



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A INIBIDORES DE
TIROSINA QUINASE DE PRIMEIRA E SEGUNDA GERAÇÃO – REVISÃO DE
LITERATURA**

Mayara Maciel do Nascimento

João Pessoa – PB

2015

MAYARA MACIEL DO NASCIMENTO

**OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A INIBIDORES DE
TIROSINA QUINASE DE PRIMEIRA E SEGUNDA GERAÇÃO – REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para conclusão do curso de graduação em Farmácia da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), para obtenção do título de bacharel.

Orientadora: Silvana Teresa Lacerda Jales

João Pessoa – PB

2015

N244o Nascimento, Mayara Maciel do.

Ocorrência de eventos adversos relacionados a inibidores de tirosina quinase de primeira e segunda geração – revisão de literatura / Mayara Maciel do Nascimento. - - João Pessoa: [s.n.], 2015.

33f.

Orientadora: Silvana Teresa Lacerda Jales.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

MAYARA MACIEL DO NASCIMENTO

**OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A INIBIDORES DE
TIROSINA QUINASE DE PRIMEIRA E SEGUNDA GERAÇÃO – REVISÃO DE
LITERATURA**


Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para conclusão do curso de graduação em Farmácia da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), para obtenção do título de bacharel.

Aprovado em 03/11/15

BANCA EXAMINADORA



Prof. Msc. Silvana Teresa Lacerda Jales - UFPB (Orientadora)
Departamento de Ciências Farmacêuticas – UFPB



Patrícia Maria Simões Albuquerque
Farmacêutica – Hospital Napoleão Laureano



Jadson Gomes Dantas
Farmacêutico – Hospital Napoleão Laureano

Agradecimentos

À minha família, que acredita em mim e possibilita que eu busque pelos meus sonhos. Devo a vocês tudo o que já conquistei.

*A **Fabio Dias**, que é meu apoio em todas as horas, que pacientemente me mostra que tudo dará certo, que me acalma nas horas difíceis e é minha força em todos os momentos.*

Aos meus amigos, que me apoiam mesmo distante e não me deixam desanimar frente aos obstáculos que a vida me impõe.

*À minha orientadora Prof^a. **Silvana Teresa Lacerda Jales**, por todos os momentos de apoio não somente na construção deste trabalho, mas em todas as dificuldades que encontrei nesta reta final da graduação.*

*À farmacêutica **Patrícia Maria Simões Albuquerque**, pelo auxílio essencial na construção deste trabalho, pela solicitude, paciência e amizade.*

Aos meus professores, que foram essenciais não apenas por confiar a mim os seus conhecimentos, mas principalmente por transmitir o amor que têm por esta profissão que espero seguir com muito orgulho.

*Ao **PET-Farmácia**, sobretudo à **Profa. Leônia** pelos ensinamentos, à **Ivoneide** e todos os meus queridos amigos **PETianos** que tornaram esta longa caminhada mais leve.*

*Ao farmacêutico **Jadson Gomes Dantas**, membro da Banca Examinadora, pela disponibilidade em contribuir para o enriquecimento desse trabalho.*

*À **Universidade Federal da Paraíba**.*

Resumo

Leucemia mieloide crônica (LMC) é uma desordem clonal de células tronco hematopoiéticas caracterizada por uma translocação entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22. A translocação destes cromossomos resulta na justaposição do oncogene ABL do cromossomo 9 com o gene de manutenção BCR do cromossomo 22, produzindo o gene de fusão BCR-ABL1. Este gene de fusão é transcrito e traduzido em proteína Bcr-Abl1. Os inibidores de tirosina quinase (TKIs) agem bloqueando a ligação do ATP ao domínio quinase de ABL1 inibindo a fosforilação e resultando na morte celular. O imatinibe foi o primeiro inibidor da proteína tirosina quinase BCR/ABL1 a ser utilizado e é considerado “padrão ouro” no tratamento de pacientes recentemente diagnosticados com leucemia mieloide crônica. Porém, alguns pacientes podem desenvolver resistência a imatinibe em decorrência de mutações no gene BCR/ABL1. Por este motivo, outras terapias devem ser avaliadas, incluindo o tratamento com os inibidores de tirosina quinase de segunda geração, dasatinibe e nilotinibe. Neste estudo, foram analisados dados da literatura dos últimos quatro anos relacionados a eventos adversos associados imatinibe, dasatinibe e nilotinibe. Foram localizados 152 artigos, dos quais foram utilizados 24 artigos internacionais disponíveis online nas bases LILACS, IBECs, MEDLINE, Biblioteca Cochrane e SciELO. Foram verificados eventos adversos relacionados a todos os inibidores de tirosina quinase investigados. Dentre os principais eventos relatados estão a ocorrência de derrames pleurais entre os pacientes tratados com dasatinibe, erupções cutâneas durante o tratamento com nilotinibe, e desconforto gastrointestinal e edema relatados em pacientes tratados com imatinibe. Para a escolha da farmacoterapia mais adequada para cada paciente, é necessário considerar a ocorrência destes eventos adversos, principalmente para os pacientes que apresentam comorbidades como diabetes mellitus, problemas cardiovasculares ou respiratórios, por constituírem fatores de risco quando associados ao uso de alguns inibidores de tirosina quinase.

Palavras-chave: inibidores de proteínas quinases, leucemia mieloide crônica e efeitos adversos

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal hematopoietic stem cell disorder characterized by a translocation between the long arms of chromosomes 9 and 22. The translocation of these chromosomes results in the juxtaposition ABL oncogene on chromosome 9 with the BCR housekeeping gene of chromosome 22 producing the BCR-ABL1 fusion gene. This fusion gene is transcribed and translated into protein BCR-ABL1. The tyrosine kinase inhibitors (TKIs) act by blocking the binding of ATP at the ABL1 kinase domain inhibits phosphorylation and resulting in cell death. Imatinib was the first inhibitor of protein tyrosine kinase BCR / ABL1 to be used and is considered the "gold standard" treatment for patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia. However, some patients can develop resistance to imatinib due to mutations in BCR / ABL1 gene. For this reason, other therapies should be evaluated, including treatment with tyrosine kinase inhibitors second generation, dasatinib, and nilotinib. In this study, the recent literature data were analyzed four years related adverse events associated with imatinib, dasatinib, and nilotinib. They were found 152 articles, of which 24 were used international articles are available online in the LILACS, IBECs, MEDLINE, Cochrane Library, and SciELO. Adverse events were seen at all related tyrosine kinase inhibitors investigated. Among the main events are reported the occurrence of pleural effusion from patients treated with dasatinib, rashes during treatment with nilotinib, and edema, and gastrointestinal discomfort reported in patients treated with imatinib. For choosing the most appropriate pharmacotherapy for each patient, it is necessary to consider the occurrence of these adverse events, especially for patients with comorbidities such as diabetes mellitus, cardiovascular or respiratory problems, as they are risk factors when combined with use of some tyrosine inhibitors kinase.

Keywords: protein kinases inhibitors, chronic myeloid leukemia and adverse effects

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. JUSTIFICATIVA	11
3. OBJETIVOS	12
3.1 Objetivos Gerais	12
3.2 Objetivos específicos	12
4. METODOLOGIA.....	13
4.1 Tipo de Estudo	13
4.1.1 1ª Etapa – Seleção de fontes	13
4.1.2 2ª Etapa – Coleta de Dados	14
4.1.3 3ª Etapa - Análise e Interpretação dos Resultados	14
5. RESULTADOS	16
5.1 Alterações cardiovasculares.....	16
5.2 Dor	17
5.3 Alterações nos exames de investigação	18
5.3.1 Hemograma.....	19
5.3.2 Outros.....	20
5.3.3 Coagulação	20
5.7 Alterações gastrintestinais.....	21
5.8 Alterações hepatobiliares	22
5.9 Alterações no sistema imunológico	22
5.10 Alterações no metabolismo e distúrbios nutricionais.....	23
5.11 Alterações musculoesqueléticas	24
5.12 Alterações na pele.....	24
5.13 Alterações psiquiátricas.....	26
5.14 Alterações renais e urinárias	26
5.15 Alterações respiratória, torácica e mediastinal	27
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	29

1. INTRODUÇÃO

Leucemia mieloide crônica (LMC) é uma desordem clonal de células tronco hematopoiéticas caracterizada por uma translocação entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22. O primeiro cromossomo 22 anormal foi observado na Filadélfia, EUA. Por este motivo, criou-se a terminologia cromossomo Philadelphia (Ph). Porém, a recíproca translocação do cromossomo 9 permaneceu desconhecida até 1973 (APPERLEY, 2015).

A translocação dos cromossomos 9 e 22 resulta na justaposição do oncogene ABL do cromossomo 9 com o gene de manutenção (housekeeping gene) BCR do cromossomo 22, produzindo o gene de fusão BCR-ABL1. Este gene de fusão é transcrito em RNAm BCR-ABL1, e traduzido em proteína Bcr-Abl1 (constitutivamente ativa) (APPERLEY, 2015; CORTES 2009).

Desta forma, os inibidores de tirosina quinase (TKIs) bloqueiam a ligação do ATP ao domínio quinase de ABL1 inibindo a fosforilação e resultando na morte celular (APPERLEY, 2015).

A incidência anual de LMC nos Estados Unidos da América (EUA) é de um novo caso para cada 100.000 pessoas. Com o sucesso da terapia com inibidores de tirosina quinase (TKI), a taxa de mortalidade anual foi reduzida para 2%. Entretanto, os resultados atuais indicam que a prevalência de CML deve continuar a crescer, até que atinja um platô de aproximadamente 35 vezes a incidência anual. A prevalência estimada é de aproximadamente 112.000 em 2020, 144.000 em 2030, 167.000 em 2040 e 181.000 em 2050, quando deverá aproximar-se do platô (HUANG; CORTES E KANTARJIAN, 2012).

Dentre os inibidores de tirosina quinase, o imatinibe (inibidor da proteína tirosina quinase BCR/ABL1) foi o primeiro fármaco a ser utilizado e é considerado “padrão ouro” no tratamento de pacientes recentemente diagnosticados com leucemia mieloide crônica, sendo o fármaco de primeira linha para LMC (VALENT et al., 2015).

De acordo com Fava, Rege-Cambrin e Saglio (2015), as progressões para uma fase mais avançada da doença representam a maior causa de morte de pacientes com LMC. Com tratamento com imatinibe, a ocorrência de progressão cai

de uma taxa esperada de aproximadamente 15% ao ano a uma taxa de 2-3% ao ano, para os primeiros 2-3 anos de tratamento e durante os anos subsequentes, os eventos de progressão são realmente ocasionais.

Porém, alguns pacientes podem desenvolver resistência a imatinibe em decorrência de mutações no gene BCR/ABL1. Por este motivo, outras terapias devem ser avaliadas, incluindo o tratamento com inibidores de tirosina quinase de segunda geração, como por exemplo, dasatinibe e nilotinibe (VALENT et al., 2015).

A segunda geração de inibidores de tirosina quinase, dasatinibe e nilotinibe, são inibidores mais potentes de Bcr-Abl in vitro. Originalmente aprovados para o tratamento de doentes que eram refratários ou intolerantes ao imatinibe, dasatinibe e nilotinibe são agora também aprovados pelo FDA (U.S. Food and Drug Administration) para o tratamento de primeira linha. (GO et al., 2013).

2. JUSTIFICATIVA

Estudos demonstram alta incidência de eventos adversos associados ao uso de Inibidores de Tirosina Quinase.

De acordo com o guia do ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) – E2A, evento adverso é *qualquer ocorrência médica desfavorável, em um paciente ou investigação clínica no qual tenha sido administrado um produto farmacêutico e que não necessariamente tem relação causal com esse tratamento. Desta forma,*

“Um evento adverso (EA) pode, portanto, ser qualquer sinal desfavorável e não intencional (incluindo uma descoberta laboratorial anormal, por exemplo), sintoma ou doença temporariamente associada com a utilização de um medicamento, consideradas relacionadas com o medicamento ou não.”

Alguns fármacos possuem risco inerente para lesar o paciente quando ocorrem erros na sua administração. Esses medicamentos são denominados medicamentos potencialmente perigosos (MPP). Os erros relacionados a estes medicamentos possuem severidade alta e podem levar a lesões permanentes ou serem fatais. Em pesquisa realizada por SILVA et al. (2011), a porcentagem de erros com MPP foi de 37,4%, com alta prevalência de antineoplásicos.

Desta maneira, faz-se necessário conhecer o perfil de eventos adversos associados ao uso de inibidores de tirosina quinase, de forma que estas informações sejam consideradas na etapa de escolha da melhor farmacoterapia para pacientes acometidos com leucemia mielóide crônica.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos Gerais

Identificar os eventos adversos relacionados a inibidores de tirosina quinase de primeira e segunda geração mais relatados nos últimos quatro anos (2012-2015).

3.2 Objetivos específicos

- Identificar e sumarizar dados de eventos adversos relacionados a imatinibe, nilotinibe e dasatinibe relatados no período compreendido entre os anos de 2012 e 2015.
- Estabelecer o perfil de eventos adversos associados ao uso de imatinibe, nilotinibe e dasatinibe.
- Definir grupos de pacientes que possuem maior risco associado ao uso destes fármacos.

4. METODOLOGIA

A pesquisa é um tipo de exame cuidadoso que permite fazer novas descobertas sobre informações e relações possibilitando uma ampliação nos conhecimentos existentes. O principal objetivo e importância da pesquisa científica têm sido desenvolver respostas aos problemas do conhecimento humano, preferencialmente formulando possíveis resoluções aos mesmos. Segundo Cassab,

“Assim, a pesquisa é um procedimento formal, com método de pensamento reflexivo, que requer um tratamento científico, e se constitui no caminho para se conhecer a realidade ou para se descobrir verdades” (CASSAB, 2007, p. 02).

Portanto, a pesquisa necessita seguir um tratamento científico, conhecido como metodologia. Para isto, é primordial que o pesquisador conheça os processos de pesquisa. Para que possa desenvolver um projeto, um trabalho investigativo que busque responder às indagações da comunidade científica e cujo conhecimento formulado seja útil à sociedade (CASSAB, 2007).

4.1 Tipo de Estudo

Este trabalho seguiu os preceitos do estudo exploratório, por meio de uma pesquisa bibliográfica, que, segundo Gil (2008, p.50), “é desenvolvida a partir de material já elaborado, constituído de livros e artigos científicos”.

Desta forma, a realização da revisão seguiu as seguintes etapas:

4.1.1 1ª Etapa – Seleção de fontes

A seguir estão descritas as fontes que forneceram as respostas adequadas à solução do problema proposto:

a) Artigos científicos publicados nos últimos 4 anos (2012-2015) sobre a temática foram acessados nas bases de dados disponíveis na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS): LILACS, IBECs, MEDLINE, Biblioteca Cochrane, SciELO.

Foram analisados 152 artigos, dos quais foram utilizados 24 artigos internacionais disponíveis online.

Os seguintes descritores foram aplicados em associação: inibidores de proteínas quinases, leucemia mieloide crônica e efeitos adversos

Em inglês: protein kinases inhibitors, chronic myeloid leukemia e adverse effects.

Para a seleção das fontes, foram consideradas como critério de inclusão as bibliografias que abordassem os eventos adversos relacionados aos fármacos inibidores de tirosina quinase de primeira e segunda geração. Apenas foram selecionados artigos científicos que apresentam dados primários.

4.1.2 2ª Etapa – Coleta de Dados

A coleta de dados seguiu os seguintes passos:

- a) Leitura Exploratória do material selecionado (leitura rápida com o objetivo de identificar se a obra consultada é importante para o trabalho);
- b) Leitura Seletiva (leitura mais aprofundada dos resultados que realmente interessam para a construção do trabalho);
- c) Registro das informações selecionadas em instrumento específico.

4.1.3 3ª Etapa - Análise e Interpretação dos Resultados

Nesta etapa foi realizada uma leitura analítica dos dados selecionados, de forma a sumarizar as informações para que estas possibilitassem a obtenção de respostas aos questionamentos da pesquisa.

5. RESULTADOS

Os resultados encontrados foram sumarizados de acordo com os critérios comuns de terminologia para eventos adversos descritos no “Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia” de 2011, publicado pela Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia – SOBRAFO em parceria com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA.

5.1 Alterações cardiovasculares

Em estudo realizado com 210 pacientes em tratamento com imatinibe ou nilotinibe cadastrados em centros da Austrália e Nova Zelândia entre 2007 e 2011, Yeung e colaboradores (2015) observaram que a doença vascular (envolvendo coronária, cerebral e/ou artérias periféricas) foi relatada em treze pacientes (6,2%), resultando em cinco mortes. A maioria destes pacientes tinha doença preexistente vascular ou significativos fatores de risco vascular. A porcentagem de pacientes com eventos adversos vasculares foi maior para o grupo que recebeu nilotinibe do que o grupo que recebeu imatinibe, de forma que a proporção foi de 1,51% em pacientes que receberam tratamento com imatinibe e 4,66% para pacientes em tratamento com nilotinibe. Por sua vez, a ocorrência de edema foi comumente relatada com imatinibe (YEUNG et al., 2015).

Alterações cardiovasculares relacionadas a nilotinibe também foram relatadas por Hughes e colaboradores (2014) em estudo que avaliou respostas moleculares de pacientes com LMC – FC (leucemia mielóide crônica – fase crônica) em tratamento com nilotinibe após fazer uso de imatinibe por longo período. Um paciente do sexo masculino de 59 anos de idade, com histórico clínico de obesidade, hipertensão, diabetes e que foi randomizado para nilotinibe morreu após seis meses em estudo devido a suspeita de enfarte agudo do miocárdio. A cardiopatia isquêmica foi observada em quatro pacientes (três em tratamento com nilotinibe e um em tratamento com imatinibe). Doença arterial periférica foi

observada em três pacientes, todos em tratamento com nilotinibe e apresentando fatores de risco preexistentes.

Em estudo que avaliou a eficácia e segurança de dasatinibe e imatinibe em pacientes japoneses, os eventos adversos não hematológicos como a retenção de líquidos em geral, edema superficial, edema da face, edema periférico e edema generalizado ocorreram com maior frequência em pacientes tratados com dasatinibe (FUJISAWA et al., 2014).

Usuki e colaboradores (2012) relataram o caso de um paciente com leucemia mielóide crônica tratado com nilotinibe que desenvolveu dor e interrompeu o tratamento por este motivo. Dois dias depois, o paciente desenvolveu tamponamento cardíaco e derrame pericárdico, morrendo por insuficiência cardíaca.

Chuah et al. (2014) avaliaram a eficácia e segurança de dasatinibe e imatinibe em pacientes do leste asiático recém-diagnosticados com LMC-FC e relataram que em pacientes que receberam dasatinibe houve aumento da incidência de retenção de líquidos entre aqueles pertencentes ao Leste Asiático quando comparados a pacientes não-Leste Asiático (39% vs. 18%). Esta diferença deveu-se a uma maior incidência de edema superficial (17% vs. 9%), assim como outros tipos de eventos relacionados com os fluidos.

Quando a incidência de eventos adversos não-hematológicos foi comparada entre pacientes do leste asiático e aqueles não provenientes da Ásia Oriental, a retenção de líquidos geral mostrou uma tendência para taxas mais elevadas em pacientes do Leste Asiático, independentemente do tratamento (CHUAH et al., 2014).

Houve prolongamento do intervalo QT em um paciente com LMC-FC. O tratamento com nilotinibe foi interrompido. Este paciente teve a terapia com nilotinibe reiniciada em dose mais baixa que a inicial e o tratamento seguiu sem prolongamento do intervalo QT (USUKI et al., 2012).

5.2 Dor

Dor de cabeça foi um dos eventos adversos mais comumente descritos em estudo que avaliou a segurança e eficácia do uso de 400mg de nilotinibe duas vezes ao dia, tendo ocorrido em 23% dos pacientes previamente tratados com imatinibe. Esta frequência caiu para 11% quando avaliados os pacientes que tinham sido previamente tratados com nilotinibe na dose de 300mg duas vezes ao dia (HUGHES et al., 2014).

Chuah e colaboradores (2014) relataram que dores de cabeça ocorreram em pacientes do Leste Asiático tratados com dasatinibe, mas não com imatinibe.

Entretanto, artralgia foi comumente relatada em pacientes tratados com imatinibe (YEUNG et al., 2015).

5.3 Alterações nos exames de investigação

Em estudo que avaliou o perfil lipídico e risco cardiovascular global de 27 pacientes antes e durante o tratamento com nilotinibe, os dados de 1 ano de acompanhamento mostraram que após tratamento com nilotinibe as taxas de colesterol total, bem como de lipoproteína de alta e baixa densidade aumentaram significativamente no prazo de três meses. Por conseguinte, a proporção de doentes com resultados não-ótimos de lipoproteína de baixa densidade aumentou de 48,1% para 88,9%, em 12 meses, levando à intervenção de drogas de redução do colesterol em 22,2% dos pacientes. A proporção de pacientes com níveis baixos de lipoproteína de alta densidade diminuiu de 40,7% para 7,4%, em 12 meses. Em contraste, uma diminuição significativa dos triglicérides foi observada. O risco cardiovascular global agravou-se em 11,1% dos pacientes devido a diabetes ou eventos arteriais oclusivos (REA et al., 2014).

Enquanto 52% dos pacientes apresentaram níveis de LDL ideais antes do início nilotinibe, apenas 11% o fizeram após três meses de tratamento. A reversibilidade das reações após a descontinuação do tratamento com nilotinibe foi confirmada (REA et al., 2014).

5.3.1 Hemograma

Em estudo envolvendo 210 pacientes com leucemia mieloide crônica tratados com imatinibe e subsequentemente com nilotinibe, citopenia foi o evento adverso mais grave associado a imatinibe especialmente no início do estudo (YEUNG et al., 2015).

Em pacientes do Leste Asiático, neutropenia grau 3/4 ocorreu em 21/59 (36%) dos pacientes que receberam dasatinibe e 19/48 (40%) dos pacientes que receberam imatinibe. Em pacientes não-Leste Asiático, as taxas de neutropenia de grau 3/4 foram maiores nos pacientes tratados com dasatinibe quando comparadas àqueles que receberam imatinibe. Tanto para tratamento com dasatinibe como com imatinibe, neutropenia grau 3/4 mostrou tendências para taxas mais elevadas entre os pacientes do Leste Asiático em comparação com pacientes não-Leste Asiático (CHUAH et al., 2014).

Fujisawa e colaboradores (2014) relatam que para todos os pacientes acompanhados durante o estudo, neutropenia foi o evento adverso hematológico de grau 3/4 mais comum e ocorreu geralmente durante o primeiro ano de tratamento. Em pacientes japoneses, uma percentagem semelhante tratada com dasatinibe e imatinibe apresentaram eventos adversos hematológicos de grau 3/4. Em contraponto aos resultados obtidos por Chuah e colaboradores, uma porcentagem ligeiramente inferior de pacientes japoneses tratados com dasatinibe apresentaram neutropenia grau 3/4 quando comparados àqueles tratados com imatinibe (31% e 39%, respectivamente), e, inversamente, uma percentagem ligeiramente superior apresentou anemia de grau 3/4 (12% e 9%, respectivamente). Quando analisados todos os pacientes, os três eventos adversos hematológicos de grau 3/4 ocorreram em mais pacientes tratados com dasatinibe contra imatinibe. (FUJISAWA et al., 2014).

Em estudo realizado por Hughes et al. (2014), anemia de grau 3/4 e neutropenia ocorreram pouca frequência (em 9% dos pacientes) com uso de nilotinibe.

Entretanto, Coutre et al. (2012) relataram que em pacientes com leucemia mieloide crônica em fase acelerada tratados com nilotinibe, neutropenia de grau 3/4 foi observada em 42% dos casos.

5.3.2 Outros

Eventos adversos relacionados com a droga que levaram à descontinuação do tratamento de pacientes do Leste Asiático incluíram elevados níveis de creatinafosfoquinase no sangue em pacientes tratados com dasatinibe (CHUAH et al., 2014).

5.3.3 Coagulação

Nenhum evento hemorrágico grau 3/4 foi relatado em pacientes do leste asiático tratados com dasatinibe, tendo ocorrido em 1/48 (2,1%) pacientes tratados com imatinibe. Em pacientes não-leste asiático, eventos hemorrágicos de grau 3/4 ocorreram em 1/199 (0,5%) daqueles tratados com dasatinibe e em 2/210 (1%) dos pacientes que receberam imatinibe (CHUAH et al., 2014).

Entre os eventos adversos relacionados com o fármaco que levaram à descontinuação do tratamento em pacientes do Leste Asiático, foi relatada trombocitopenia em dois pacientes tratados com imatinibe (CHUAH et al., 2014).

Tanto no tratamento com dasatinibe como com imatinibe, trombocitopenia mostrou tendências para taxas mais elevadas entre os pacientes do Leste Asiático em comparação com pacientes não provenientes desta região. Em pacientes do Leste Asiático, trombocitopenia ocorreram em 17/59 (29%) em tratamento com dasatinibe e 7/48 (15%) em tratamento com imatinibe. Em pacientes não-Leste Asiático, as taxas de trombocitopenia também se mostraram maiores nos pacientes tratados com dasatinibe contra imatinibe (CHUAH et al., 2014).

Em pacientes com leucemia mieloide crônica em fase acelerada tratados com nilotinibe, trombocitopenia de grau 3/4 foi observada em 42% dos casos (COUTRE et al., 2012).

Foi relatada ocorrência de trombocitopenia em 20% dos pacientes tratados com dasatinibe e 11% tratados com imatinibe (FUJISAWA et al., 2013).

5.4 Alterações gastrintestinais

Em estudo realizado por Hughes et al. (2014), náusea e diarreia foram relatadas entre os eventos adversos mais comuns relacionados ao uso de imatinibe, tendo ocorrido em 11,7% e 10,7% dos pacientes, respectivamente.

Náusea e constipação foram relatadas como eventos adversos mais comumente relacionados ao uso de dasatinibe por pacientes japoneses quando relacionada a frequência do evento neste grupo de pacientes e em outros (FUJISAWA et al., 2014).

Náusea mostrou uma tendência para taxas mais elevadas em pacientes do Leste Asiático, independentemente do tratamento com dasatinibe ou imatinibe (CHUAH et al., 2014).

Uma das principais causas de interrupção do tratamento com nilotinibe foi a ocorrência de eventos adversos gastrointestinais (SHIMONI, et al., 2014).

Pancreatite aguda foi relatada em paciente com leucemia mielóide crônica (LMC) um dia após administração da primeira dose de nilotinibe. O paciente usou concomitantemente enalapril e sinvastatina durante pelo menos cinco anos. Embora ambos os medicamentos tenham sido associados com pancreatite, nenhum efeito ocorreu durante os cinco anos de tratamento. O tratamento com nilotinibe foi imediatamente interrompido, de forma que a dor abdominal e os níveis de enzimas pancreáticas séricas voltaram ao normal duas semanas mais tarde (ENGEL et al., 2013).

Usuki et al. (2012) também relataram caso de paciente com CML-CP desenvolveu pancreatite aguda classificada como um evento adverso grave, tendo sido resolvido com interrupção da dose seguinte de nilotinibe.

5.5 Alterações hepatobiliares

Em estudo realizado por Yeung e colaboradores (2015), foi possível verificar que eventos adversos como anormalidades bioquímicas foram comuns a imatinibe e nilotinibe, incluindo nível elevado de enzimas pancreáticas e do fígado no soro para ambos os medicamentos, bem como hipobilirrubinemia para nilotinibe. Elevações das taxas de lipase de graus 3 e 4 foram observadas com o imatinibe, bem como nilotinibe.

De acordo com Hughes et al. (2014), 5% dos pacientes tratados com nilotinibe apresentaram altas taxas de bilirrubina total. O evento não ocorreu em pacientes tratados com imatinibe.

Em novo estudo realizado com Hughes e colaboradores, hiperbilirrubinemia esteve entre os eventos adversos de graus 3/4 mais comuns, tendo ocorrido em 9% dos pacientes tratados com nilotinibe (HUGHES et al., 2014).

Uma das principais causas de interrupção do tratamento com nilotinibe foi a ocorrência de eventos adversos hepáticos (SHIMONI, et al., 2014).

5.6 Alterações no sistema imunológico

Yoshimura e colaboradores (2014) relataram a ocorrência de proteinose alveolar pulmonar (PAP) auto-imune em paciente com leucemia mieloide crônica após cinco meses de tratamento com imatinibe 800mg/dia. Por este motivo, o tratamento foi alterado de imatinibe para nilotinibe 400mg/dia, o que causou uma resolução parcial do PAP. Nova alteração na terapia foi feita, desta vez de nilotinibe para dasatinibe 100mg/dia após apresentar uma mutação BCL-ABL resistente a

nilotinibe, ao que o paciente apresentou resposta hematológica completa dentro de um mês. No entanto, nove semanas após o início do tratamento com dasatinibe, houve exacerbação aguda no quadro de PAP, tendo sido descontinuado o uso do dasatinibe, o que resultou em remissão parcial do PAP. O paciente faleceu de leucemia refratária associada à mutação T315I recém-surgida. O tratamento com dasatinibe foi complicado por derrame pleural bilateral, além de exacerbação da PAP.

Os níveis de auto-anticorpos de Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos e Granulócitos diminuíram de 34,9 para 27,3 ug/ml seis meses após a descontinuação do imatinibe, o que implica que inibidores de tirosina quinase possam afetar autoimunidade (YOSHIMURA et al., 2014).

Lai et al. (2013) relataram reativação da hepatite B em três pacientes portadores do vírus da hepatite B e diagnosticados com LMC. Em dois dos casos, os pacientes eram tratados com mesilato de imatinibe e no outro caso o paciente teve a terapia alterada de imatinibe para nilotinibe, ao que apresentou sintomas de hepatite B. Após o aparecimento dos sintomas, o tratamento da leucemia mieloide crônica não foi interrompido. Os pacientes receberam entecavir, tendo os níveis de ALT (alanina transferase) e DNA HBV (ácido desoxirribonucleico do vírus da hepatite B) diminuídos após início do tratamento.

5.7 Alterações no metabolismo e distúrbios nutricionais

Em estudo realizado por Yeung e colaboradores (2015), foi possível verificar a ocorrência hipofosfatemia em pacientes tratados com imatinibe e elevações das taxas amilase de graus 3 e 4 em tratamento com o imatinibe, bem como nilotinibe.

Dentre os eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento de pacientes do Leste Asiático, hipofosfatemia foi relatada em pacientes tratados com imatinibe (CHUAH et al., 2014)

Em um estudo randomizado de fase III que avaliou o uso de nilotinibe e imatinibe em pacientes recém-diagnosticados com leucemia mielóide crônica Ph+ na

fase crônica, foi relatada a ocorrência de hiperglicemia e hipofosfatemia em 6% dos pacientes (HUGHES et al., 2014).

Em análise envolvendo 10 pacientes com leucemia mieloide crônica sem histórico médico de diabetes mellitus em tratamento com nilotinibe recém-iniciado, foi verificado que as concentrações de glicose no plasma obtidas durante o teste oral de tolerância a glicose aumentaram significativamente depois de três meses de tratamento com nilotinibe. Além disso, houve também uma tendência mais elevada de insulinemia pós-prandial obtida durante o teste oral de tolerância a glicose no terceiro mês de tratamento. A resistência à insulina aumentou significativamente e houve uma diminuição significativa no índice de sensibilidade à insulina (RACIL et al., 2013)

5.8 Alterações musculoesqueléticas

Deepak et al. (2012) relataram redução significativa no crescimento de crianças acordo com o “Height Standard Deviation Scores – SDS” (escores de desvio padrão de altura). Vinte crianças em tratamento com imatinibe foram acompanhadas. Destas, 13 eram pré-púberes no início do tratamento. As crianças que iniciaram o tratamento com imatinibe após o início da puberdade eram imunes a este efeito adverso. O retardo do crescimento é um efeito adverso significativo de imatinibe em crianças com LMC. A falha para ganhar altura apropriada foi mais perceptível quando o tratamento com imatinibe foi iniciado no período pré-puberal.

5.9 Alterações na pele

Paciente do sexo feminino de 33 anos com leucemia mielóide crônica desenvolveu alopecia generalizada envolvendo couro cabeludo e cabelo corpo dentro de semanas após o início da terapia nilotinibe. As biópsias revelaram inflamação linfocítica perifollicular e evidência de lesão folicular, mas a densidade do cabelo permanecia normal, consistente com uma alopecia não cicatricial. O exame

físico do couro cabeludo revelou eritema e hiperqueratose perifolicular, mas sem evidência de formação de cicatrizes. Cílios e unhas foram poupados e a paciente negou quaisquer sintomas associados. A pele abdominal mostrou-se cor de carne para eritematosa com presença de pápulas foliculares (HANSEN et al., 2013).

Samimi et al. (2013) relataram caso de afinamento difuso e branqueamento do cabelo em mulher de 27 anos com pele branca (Fitzpatrick tipo II), sem histórico pessoal ou familiar de alopecia areata. Após um total de seis meses de terapia com dasatinibe, houve posterior afinamento difuso e branqueamento do couro cabeludo, sobrancelhas, cílios e pelos. A biópsia do couro cabeludo revelou números normais de folículos pilosos com uma falta de melanócitos dentro bulbos capilares sem inflamação peribulbar significativa.

Paciente com LMC apresentou novas lesões cutâneas nas pernas, subsequente à introdução de nilotinibe. Seu histórico médico incluía carcinoma intraductal na mama direita, que tinham sido tratados com cirurgia e radioterapia, e foi considerada em remissão. Com uma história de um carcinoma intra-epitelial em seu antebraço direito e um carcinoma superficial basocelular (CBC) sobre o lábio, sendo que ambos tinham sido extirpados 2 anos antes do início do nilotinibe. As primeiras lesões suspeitas surgiram sobre pernas e braços seis meses após a introdução de nilotinibe, necessitando prosseguir com excisão de sete carcinomas de células escamosas (CCE) e dois CCE in situ (histologicamente confirmado) durante os seis meses seguintes (PETERS et al., 2014).

Dentre os eventos adversos mais comuns relacionados com nilotinibe estão erupção cutânea (27,7%), e prurido (23,8%) (HUGHES et al., 2014)

Em relação a pacientes não-Leste Asiático, a incidência de erupção cutânea pareceu ser maior em asiáticos, independentemente do tratamento (imatinibe ou dasatinibe) (CHUAH et al., 2014).

Nilotinibe foi associado à presença de eritema psoríaco 26 meses após o início do tratamento. Foram aplicadas pomadas tópicas de metabólito ativo da vitamina D3 e corticosteróide, após o que o eritema melhorou gradualmente. Durante o curso clínico, a administração nilotinibe continuou sem redução da sua dose (NAGAI et al., 2013).

Em estudo realizado por Drucker e colaboradores (2013), a incidência de erupção cutânea em todos os graus (grau 1-4) com nilotinibe foi de 34,3%, maior do que com dasatinibe (23,3%). Da mesma forma, a incidência de erupção cutânea de alto grau com nilotinibe (2,6%) foi maior do que com o dasatinibe (1,1%).

Yun, Anwer e Vincelette relataram caso de paciente resistente a imatinibe e previamente tratado com dasatinibe que necessitou descontinuar o tratamento com nilotinibe devido à resistência e efeitos adversos incluindo erupção cutânea (YUN; ANWER e VINCELETTE; 2014).

Verificamos o relato de um caso de paciente diagnosticada com LMC que desenvolveu a síndrome de Stevens-Johnson devido ao tratamento com imatinibe. Os sintomas responderam com êxito à retirada da droga (JHA et al. 2013).

5.10 Alterações psiquiátricas

Especificamente em comparação com o grupo controle (pessoas da mesma idade e sexo sem histórico de câncer), os pacientes com tratados com um inibidor de tirosina quinase dentre imatinibe, nilotinibe e dasatinibe, relataram mais depressão, ansiedade e fadiga. Não houve diferenças entre os grupos em qualidade de vida mental ou qualidade do sono. Verificou-se que as mudanças na aparência, seja por alterações cutâneas, edema, ou outros fatores, são angustiantes para pacientes que tomam inibidores da tirosina quinase. Segundo os autores, é possível que os pacientes que participaram da pesquisa tivessem melhor qualidade de vida e menos sintomatologia do que os pacientes que optaram por não participar. O estudo foi realizado com pacientes em tratamento com os três inibidores de tirosina quinase sem distinção entre eles, o que impede comparações estatísticas entre os subgrupos de tratamento (PHILIPS et al., 2012).

5.11 Alterações renais e urinárias

Wallace, et al. (2013) relataram caso de paciente com leucemia mielóide crônica que desenvolveu proteinúria nefrótica após o início da terapia dasatinibe.

5.12 Alterações respiratória, torácica e mediastinal

Em estudo que avaliou eficácia e segurança de dasatinibe e imatinibe em japoneses, derrame pleural relacionado com o fármaco ocorreu apenas em pacientes tratados com dasatinibe, e a porcentagem de ocorrência foi numericamente mais elevada em pacientes japoneses quando comparados com pacientes não nativos do Japão (27% e 13%, respectivamente). Estes eventos apresentaram-se em grau 1 em dois pacientes (7,7%) e grau 2 em cinco pacientes (19,2%). Não ocorreram eventos de derrame pleural grau 3-5 (FUJISAWA et al., 2014).

Eventos adversos relacionados com dasatinibe que levaram à descontinuação do tratamento em pacientes do Leste Asiático incluíram derrame pleural (n = 3) e derrame pericárdico (n = 1, este paciente também teve derrame pleural) (CHUAH et al., 2014).

O aumento das taxas de derrame pleural em pacientes do Leste Asiático em comparação com pacientes não-leste asiático foi evidente para eventos de grau 1 (5% vs. 3%) e grau 2 (19% vs. 7%) (CHUAH et al., 2014).

Yun, Anwer e Vincelette relataram caso de paciente resistente a imatinibe que desenvolveu dispneia de esforço associado com dor no peito e edema periférico três meses após o início do tratamento com dasatinibe. O tratamento com dasatinibe foi descontinuado e os sintomas melhoraram gradualmente ao longo de seis meses, sugerindo o diagnóstico de hipertensão pulmonar induzida por dasatinibe (YUN; ANWER e VINCELETTE; 2014).

Estudo que acompanhou cento e setenta e dois (172) pacientes com leucemia mielóide crônica tratados com dasatinibe demonstrou que durante o tratamento, 52/172 pacientes (30,2%) apresentaram derrame pleural, que foram de graus 1-2 em 38 pacientes e graus 3-4 em 14 pacientes (8,1% da amostra total). Em 14/52 pacientes (26,9%), houve um derrame pericárdico concomitante. O derrame pleural

foi recorrente em 25/52 pacientes (48,0%). O tempo médio para a ocorrência da primeira efusão pleural após o início do tratamento foi de 11,0 meses sendo no mínimo 3,6 meses e no máximo 18,6 meses. Onze pacientes (6,4%) necessitaram de suspensão permanente de dasatinibe (LATABLIATA et al., 2013).

Go e colaboradores (2013) relataram caso de doença intersticial pulmonar induzida por nilotinibe em paciente do sexo feminino com 67 anos de idade tratado inicialmente com imatinibe. Durante três anos de tratamento com nilotinibe não ocorreram eventos adversos significativos. Iniciou-se terapia com prednisolona e os sintomas como tosse e dispneia melhoraram após uma semana. A terapia com nilotinibe foi interrompida por cerca de dois meses. O nilotinibe foi reintroduzido com uma dose reduzida de 200 mg / dia e a dose foi titulada semanalmente até 400 mg duas vezes por dia. O paciente permaneceu em acompanhamento sem apresentar complicações significativas.

Chuah et al. (2014) relataram que em pacientes que receberam dasatinibe houve aumento da incidência derrame pleural entre aqueles pertencentes ao Leste Asiático quando comparados a pacientes não-Leste Asiático (24 % vs. 10%). Entretanto, o evento foi relatado nas duas populações.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Verificamos que grande parte dos eventos cardiovasculares ocorreu em pacientes tratados com nilotinibe. Porém, a maioria destes pacientes tinha doença vascular preexistente ou fatores de risco vascular significativos.

Por exemplo, doença isquêmica cardíaca e doença arterial periférica foram pouco frequentes e a maioria dos casos foram relatados durante tratamento com nilotinibe. Todos os pacientes que apresentaram doença arterial periférica possuíam fatores de risco para doenças cardiovasculares preexistentes.

Retenção de líquidos esteve associada a tratamentos com os três inibidores de tirosina quinase avaliados neste estudo.

Estudos demonstram que a porcentagem de retenção de líquido é maior entre os pacientes japoneses. Estes dados sugerem que os eventos adversos ocorridos com o uso de inibidores de tirosina quinase dependem também de fatores idiossincráticos, estando associados tanto ao medicamento quanto às características do indivíduo.

Foram observadas alterações no perfil lipídico de pacientes tratados com nilotinibe. Considerando estes resultados e os resultados obtidos quando avaliados os eventos adversos cardiovasculares relacionados ao tratamento com nilotinibe, sugerimos que distúrbios lipídicos e problemas cardiovasculares sejam detectados antes de iniciar o tratamento. Consideramos essencial o acompanhamento destes pacientes dada a frequência destes eventos adversos. Devem ser consideradas mudanças no estilo de vida ou de intervenção de drogas, com o objetivo de minimizar o potencial de aparecimento das complicações cardiovasculares.

Eventos hemorrágicos estiveram associados ao uso de dasatinibe e imatinibe. Porém, a ocorrência dos eventos variou de acordo com a etnia dos pacientes, o que demonstra mais uma vez a relação dos eventos com os efeitos idiossincráticos.

Observamos relato de Proteinose alveolar pulmonar (PAP) e reaparecimento de Hepatite B. Estes sintomas pareceram estar relacionados a eventos imunológicos. Foram relatados casos de PAP com o uso de imatinibe, e dasatinibe,

enquanto o reaparecimento da hepatite B foi observado durante tratamento com imatinibe e nilotinibe.

Nilotinibe está amplamente relacionado a problemas de pele, como por exemplo, eritemas. Inferimos que são necessários estudos adicionais para prevenir e tratar estes eventos associados a nilotinibe, com o intuito de melhorar a qualidade de vida do paciente, a adesão à terapêutica e resultado o oncológico.

O caso mais grave de problema de pele descrito neste estudo foi a ocorrência de síndrome de Steven Johnson em paciente relacionado ao tratamento com imatinibe.

Pacientes com LMC tratados com inibidores de tirosina quinase relataram mais depressão, ansiedade, fadiga. Porém, consideramos pertinente observar que, não é possível separar os efeitos do tratamento dos efeitos da doença, uma vez que os indivíduos do grupo controle não eram acometidos por LMC. Entretanto, os dados apontam para a necessidade de desenvolver intervenções relacionadas à qualidade de vida em pacientes com LMC em tratamento com imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe.

Verificamos ainda relatos de toxicidade pulmonar bem descrita e relacionada ao tratamento com dasatinibe, tendo sido muito comum a ocorrência de derrame pleural reportado a este agente.

Em resumo, derrames pleurais foram mais comuns entre os pacientes que tratados com dasatinibe, erupções cutâneas foram frequentemente associadas ao tratamento com nilotinibe, enquanto desconforto gastrointestinal e edema pareceram ser mais comuns entre os pacientes que tomaram imatinibe.

Sugerimos que estes achados sejam considerados no momento da eleição da farmacoterapia mais adequada para cada paciente, de modo a minimizar a ocorrência de eventos adversos em indivíduos com leucemia mieloide crônica tratados com imatinibe, nilotinibe e dasatinibe, principalmente aqueles que acometidos com comorbidades que representem fatores de risco para o aparecimento dos sinais e sintomas aqui relatados.

REFERÊNCIAS:

APPERLEY, J. F. Chronic myeloid leukaemia. **The Lancet.**, v. 385, n. 9976, p. 1447-59, abr, 2015.

CASSAB, L. A. Tessitura investigativa: a pesquisa científica no campo humano-social. **Rev. Katálysis**, v. 10, n. esp. p. 55-63, Florianópolis, 2007.

CHUAH, C. T. et al. of the DASISION trial of newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. **Leukemia & Lymphoma**, v. 55, n. 9, p. 2093–2100, set, 2014.

CORTES, J. E.; EGORIN, M. J.; GUILHOT, F.; MOLIMARD, M.; MAHON, F. X. Pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation and blood-leveltesting in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, v. 23, n. 9, p. 1537-44, abr, 2009.

DEEPAK, B. et al. Imatinib has adverse effect on growth in children with chronic myeloid leucemia. **Pediatric Blood & Cancer**, EUA, v. 59, n. 3, p. 415–596, set, 2012.

DRUCKER, A. M. et al. Rash with the multitargeted kinase inhibitors nilotinib and dasatinib: meta-analysis and clinical characterization. **European Journal of Haematology**, Alemanha, v. 90, n. 2, p. 142–150, fev, 2013.

ENGEL, T. et al. Nilotinib-Associated Acute Pancreatitis. **Annals of Pharmacotherapy**, Israel, v. 47 n. 1, jan, 2013.

FAVA, C.; REGE-CAMBRIN, G.; SAGLIO, G. Chronic myeloid leukemia: state of the art in 2012. **Current Oncology Reports**, Itália, v. 14, n. 5, p. 379-386, jul, 2012.

FUJISAWA, S. et al. Efficacy and safety of dasatinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP): Subset analysis of the DASISION trial with 2-year follow-up. **International Journal of Hematology**, Japão, v. 99, n. 2, p 141-153, fev. 2014.

GIL, A. C. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 6ª ed. São Paulo: Atlas, 2008.

GO, S. I. et al. Nilotinib-induced interstitial lung disease. **International Journal of Hematology**, Japão, v. 98, n. 3, p. 361-365, set, 2013.

HANSEN, T.; LITTLE, A. J.; MILLER, J. J.; IOFFREDA, M. D. A Case of Inflammatory Nonscarring Alopecia Associated With the Tyrosine Kinase Inhibitor Nilotinib. **JAMA Dermatology**, EUA, v. 149, n. 3, p. 330-332, mar, 2013.

HUANG, X.; CORTES, J.; KANTARJIAN, H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. **Cancer**, v. 118, n. 12, p. 3123-3127, jun, 2012.

HUGHES, T. P. et al. Deep molecular responses achieved in patients with CML-CP who are switched to nilotinib after long-term imatinib. **Blood Journal**, Washington, v. 124, n. 5, p 729-736, jul, 2014.

HUGHES, T. P. et al. Safety and efficacy of switching to nilotinib 400 mg twice daily for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase with suboptimal response or failure on front-line imatinib or nilotinib 300 mg twice daily. **Haematologica**, Itália, v. 99, n. 7, p. 1204–1211, jul, 2014.

JHA, P.; HIMANSHU D, JAIN, N.; SINGH, A. K. Imatinib-induced Stevens-Johnsons syndrome. **BMJ Case Reports**, Índia, jan, 2013. Disponível em: <<http://casereports.bmj.com/content/2013/bcr-2012-007926>>. Acesso em: outubro de 2015.

LAI, GM.; YAN, SL.; CHANG, CS.; TSAI, CY. Hepatitis B reactivation in chronic myeloid leukemia patients receiving tyrosine kinase inhibitor. **World Journal of Gastroenterology**, EUA, v. 19, n. 8, p. 1318–1321, fev, 2013.

LATAGLIATA, R. et al. Incidence, risk factors and management of pleural effusions during dasatinib treatment in unselected elderly patients with chronic myelogenous leukaemia. **Hematological Oncology**, Itália, v. 31, n. 2, p. 103–109, jun, 2013.

le COUTRE, P. D. et al. Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. **Leukemia**, v. 26, p. 1189-1194, jun, 2012.

NAGAI, T. et al. Development of psoriasis in a patient with chronic myelogenous leukaemia during nilotinib treatment. **European Journal of Haematology**, Alemanha, v. 91, n. 3, p. 270–272, set, 2013.

PETERS, P. et al. Multiple squamous cell carcinomas following introduction of nilotinib. **Clinical and Experimental Dermatology**, Reino Unido, v. 39, n. 7, p. 791–794, out, 2014.

PHILLIPS K. M. et al. Quality of life outcomes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a controlled comparison. **Support Care Cancer**, n. 21, p. 1097–1103, Berlim, 2013.

RACIL, Z. et al. Mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. **Haematologica**, Itália, v. 98, n. 10, p. 124–126, out, 2013.

REA, D. et al. Early onset hypercholesterolemia induced by the 2nd-generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia. **Haematologica**. Itália, v. 99, n.7, p. 1197–1203, jul, 2014

SAMIMI, S. et al. Dasatinib-Induced Leukotrichia in a Patient With Chronic Myelogenous Leukemia. **JAMA Dermatology**, EUA, v. 149, n. 5, p. 637-639, mai, 2013.

SHIMONI, A. et al. Phase 1/2 Study of Nilotinib Prophylaxis After Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients With Advanced Chronic Myeloid Leukemia or Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. **Cancer**, EUA, v. 121, n. 6, p. 863–871, mar, 2015.

SILVA, A. E. B. C. et al. Eventos adversos a medicamentos em um hospital sentinela do Estado de Goiás, Brasil. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Brasil, v 19, n. 2, mar, 2011. Disponível em: < http://www.scielo.br/pdf/rlae/v19n2/pt_21>. Acesso em: outubro de 2015.

USUKI, K. et al. Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL: a 36-month analysis of a phase I and II study. **International Journal of Hematology**, Japão, v. 95, n. 4, p. 409-419, abr 2012.

VALENT, P. et al. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. **Blood Journal**, Washington, v. 125, n. 6, p. 901 – 906, fev, 2015.

WALLACE, E. et al. Dasatinib-Induced Nephrotic-Range Proteinuria. **American Journal of Kidney Diseases**, EUA, v. 61, n. 6, p. 1026–1031, jun, 2013.

YEUNG, D. T. et al. TIDEL-II: first-line use of imatinib in CML with early switch to nilotinib for failure to achieve time-dependent molecular targets. **Blood Journal**, Washington, v. 125, n. 6, fev. 2015.

YOSHIMURA, M. et al. ABL tyrosine kinase inhibitor-induced pulmonary alveolar proteinosis in chronic myeloid leucemia. **International Journal of Hematology**, Japão, v. 100, n. 6, p. 611-614, dez, 2014.

YUN, S.; ANWER, F.; VINCELETTE, N. D. Dasatinib-induced pulmonary hypertension in chronic myelogenous leukaemia. **BMJ Case Reports**, EUA, mar, 2014. Disponível em: < <http://casereports.bmj.com/content/2014/bcr-2014-204477.full.pdf> >. Acesso em: outubro de 2015.