínico e, de modo geral, não afetaram negativamente a qualidade de vida dos pacientes durante o período do seguimento, semelhantes aos resultados descritos em literatura internacional.

A prática da atenção farmacêutica proporciona uma maior aproximação entre o profissional farmacêutico e o paciente e pode vir a colaborar significativamente com a adesão ao tratamento através de esclarecimentos ao paciente sobre a doença, o tratamento e efeitos adversos da farmacoterapia.

Recomendamos uma avaliação dos pacientes por um maior período de tempo, pois o mesilato de imatinibe é uma alternativa relativamente nova de tratamento da leucemia mielóide crônica, e ainda requer estudos para comprovar sua eficácia a longo prazo.

ANEXOS

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. Informações sobre a pesquisa

TÍTULO: 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

PESQUISADORES ENVOLVIDOS: Farm^a Mayde Seadi Torriani (mestrando), Prof. Dr. Paulo Dornelles Picon (orientador).

2. Informações ao voluntário:

Justificativa e objetivos da pesquisa:

Você está sendo convidado a participar de um estudo para avaliar as reações adversas ao tratamento oral da leucemia mielóide crônica com mesilato de imatinib nas posologias de 400mg/dia e 600mg/dia. O objetivo principal do estudo é avaliar as reações adversas ao tratamento, avaliar a qualidade de vida dos pacientes e a adesão ao tratamento.

Procedimentos: Para ser incluído no estudo, você deverá estar em tratamento para LMC, junto ao Serviço de Hematologia do HCPA, com mesilato de imatinib 400 mg/dia ou 600 mg/dia. Ao retirar o medicamento semanal, quinzenal ou mensalmente, você será submetido à uma entrevista com algumas perguntas relativas ao seu tratamento. Se necessário, o seu familiar ou responsável pode auxiliar nas respostas. No início, no 6° e 12° mês da pesquisa será aplicado um questionário sobre qualidade de vida com 26 perguntas a serem respondidas por escrito e individualmente ou, se necessário, com ajuda do entrevistador. As perguntas incluem aspectos de saúde física, saúde psicológica, relações sociais e meio ambiente.

Ao decidir aceitar participar deste estudo, fui esclarecido(a) e estou ciente de que:

- a) Essa atividade não é obrigatória e, caso eu não queira participar, isso em nada mudará o tratamento que realizo.
- b) Serei entrevistado e responderei a questões relacionadas à minha vida, minha doença, ao meu atendimento e minhas necessidades. Essa entrevista deverá durar mais ou menos vinte minutos.

- c) Caso não me sinta à vontade com alguma questão, estou ciente de que posso deixar de respondê-la, sem que isso implique em qualquer prejuízo.
- d) Sei que as informações que fornecerei poderão, mais tarde, ser utilizadas para trabalhos científicos e que minha identificação será mantida sob sigilo, isto é, não haverá chance de ser identificado meu nome, assegurando meu completo anonimato.
- e) Estou livre para desistir da participação em qualquer momento da entrevista.
- f) Minha participação é inteiramente voluntária e depende exclusivamente da minha vontade de colaborar com a pesquisa.
- g) Aceito voluntariamente participar dessa atividade, não tendo sofrido nenhuma forma de pressão para tanto.
- h) Caso necessite entrar em contato com a farmacêutica Mayde Seadi Torriani, estou ciente que posso encontrá-la no Serviço de Farmácia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo telefone (51) 2101.8511 ou (51) 2101.8269. O professor responsável é o Dr Paulo Dornelles Picon e posso encontrá-lo pelo telefone 2101.8752. O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pode ser contatado pelo telefone 2101.8304.

3. Consentimento informado:

Após ter sido devidamente informado sobre a justificativa e objetivos da pesquisa e os procedimentos a que serei submetido, e receber a garantia de ser esclarecido sobre qualquer dúvida e de ter a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento, consinto, de livre e espontânea vontade, em participar da pesquisa **“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”**.

Recebi uma cópia deste termo de consentimento e a possibilidade de poder lê-lo.

Porto Alegre, _____ de _____ de 2005.

Assinatura do paciente: _____

Assinatura do pesquisador: _____

ANEXO 2

FICHA DE ACOMPANHAMENTO FARMACÊUTICO

MESILATO DE IMATINIBE

Paciente nº: _____

Prontuário Paciente: _____

1. DADOS DO PACIENTE

DATA: ____/____/____ HORA: ____ - ____

Nome: _____

Documento de Identidade: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: () _____

Sexo: () Masculino () Feminino Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

INTERFERON

Usou interferon anteriormente? () Sim () Não Por quanto tempo? _____

Dose: _____

Outros medicamentos junto com interferon: _____

Apresentou reação ao interferon? () Sim () Não Quais: _____

Outros tratamentos para LMC: _____

IMATINIBE

Usa a quanto tempo: _____ Dose: _____

PARA MULHERES

É gestante: () Sim () Não Sexualmente ativa? () Sim () Não

Usa método anticoncepcional? () Sim () Não Qual? _____

Sabe que não deve engravidar? () Sim () Não

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Possui outras doenças diagnosticadas? () Sim () Não Quais?

- | | |
|--|---------------------|
| () insuficiência cardíaca | () doença hepática |
| () diabetes melito tipo I de difícil controle | () herpes |
| () psicose ou depressão | () outras _____ |
| () doenças auto-imunes | _____ |

2.2. Está com algum sintoma especial? () Sim () Não Quais?

Reações adversas: náuseas, vômitos, câimbras, dor abdominal superior, edema nas pálpebras e na parte inferior das pernas, diarreia, dor de cabeça,

fadiga, febre, astenia, tonturas, anorexia, dispepsia, mialgia, artralgia, insônia, depressão, nervosismo, prurido, rash.

2.3. Faz uso de outros medicamentos ? Quais?

COM PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nome genérico	Nome comercial	Posologia	Desde	Para

*Cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina / **dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, hypericum perforatum (erva de São João) / ***sinvastatina, ciclosporina, pimizida, paracetamol, warfarina. *diminui [] no plasma, **aumenta [] no plasma, *** altera [] no plasma

SEM PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nome genérico	Nome comercial	Posologia	Desde	Para

2.4. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos ? () Sim () Não

Se sim, quais medicamentos ?

Nome genérico	Nome comercial	Posologia	Desde	Para

2.5. Sabe que não pode usar alguns medicamentos concomitantemente ao imatinib?

() sim () não Quais? _____

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos exames laboratoriais

Exames	1ª consulta	2ª consulta	3ª consulta	4ª consulta	5ª consulta	6ª consulta
Data						
Peso						
Hb						
HT						
Leucóc Totais						
Segmentados						
Neutrófilos						
Plaquetas						
TGO						
TGP						
Bilirrubina						
Creatinina						

Se houver reação adversa não hematológica (hepatotoxicidade grave ou retenção hídrica grave) suspender o Imatinib.

Se bilirrubina > 3 x o limite OU

Transaminases > 5 x suspender tratamento até voltar bilirrubina < 1,5 x o nível e transaminases > 2,5 x o valor. *Aí recomeça o tratamento com doses menores.*

Exames	7ª consulta	8ª consulta	9ª consulta	10ª cons	11ª cons	12ª cons
Data						
Peso						
Hb						
HT						
Leucóc Totais						
Segmentados						
Neutrófilos						
Plaquetas						
TGO						
TGP						
Bilirrubina						
Creatinina						

4. REGISTRO DAS DISPENSAÇÕES DE IMATINIBE

Data	Lote	Dose	Quantidade	Próxima dispensação	Farm

5. OBSERVAÇÕES:

ANEXO 3

GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE:

Mesilato de Imatinibe

SOBRE A TERAPIA COM MESILATO DE IMATINIBE:

O tratamento visa à melhora da qualidade de vida, com diminuições das complicações decorrentes da doença.

ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO:

Em local seco e arejado. Não necessita guardar em refrigeração.

QUANDO TOMAR O MEDICAMENTO:

Dose única com almoço com um copo grande de água
OU



Dividir em metade da dose no almoço e metade na janta

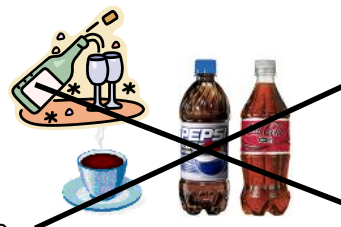
INFORMAÇÕES IMPORTANTES:

Tome bastante água durante o tratamento, a menos que seu médico faça indicação diferente.

Evite bebidas alcoólicas durante o tratamento.

Evite cafeína (café, chá preto, coca-cola ou pepsi-cola).

Evite ingerir os comprimidos com alimentos ou sucos ácidos (suco de laranja, limão, maracujá, vinagre).



Em caso de vômito, se os comprimidos forem eliminados inteiros, repita a dose. Se vômito após 1 hora, **não** repetir a dose.

Evite dirigir ou operar máquinas no início do tratamento, até que a resposta do organismo ao tratamento seja reconhecida.

REAÇÕES DESAGRADÁVEIS:

Apesar dos benefícios que os medicamentos podem trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, especialmente no início do tratamento.

Não interrompa seu tratamento sem comunicar ao seu médico.

REALIZAÇÃO DE EXAMES DE LABORATÓRIO:

A realização dos exames laboratoriais garante uma correta avaliação sobre o que o medicamento está fazendo no seu organismo. Em alguns casos pode ser necessário alterar a dose ou até suspender o tratamento.

USO DE OUTROS MEDICAMENTOS:

Não faça uso de outro medicamento sem conhecimento do seu médico ou farmacêutico.

Não use paracetamol, acetaminofem, (Dôrico ou Tylenol)

PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO:

Retorne à Farmácia após cada consulta, com a Receita médica.

EM CASO DE DÚVIDA:

Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação do seu médico ou farmacêutico.

Sua participação e responsabilidade pelo tratamento são de grande importância.

SE POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO, DEVOLVA-O À FARMÁCIA.

Contato com a **Farmacêutica Mayde**, telefone: **(051) 2101.8269**

ANEXO 4

WHOQOL - ABREVIADO

Versão em Português

PROGRAMA DE SAÚDE MENTAL
ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE
GENEBRA

Coordenação do GRUPO WHOQOL no Brasil

Dr. Marcelo Pio de Almeida Fleck
Professor Adjunto
Departamento de Psiquiatria e Medicina
Legal Universidade Federal do Rio Grande
do Sul Porto Alegre – RS - Brasil

Instruções

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. **Por favor, responda a todas as questões.** Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha.

Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as **duas últimas semanas**. Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

	nada	muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio de que necessita nestas últimas duas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu "muito" apoio como abaixo.

	nada	muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número 1 se você não recebeu "nada" de apoio.

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta.

		muito ruim	ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	médio	muito	completamente
10	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão bem ou satisfeito** você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

		muito ruim	ruim	nem ruim nem bom	bom	muito bom
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se a **com que frequência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

		nunca	algumas vezes	frequentemente	muito frequentemente	sempre
26	Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário?.....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?.....

Você tem algum comentário sobre o questionário?

OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO

ANEXO 5

REGISTRO DE RAM

→ **Data da entrevista:** ____/____/____

Paciente nº: _____

PRONTUÁRIO PACIENTE: _____

Nome: _____

Peso atual: _____

Houve alterações significativas nos valores laboratoriais ? () Sim () Não

Quais: _____

Alguma reação adversa desde última consulta? () Sim () Não

Reação apresentada: _____

SIM: Aplicar algoritmo de Naranjo

Reações adversas: náuseas, vômitos, cãimbra, dor abdominal superior, edema nas pálpebras e na parte inferior das pernas, diarreia, dor de cabeça, fadiga, febre, astenia, tonturas, anorexia, dispepsia, mialgia, artralgia, insônia, depressão, nervosismo, prurido, rash.

RESULTADO NARANJO:
CATEGORIA:

Intensidade: () leve () moderada () Grave () Letal

Leve: não requer tratamentos específicos ou antídotos e não é necessária a suspensão do fármaco.

Moderada: Exige modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão do fármaco agressor. Pode prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico.

Grave: Potencialmente fatal, requer interrupção da administração do medicamento e tratamento específico da reação adversa, a hospitalização ou o prolongamento da estada de pacientes já internados.

Letal: Contribui direta ou indiretamente para a morte do paciente.

Necessitou tratamento? () Sim () Não

Qual? _____

Necessitou suspender tratamento? () Sim () Não

Por orientação médica ? () Sim () Não

Necessitou internação hospitalar? () Sim () Não

Alguma infecção oportunista? () Sim () Não Qual? _____

Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?

() Sim () Não

Se sim, quais medicamentos ?

Quando?	Qual (ais)?	Dose	Tempo de tratamento

Outro procedimento após reação adversa? () Sim () Não

Se sim, quais ? _____

Dispensado imatinib? () Sim () Não Quantidade: _____ Lote _____

Próxima consulta: ____/____/____ Horário: _____

ANEXO 6

ALGORITMO DE NARANJO

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

NOME DO PACIENTE: _____

ID DO PACIENTE: _____ PERÍODO DO EVENTO: ENTRE ___/___/___ E ___/___/___

REAÇÃO: _____

TIPO DE RELATO: __verbal do paciente_____

CLASSIFICAÇÃO DA REAÇÃO ADVERSA

	Sim	Não	Não sabe
Existem relatos prévios sobre esta reação?	1	0	0
A reação apareceu após a administração do fármaco suspeito?	2	-1	0
A reação desapareceu quando o fármaco suspeito foi suspenso ou quando um antagonista específico foi administrado?	1	0	0
A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado?	2	-1	0
Existem causas alternativas que poderiam ter causado esta reação?(até mesmo outros fármacos)	-1	2	0
A reação reapareceu com introdução de placebo?	-1	1	0
O fármaco foi detectado no sangue ou outros fluidos biológicos em concentrações tóxicas?	1	0	0
A reação aumentou com dose maior ou diminuiu quando foi reduzida a dose?	1	0	0
O paciente tem história de reação semelhante com o mesmo fármaco ou similar em alguma exposição prévia?	1	0	0
A RAM foi confirmada mediante alguma evidência objetiva	1	0	0

RESULTADO

Tipo de relação de causalidade segundo a pontuação do algoritmo de Naranjo:

Somatório	Categoria
Maior ou igual a 9	Definida
5 a 8	Provável
1 a 4	Possível
0 ou menos	Duvidosa

RESULTADO	CATEGORIA