

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO
TECNOLÓGICA EM MEDICAMENTOS**

PATRÍCIA MARIA SIMÕES DE ALBUQUERQUE

**REDES NEURAIS ARTIFICIAIS NO MONITORAMENTO DE INIBIDORES DE
TIROSINA QUINASE NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA**

JOÃO PESSOA –PB

2019

PATRÍCIA MARIA SIMÕES DE ALBUQUERQUE

**REDES NEURAIS ARTIFICIAIS NOMONITORAMENTO DE INIBIDORES DE
TIROSINA QUINASE NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, para obtenção do título de Doutor Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos (Ensaio Não Clínicos e Clínicos).

Primeira Orientadora: Prof^a.Dra. Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz

Segunda Orientadora: Prof^a.Dra. Daniele Idalino Janebro Ximenes

JOÃO PESSOA – PB

2019

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

A345r Albuquerque, Patricia Maria Simoes de.
REDES NEURAIIS ARTIFICIAIS NO MONITORAMENTO DE
INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE NA LEUCEMIA MIELOIDE
CRÔNICA / Patricia Maria Simoes de Albuquerque. - João
Pessoa, 2019.
138 f. : il.

Orientação: Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz
DINIZ.

Coorientação: Daniele Idalino Janebro Ximenes XIMENES.
Tese (Doutorado) - UFPB/CCS.

1. Leucemia Mieloide Crônica. 2. Inibidores de Tirosina
Quinase. 3. Descontinuação de tratamento. 4. Mapas
auto-organizados. 5. Eventos Adversos. I. DINIZ,
Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz. II. XIMENES,
Daniele Idalino Janebro Ximenes. III. Título.

UFPB/BC

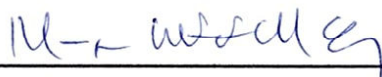
PATRÍCIA MARIA SIMÕES DE ALBUQUERQUE

**REDES NEURAIS ARTIFICIAS NO MONITORAMENTO DE INIBIDORES DE
TIROSINA QUINASE NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA**

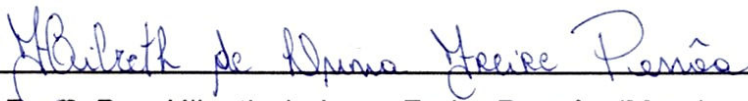
Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, para obtenção do título de Doutor Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos (Ensaio Não Clínicos e Clínicos).

Tese aprovada em 29 de JULHO de 2019

BANCA EXAMINADORA



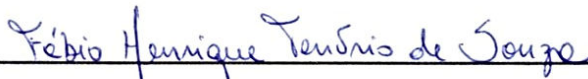
Prof.^ª. Dra. Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz (Orientadora)
Universidade Federal da Paraíba UFPB



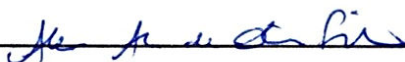
Prof.^ª. Dra. Hilzeth de Luna Freire Pessoa (Membro Interno)
Universidade Federal da Paraíba- UFPB



Prof.^ª. Dr. Hemerson Yuri F. Magalhães (Membro Interno)
Universidade Federal da Paraíba- UFPB



Prof.^ª. Dr. Fábio Henrique Tenório Souza (Membro Externo)
Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba- FCM



Prof.^ª. Dr. Abrahão Alves de Oliveira Filho (Membro Externo)
Universidade Federal de Campina Grande - UFCG

Dedico este trabalho a meus pais, esposo e filhos, essenciais para que este sonho se concretizasse.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus**, por ser o Senhor de minha vida, por nunca me desamparar e pelo seu amor mais puro e real exercido em sua misericórdia diária para comigo. A Virgem Santíssima dedico toda minha gratidão e devoção na certeza que ela é e sempre será meu exemplo de mulher, mãe e humilde serva fiel a vontade do bom Deus.

Agradeço aos meus pais, **José Umberto Paiva da Silva** e **Maria Elizete Simões da Silva**, por todo amor, carinho, incentivo e perseverança. Se hoje cheguei aqui, o mérito é de vocês. A minha irmã, **Valéria Maria Simões de Medeiros**, expresso minha gratidão por sempre me amarem e me incentivarem na conclusão deste sonho.

Ao meu marido, **Luciano Montenegro de Albuquerque**, pela minha ausência. Meu muito obrigada por sonhar comigo e acreditar em mim quando nem eu mesma acreditava.

Aos meus filhos que amo incondicionalmente: **André, Luísa e Lucas**, que sempre me amaram e me ajudaram em todos os momentos. Nada seria possível sem vocês.

Agradeço a toda minha família **Simões & Albuquerque**, por sempre acreditarem em meu potencial, em especial a **Maria do Carmo Simões** e **Bernadete Simões**, por toda preocupação e torcida por este dia e por outros que estarão por vir. A minha cunhada, **Adriana Montenegro de Albuquerque**, por todos os conselhos e por sempre se fazer presente com extrema solicitude e dedicação.

A minha orientadora, **Profª Dra. Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz**, por ter apostado e acreditado em meu potencial. Serei sempre uma admiradora do seu trabalho, um exemplo para ser seguido.

A minha co-orientadora, **Dr^a. Daniele Idalino Janebro Ximenes**, pela orientação, apoio, garra, confiança, incentivo ao término deste trabalho e principalmente pela amizade construída, meu muito obrigada.

Aos professores **Prof^a Dra. Flávia Pimenta, Prof. Dr. Mateus Feitosa Alves e Prof. Dr. Marcus Scotti**, por todas as orientações assistenciais repassadas. Ganhei novos amigos e parceiros de pesquisa.

Aos **Amigos** de vida acadêmica pelas demonstrações de amizade e importante colaboração durante todo o estudo.

Aos **Professores do Programa de Pós-graduação de Desenvolvimento de Inovação de Tecnologia de Medicamentos**, pelos bons momentos de aprendizado.

Aos **Membros da Banca Examinadora** por aceitarem o convite para contribuir com este importante trabalho.

Aos **Integrantes do Hospital Napoleão Laureano**, que ajudaram a transformar essa pesquisa em algo possível e real.

A **Todos** que contribuíram, direta ou indiretamente, para tornar esse momento de muito trabalho e esforço da minha vida em um fardo leve e cheio de amor e, por conseguinte, uma vitória que lembrarei sempre.

“Estudar o fenômeno da doença sem livros é como navegar sem mapas, mas estudar em livros sem ver os pacientes é como não navegar.”

Willian Osle

ALBUQUERQUE, P. M. S. **REDES NEURAIS ARTIFICIAIS NO MONITORAMENTO DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA**. 139p. Tese (Doutorado em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba; João Pessoa, 2018.

RESUMO

A pesquisa objetivou construir um modelo de inteligência computacional para monitorar o tratamento de pacientes com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) com inibidores da tirosina quinase (TKI). Caracteriza-se como um estudo clínico, observacional e longitudinal, baseado em dados institucionais cujos resultados foram analisados, a partir de informações obtidas da análise de prontuários de cada participante, o qual foi monitorado por 12 meses. A amostra foi composta de 105 pacientes do setor de ambulatório de quimioterapia de um hospital do município de João Pessoa-PB, no período de setembro de 2015 a setembro de 2016. Para a coleta de dados, foi utilizado três instrumentos: o de dados sociodemográficos, clínicos e terapêuticos; o acompanhamento dos pacientes correspondente às reações adversas; e o contendo o questionário *World Health Organization Quality of Life* (WHOQOL-bref), para avaliação da qualidade de vida. A base de dados foi obtida, e um total de 689 variáveis submetidos a estudos de mapas auto-organizados (SOMs – do inglês “self-organized mapping”). Das técnicas de aprendizado de máquina não supervisionadas para pacientes com LMC em grupos baseados em variáveis específicas, pôde-se observar eventos adversos considerados não graves em pacientes tratados com imatinibe e dasatinibe e causas prováveis responsáveis da ruptura não intencional do tratamento: hipopigmentação cutânea, graus de vômitos, graus de edema orbital e graus de lacrimejamento, vômito, diarreia, fadiga e síndrome de mão e pé. A literatura mostra que os eventos adversos (EAs) estão significativamente relacionados à qualidade de vida do paciente, interferindo na vida diária dos mesmos e afetando negativamente a adesão à terapia como demonstrado neste estudo. Assim, existe a necessidade de atualizar os modelos do SOM usando novos dados para melhorar a robustez na previsão da descontinuação do tratamento devido a eventos adversos e para identificar os principais fatores para a falha do tratamento.

Palavras-chave: Leucemia mieloide crônica. Inibidores de tirosina quinase. Descontinuação do tratamento. Mapas auto-organizados. Eventos adversos.

ALBUQUERQUE, P. M. S. REDES NEURAIS ARTIFICIAIS NO MONITORAMENTO DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA. 139p. Tese (Doutorado em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba; João Pessoa, 2018.

ABSTRACT

The research aimed to build a computational intelligence model to monitor the treatment of patients with chronic myeloid leukemia (CML) with tyrosine kinase inhibitors (TKI). It is characterized as a clinical, observational and longitudinal study, based on institutional data whose results were analyzed, based on information obtained from the analysis of each participant's medical records, which was monitored for 12 months. The sample consisted of 105 patients from the outpatient chemotherapy sector of a hospital in the city of João Pessoa-PB, from September 2015 to September 2016. For data collection, three instruments were used: sociodemographic, clinical and therapeutic data; patient follow-up corresponding to adverse reactions; and the one containing the World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-bref) questionnaire, to assess quality of life. The database was obtained, and a total of 689 variables submitted to self-organized mapping (SOMs) studies. From unsupervised machine learning techniques for CML patients in groups based on specific variables, non-serious adverse events were observed in patients treated with imatinib and dasatinib and probable causes responsible for unintentional treatment disruption: cutaneous hypopigmentation, degrees vomiting, degrees of orbital edema and degrees of tearing, vomiting, diarrhea, fatigue and hand and foot syndrome. The literature shows that adverse events (AEs) are significantly related to the patient's quality of life, interfering with their daily life and negatively affecting adherence to therapy as shown in this study. Thus, there is a need to update SOM models using new data to improve robustness in predicting treatment discontinuation due to adverse events and to identify key factors for treatment failure.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, discontinuation of treatment, self-organized maps, adverse events.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABL	<i>Abelson murine oncogene</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANN	<i>Artificial Neural Networks</i>
BCR	<i>Gene break point cluster region</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CB	Crise Blástica
EA	Eventos Adversos
ELN13	<i>European LeukmiaNet 2013</i>
EMA	<i>European Agency for the Evaluation of Medicine Products</i>
FA	Fase Acelerada
FC	Fase Crônica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FISH	Hibridização <i>in situ</i> por fluorescência
IARC	<i>International Agency for Research in Cancer</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IRIS	<i>International Study Interferon versus STI571</i>
LMC	Leucemia Mielóide Crônica
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em cadeia polimerase
Ph+	Philadelphia positivo
RAM	Reação Adversa a Medicamento
RCC	Resposta citogenica completa
RHC	Resposta Hematológica Completa
RMC	Resposta molecular completa
RMM	Resposta molecular maior
RT-PCR	Transcrição reversa seguida de reação em cadeia polimerase
SIA-SUS	Sistema de Informação Ambulatoriais do SUS
SOM	Mapas de Auto-Organização
SUS	Sistema Único de Saúde

TKI	Inibidor de Tirosina quinase
WHOQOL	World Health Organization Quality of Life Instruments, Instrumento de Avaliação de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Fusão dos Genes <i>BCR-ABL1</i> com consequente produção da proteína <i>BCR-ABI1</i>	20
FIGURA 2	Histórico dos medicamentos e a relação de resposta molecular para LMC	29
FIGURA 3	Inibidores de tirosina quinase para LMC	30
FIGURA 4	Mecanismo de ação do imatinibe	32
FIGURA 5	Redes Neurais Artificiais	55
FIGURA 6	Fluxograma dos instrumentos de coleta de dados utilizados	61
FIGURA 7	Fluxograma de Etapa 1	64
FIGURA 8	Fluxograma de Etapa 2	65
FIGURA 9	Fluxograma de Etapa 3	65
FIGURA 10	Mapa de Kohonen obtido após a fase de treinamento para pacientes em tratamento com imatinibe e dasatinibe. A cor cinza representa (1), enquanto o preto representa (2)	88
FIGURA 11	Contribuições de cada efeito adverso para o SOM gerado para os efeitos do imatinibe que contribuíram para a ruptura não intencional	89
FIGURA 12	Contribuições de cada efeito adverso para o SOM gerado para os efeitos do dasatinibe que contribuíram para a interrupção não intencional	91
FIGURA 13	Contribuições de cada efeito adverso para o SOM gerado para os efeitos do imatinibe e dasatinibe que contribuem para a ruptura não intencional de edema orbital	92

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Características sociodemográficas dos pacientes atendidos no serviço de hematologia para pacientes com LMC, no período de setembro de 2015 a setembro de 2016. João Pessoa, Paraíba, 2018.	70
TABELA 2	Características dos pacientes respondentes sobre a doença. João Pessoa, Paraíba, 2018.	73
TABELA 3	Resultados de quantificação de <i>BCR-ABL</i> (Resposta molecular). João Pessoa, Paraíba, 2018.	75
TABELA 4	EAs não hematológicas mais comumente relatados ($\geq 5\%$) relacionados com o TKI no período de setembro de 2015 a setembro de 2016, Paraíba-João Pessoa, 2018.	79
TABELA 5	Resumo dos dez conjuntos diferentes de treinamento realizados por meio da coleta de dados de pacientes que usaram imatinibe (A) e dasatinibe (B)	86
TABELA 6	Comparações entre as médias de dos domínios de qualidade de vida	95
TABELA 7	Comparação dos domínios de qualidade de vida entre dados demográficos e hábitos de vida.	95
TABELA 8	Correlações entre qualidade de vida e dados sócio demográficos	96
TABELA 9	Regressão linear dos domínios de qualidade de vida em QV geral.	97

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	Lista dos critérios para definição de FA e CB, conforme recomendado pelo ELN e pela Wolrd Health Organization	21
QUADRO 2	Resumo da quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto.	27
QUADRO 3	Graduação dos Eventos Adversos e Reações Adversas segundo CTCAE	44
QUADRO 4	Algoritmo de Naranjo, utilizado para determinação da causalidade de reações adversas a medicamento	46
QUADRO 5	Somatório de scores proposto por– resultado da utilização do algoritmo, a fim de determinar a causalidade de reações adversas a medicamentos	46
QUADRO 6	Categorias de Causalidade de reação adversa a medicamentos do Programa Internacional de Monitoração de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde.	47

LISTA DE GRÁFICO

GRÁFICO 1	Causalidade das suspeitas de RAM analisadas para imatinibe.	82
GRÁFICO 2	Causalidade das suspeitas de RAM analisadas para dasatinibe	83
GRÁFICO 3	Causalidade das suspeitas de RAM analisadas para nilotinibe	83

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
2.1.1	Epidemiologia da LMC	18
2.1.2	Fisiopatologia da LMC	19
2.1.3	Fases da LMC	20
2.1.4	Diagnóstico laboratorial e monitoramento da LMC	22
2.1.5	Tratamento da LMC	24
2.1.5.1	Imatinibe	31
2.1.5.2	Dasatinibe	34
2.1.5.3	Nilotinibe	38
2.2	Estudo fase IV pós-comercialização farmacovigilância	40
2.3	Redes Neurais Artificiais	51
2.4	Qualidade de vida	56
3	OBJETIVOS	58
3.1	Objetivo Geral	58
3.2	Objetivos Específicos	58
4	METODOLOGIA	59
4.1	Delineamento do estudo	59
4.2	Local da pesquisa	59
4.3	Procedimentos éticos	59
4.4	Amostras	60
4.4.1	Critérios de Inclusão	60
4.4.2	Critérios de Exclusão	60
4.5	Fontes de dados	60
4.6	Instrumentos de coleta de dados	61
4.7	Treinamentos da equipe de coleta de dados	62
4.8	Supervisão e controle de qualidade	63
4.9	Operacionalização do estudo entrevista estruturada	63
4.9.1	Etapa 1	63
4.9.2	Etapa 2	64
4.9.3	Etapa 3	65
4.10	Logística da dispensação e custo do tratamento para o sistema	66

	único de saúde	
4.11	Análise estatística	66
4.11.1	Análise estatística Descritivas	66
4.11.2	Análise estatística de Redes Neurais Artificiais	66
4.11.3	Análise estatística de Qualidade de Vida	67
4.11.4	Variáveis preditoras	68
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	69
5.1	Características epidemiológicas e clínicas da LMC dos pacientes atendidos	69
5.2	Análise da Resposta Molecular ao Tratamento com TKI	74
5.3	Análises dos Eventos Adversos Relacionados ao Tratamento do TKI	77
5.4	Desenvolvimento de redes neurais artificiais para os eventos adversos do tratamento com TKI	85
5.5	Avaliação da Qualidade de Vida dos Pacientes Tratadas com TKI	95
6	CONCLUSÃO	100
	REFERÊNCIAS	102
	APÊNDICES	115
	ANEXOS	132

1 INTRODUÇÃO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa caracterizada pelo acúmulo excessivo de células mieloides de aparência normal. A incidência anual é de 1,0 a 1,5/100.000 habitantes, afetando principalmente adultos, entre 50 e 55 anos (BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008; BRASIL, 2013a; CAMPOS *et al.*, 2010; CHAUFFAILLE, 2010; FRAZER; IRVINE; McMULLIN, 2007). Casuísticas brasileiras indicam que a mediana de idade na apresentação da doença é, no mínimo, dez anos mais baixa que a encontrada na literatura internacional, com mediana de idade ao diagnóstico entre 45 e 55 anos (BRASIL, 2013a; CAMPOS *et al.*, 2010; CHAUFFAILLE, 2010).

A introdução do uso de Inibidores Tirosina Quinase (TKI, sigla do inglês “*tyrosine Kinase inhibitor*”) em 2001 representou um importante avanço no tratamento de pacientes com LMC, proporcionando a estes uma sobrevida praticamente similar à da população geral (LANEUVILLE, 2018).

Nos primeiros anos de tratamento há um grande foco na maximização da resposta com o objetivo de reduzir o risco de progressão da doença que ocorre geralmente nesse período. Tendo em vista a alta eficácia do tratamento e o consequente uso de TKI por longos períodos, deve-se priorizar o gerenciamento dos Evento Adversos (EA) por meio da sua prevenção ou minimização, permitindo, assim, um incremento na qualidade de vida dos pacientes (ROSS, 2018).

A preocupação com EA é pertinente porque eles afetam pacientes ambulatoriais e hospitalizados, com implicações negativas clínicas e na qualidade de vida (THIENELT; GREEN; BOWLES, 2012). Assim sendo, é importante realizar um estudo de farmacovigilância para serem avaliados os riscos e benefícios decorrentes do uso agudo ou crônico de terapias medicamentosas (CAPUCHO *et al.*, 2012a).

A adesão ao tratamento está diretamente relacionada ao sucesso da terapia, e a ocorrência de EA no curso do tratamento pode ser um dos fatores que influenciam na terapêutica adotada.

A necessidade de análise de banco de dados cada vez mais complexos e extensos, nas diversas áreas da investigação científica tem permitido o desenvolvimento de ferramentas para a melhoria da percepção de informações que nem sempre são explícitas e visíveis no campo da saúde, como o monitoramento

dos TKI na LMC. Estudos utilizando ferramentas matemáticas que propiciem o destaque de algumas dessas informações, ou que inteligentemente reconheçam padrões associados aos diferentes conjuntos de dados, têm demonstrado resultados promissores. As Redes Neurais Artificiais (ANNs – do inglês “*Artificial Neural Networks*”) são técnicas de inteligência computacional que podem ser usadas nesse tipo de estudo, demonstrando sua capacidade de encontrar soluções em problemas de saúde que fornecem apoio à física em tarefas médicas de diagnóstico e tratamento (CORREIA *et al.*, 2008; FERNANDES *et al.*, 2008; SCOTTI; TAVARES; SILVA, 2012).

Nos últimos anos, tem sido sugerido que as ANN poderiam ser uma ferramenta preditiva útil em contextos médicos, nos quais alguns estudos surgiram, como: a construção de redes neurais artificiais como modelo para diferenciação de nódulos malignos e benignos de tireoide, aumentando a acurácia dos exames de ultrassonografia (ZHU *et al.*, 2013); a Análise de Suporte de Diagnóstico de Tuberculose usando modelos de inteligência computacional, proporcionando à equipe médica uma ferramenta para tomar decisões sobre o gerenciamento para o tratamento da doença (ORJUELA-CAÑÓNT *et al.*, 2018); o uso de rede neural artificial em dados com pacientes com lúpus eritematoso sistêmico para prever danos crônicos (CECCARELLI *et al.*, 2017); aplicação de técnicas de aprendizado de máquina para dados clínicos de alta dimensão para comparar o desempenho de modelos de previsão de risco para previsão de sepse no pós-operatório e lesão renal aguda (THOTTAKKARA *et al.*, 2016).

Considerado essas aplicações já relatadas na literatura, a construção de um modelo de inteligência computacional, baseado em ANN, será uma ferramenta poderosa para apoiar a equipe multiprofissional na prática clínica e laboratorial para o diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento da LMC de 1ª e 2ª linha com doentes em uso oral dos medicamentos imatinibe, dasatinibe e nilotinibe e para aumentar os parâmetros de qualidade de vida, adesão e precisão de indicação.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1.1 Epidemiologia da LMC

O mundo atravessa uma grande transformação etária, com o aumento da expectativa de vida e diminuição da natalidade, a população encontra-se em um estágio de envelhecimento (IBGE, 2015). Esta transição é caracterizada pela diminuição das mortes por doenças infecciosas e possui como consequência, o aumento das doenças crônicas não transmissíveis, assumindo cada vez mais sua importância no cenário da saúde pública (BRASIL, 2011a; DATASUS, 2015).

Entre essas doenças destacam-se as neoplasias, segunda causa de morte no país, tais patologias correspondem a 15% (574.512 mortes) das mortes no Brasil em 2013 (BRASIL, 2011b; DATASUS, 2015). Segundo a *International Agency for Research in Cancer* (IARC) da Organização Mundial de Saúde (OMS), o câncer é um grave problema de saúde pública, principalmente nos países de baixa e média renda, ainda é alta a ocorrência de tipos de câncer associados a infecções (colo de útero, estômago, esôfago, fígado),merecendo cada vez mais pesquisas com a finalidade de obter melhor qualidade de vida e humanização na assistência aos pacientes com tal doença, enquanto nos países desenvolvidos predominam câncer associados à urbanização e ao desenvolvimento (pulmão, próstata, mama, cólon e reto) (BRASIL, 2005; FERLAY *et al.*, 2018; INCA, 2018). A OMS estima que para 2030 cerca de 27 milhões de casos novos serão diagnosticados e cerca de 17 milhões de mortes ocorrerão devido ao câncer. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA), prevê para o biênio um aumento 600 mil novos casos/ano (INCA, 2018).

O tratamento com o uso dos inibidores tirosina quinase (TKI) representam importante avanço no tratamento da LMC, sendo possível obter sobrevida praticamente similar à da população geral, embora estes TKIs condicionam alguns dos maiores estigmas associados à doença, os eventos adversos (EA). (BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008; BRASIL, 2013a; CAMPOS *et al.*, 2010; JABOOUR; KATERJIAN, 2012; THIENELT; GREEN; BOWLES, 2012).

A LMC é uma doença mieloproliferativa clonal, corresponde a 15-20% das leucemias, com prevalência estimada de 1,0 a 1,5 casos por 100.000 habitantes

(VARDIMAN *et al.*, 2009). A doença afeta preferencialmente homens em relação às mulheres, numa proporção 2:1, sua incidência aumenta com a idade sendo os indivíduos mais afetados entre 45 e 55 anos com pico de incidência aos 53 anos (BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008; BRASIL, 2013a; CAMPOS *et al.*, 2010; CHAUFFAILLE, 2010; FRAZER; IRVINE; McMULLIN, 2007).

Casuísticas brasileiras indicam que a mediana de idade na apresentação da doença é, no mínimo, dez anos mais baixa que a encontrada na literatura internacional (BENEDIT *et al.*, 2012; SILVEIRA; FERRARI, 2012). Na Ásia, a incidência e mediana de idade de início da doença são mais baixas que nos países europeus (Au WY *et al.*, 2009). Enquanto na China, a incidência de LMC é de 0,39-0,55 em 100.000 habitantes, com uma mediana de idade ao diagnóstico de 45 anos (Au WY *et al.*, 2009).

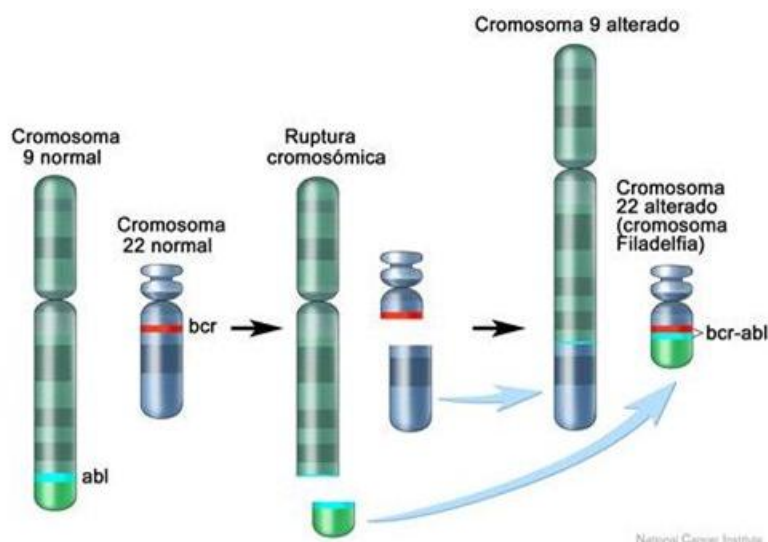
No Brasil, em 2012, foram registrados 81.001 procedimentos de quimioterapia para LMC do adulto, no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA – SUS), apontando para uma prevalência anual de cerca de 10.125 casos desta doença. Sendo que de 30 a 50% dos casos diagnosticados são assintomáticos, sendo detectados apenas nos exames de rotina (BRASIL, 2013a; BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008; CAMPOS *et al.*, 2010; FRAZER; IRVINE; McMULLIN, 2007).

A razão principal mais plausível é a exposição prolongada à radiação ionizante, porém a causa exata que leva ao surgimento da LMC ainda é desconhecida (XAVIER, 2010).

2.1.2 Fisiopatologia da LMC

É fundamental compreender que a LMC é caracterizada por uma translocação genética, t(9; 22) (q34; q11.2), envolvendo a fusão do oncogene *Abelson* (*ABL*) do cromossomo 9q34, com o *breakpoint cluster region* (*BCR*) presente no gene cromossomo 22q11.2 (CHAUFFAILLE, 2010; BACCARANI *et al.*, 2012). Este rearranjo é conhecido como o cromossomo *Philadelphia positivo* (Ph+). A consequência molecular desta translocação é a origem de um oncogene resultante da fusão *Bcr-Abl*, que por sua vez, traduz em uma oncoproteína denominada *Bcr-Abl* (BACCARANI *et al.* 2012; CORTES, 2004a; FRAZER; IRVINE; McMULLIN, 2007)(FIGURA 1).

FIGURA 1 - Fusão dos genes *BCR-ABL1* com consequente produção da proteína *BCR-ABL1*.



FONTE :Adaptado de WILSON, 2013.

2.1.3 Fases da LMC

A história natural da LMC é classificadamente compreendida em três fases: fase crônica (FC) que acomete a maioria dos pacientes, fase acelerada (FA) e fase de crise blástica (CB). A FA é a de melhor manejo e a CB corresponde à pior fase, comprometendo bastante os pacientes levando a um decréscimo de sobrevida, podendo ser fatal (SCHEINBERG *et al.*, 2016).

A doença inicialmente é insidiosa, a maioria dos pacientes inicia o quadro em fase crônica e até 40% dos pacientes podem ser assintomáticos ao diagnóstico ou ter queixa de fadiga, sudorese noturna, perda de peso, letargia, sangramento anormal e anemia. A presença de esplenomegalia pode causar desconforto abdominal, saciedade precoce ou perda de apetite (BACCARANI *et al.*, 2012; CORTES, 2004a; SWERDLOW *et al.*, 2008). No entanto, menos de 10-15 % dos casos, são diagnosticados nas outras duas fases (FA ou CB) e se não rapidamente tratada a LMC progride para CB, chegando a ter um desfecho fatal (MELO; BARNES, 2007; VARDIMAN; HARRIS; BRUNNING, 2002).

A evolução da doença como já mencionado faz-se em fases clínicas sequenciais. A doença geralmente apresenta-se ao diagnóstico em uma fase indolente ou crônica que responde bem a abordagem terapêutica.

QUADRO 1 - Lista dos critérios para a definição de FA e CB, conforme recomendado pelo ELN e pela World Health Organization.

Fase acelerada	Definição
Critério ELN	Blastos no sangue ou na medula de 15-29%, ou blastos mais promielócitos no sangue ou na medula > 30%, com blastos <30% Basófilos no sangue ≥ 20% Trombocitopenia persistente ($<100 \times 10^9 /L$) Não relacionado à terapia Anormalidades cromossômicas clonais em células Ph + (CCA / Ph +), via principal, no tratamento
Critério WHO	Blastos no sangue ou na medula de 10-19% Basófilos no sangue ≥ 0% Trombocitopenia persistente ($<100 \times 10^9 /L$) Não relacionado à terapia Trombocitose ($>100 \times 10^9 /L$) não responsiva à terapia Aumentar o tamanho do baço e aumentar os glóbulos brancos que não respondem à terapia
Crise blástica	Definição
Critério ELN	Blastos no sangue ou na medula de ≥ 30% Proliferação extramedular, além do baço
Critério WHO	Blastos no sangue ou na medula de ≥20% Proliferação extramedular, além do baço Grandes focos ou aglomerados de blastos na biópsia da medula óssea
O uso de TKI pode exigir uma mudança dos limites entre FC, FA e CB e modificar em certa medida a subdivisão clássica da CML em 3 fases, mas os dados ainda não são suficientes para uma revisão. CCA / Ph +, anormalidades cromossômicas clonais em células Ph +. ENL European LeukmiaNet WHO World Health Organization	

FONTE: BACCARANI, 2013

Dependendo da resposta ao tratamento na fase crônica da doença, após um intervalo médio de cerca de alguns anos, a duração média de 4 a 6 anos, a progressão pode ocorrer para uma fase acelerada de duração variável e, subsequentemente, a uma fase de transformação blástica (também referido como CB); as FA e CB são frequentemente referidas como "fase avançada" da LMC, conforme QUADRO 1 (VARDIMAN, 2002; BACCARANI *et al.*, 2013; CHAUFFAILLE, 2010).

2.1.4 Diagnóstico laboratorial e monitoramento da LMC

Os exames necessários para o diagnóstico de LMC são: o hemograma, mielograma, biópsia óssea medular, citogenética para identificar o cromossomo *Philadelphia positivo* (Ph+) e PCR (Reação de Cadeia de Polimerase) para identificação do rearranjo *BCR-ABL* (SCHEINBERG *et al.*, 2016).

A compreensão da fisiopatologia da LMC e o aprimoramento dos meios diagnósticos introduziram novos conceitos no monitoramento dos indivíduos acometidos com LMC. Como os TKIs possibilitam remissão hematológica, citogenética e molecular, tornou-se imprescindível para o monitoramento dos pacientes quanto à eficácia do tratamento, ao controle da resistência e recaída ou à introdução de ações alternativas no caso de falha terapêutica (RAY, 2007; CHAUFFAILLE, 2008).

O critério para definição de resposta segundo as Diretrizes do *European LeukemiaNet* 2013 compreende a resposta hematológica, avaliada através da realização de hemograma completo ao diagnóstico e a cada 15 dias até a confirmação da resposta hematológica; a seguir, o hemograma é realizado a cada 3 meses para acompanhamento. Os critérios que definem Resposta Hematológica Completa (RCH) são: contagem de plaquetas $< 450 \times 10^9/L$, contagem absoluta de neutrófilos (CAN) $< 10 \times 10^9/L$, diferencial sem presença de granulócitos imaturos e com $< 5\%$ de basófilo e baço não palpável (BACCARANI *et al.*, 2012; BACCARANI *et al.*, 2013).

Monitoração citogenética é avaliada em amostras de medula óssea através da citogenética molecular (por meio de hibridação *in situ* por fluorescência – *FISH*) ao diagnóstico, necessários aos 3 e 6 meses; depois, a cada 6 meses até confirmação de obtenção de Resposta Citogenética Completa (RCC). Caso não seja

possível realizar a avaliação molecular por Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (RT-Q-PCR: *Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction*), a citogenética deve ser realizada a cada 12 meses para acompanhamento (BACCARANI *et al.*, 2012; BACCARANI *et al.*, 2013).

A diminuição na quantidade dos cromossomos Ph^+ no sangue ou medula óssea é chamada de resposta citogenética. De acordo com a quantidade de cromossomos Ph^+ , a resposta citogenética pode ser classificada em: completa (0% Ph^+) ausência de cromossomos Ph^+ ; parcial (1-35 % do cromossomo Ph^+); menor (36-65% de cromossomos Ph^+); mínima (66-95 % de cromossomos Ph^+); nenhuma (>95% de cromossomos Ph^+) (BACCARANI *et al.*, 2012; BACCARANI *et al.*, 2013; MELO; CHUAH, 2007).

A resposta molecular é avaliada pela quantificação de transcritos por meio de ensaio de Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (RT-Q-PCR) realizada a cada 3 meses até confirmação de obtenção de resposta molecular maior e, em seguida, a cada 3 a 6 meses. Os níveis de transcritos no sangue periférico se correlacionam com os níveis de transcritos da medula óssea, o acompanhamento molecular por RT-Q-PCR pode ser realizado no sangue periférico. A diminuição do número de transcritos anormais no sangue ou na medula óssea é considerada resposta molecular a qual pode ser classificada em: Resposta Molecular Completa (RMC) apresenta transcritos *BCR-ABL* não detectáveis em duas avaliações consecutivas; Resposta Molecular Maior (RMM) apresenta relação *BCR-ABL-ABL* $\leq 0,1\%$ (BACCARANI *et al.*, 2012; BACCARANI *et al.*, 2013; CHAUFFAILLE, 2008).

A resposta ao tratamento segue habitualmente de maneira sequencial, ou seja, primeiramente baço volta ao tamanho normal, depois a contagem sanguínea se normaliza, desaparece o cromossomo Ph^+ no exame citogenético da medula óssea e, por último, diminuem os transcritos *BCR/ABL*. Portanto, estes critérios podem ser usados sequencialmente para monitorar a resposta (BACCARANI *et al.*, 2012; BACCARANI *et al.*, 2013; CHAUFFAILLE, 2008).

O exame de quantificação de transcritos do gene de fusão *BCR-ABL* para o acompanhamento do tratamento paciente com LMC é um dos mais complexos e desafiadores testes a serem implantados em rotina diagnóstica em um laboratório clínico (BACCARANI *et al.*, 2013).

São diversos os desafios técnicos de manipulação da amostra, da coleta ao processamento, devido principalmente à instabilidade da estrutura alvo deste exame: o RNA. Visto a importância de se produzir resultados de qualidade na análise destes pacientes, existe um esforço mundial para padronização de vários passos para a realização deste exame, inclusive com a proposta de um sistema internacional de mensuração, conhecido como Escala Internacional (BACCARANI *et al.*, 2013).

A adoção aos protocolos e *guidelines* internacionais facilita não somente a comparação de dados e resultados entre diferentes laboratórios, mas também a interpretação destes resultados por parte da comunidade médica além de garantir a qualidade da execução técnica do teste. Entretanto, não é suficiente que a execução técnica do exame no ambiente laboratorial siga todas as regras de boas práticas de manipulação de amostras e adoção aos conceitos e conselhos técnicos recomendados se a forma de transmissão dos resultados obtidos não for eficiente (BACCARANI *et al.*, 2013).

Baseada na observação de que o laudo emitido pela maioria dos laboratórios clínicos não é suficientemente informativo e completo, a Plataforma de Laudos *BCR-ABL Excellence™* foi desenvolvida de forma a possibilitar que os resultados produzidos no laboratório possam ser reportados ao médico solicitante do exame de uma forma fácil e rápida e que, principalmente, possa dar respaldo a tomada de decisão clínica informada. Baseada nos mais atuais *guidelines do European LeukemiaNet*, a Labceutics, uma divisão da empresa irlandesa Diaceutics, desenvolveu a Plataforma de Laudos *BCR-ABLExcellence™* em conjunto com *experts* internacionais no exame *BCR-ABL* e a adaptou para o mercado e ao sistema de saúde brasileiro (BACCARANI *et al.*, 2013).

2.1.5 Tratamentoda LMC

O tratamento indicado para todos os casos de LMC Ph+ são os TKI. Estes fármacos permitem a proliferação da célula progenitora normal e erradica a célula progenitora maligna. Para alcançar esse efeito é necessário normalizar os mecanismos de regulação e da proliferação celular, reduzir a atividade mitogênica e induzir apoptose das células leucêmicas (MELO, 2007; WEI, 2010; ALMEIDA; SOUZA; OLIVEIRA, 2016).

O controle da doença se faz necessário em virtude da variação na resposta ao TKI entre os indivíduos, tanto no tempo para alcançar a remissão como no grau de diminuição da quantidade de transcritos, seja devido à heterogeneidade intrínseca da leucemia ou às diferenças inerentes a cada pessoa na metabolização dos fármacos, torna-se, portanto, essencial avaliar o nível de resposta em diferentes momentos (GOLDMAN, 2007).

O objetivo do tratamento é prevenir a progressão da doença, de modo a assegurar uma sobrevivência normal. Para este objetivo ser alcançado, o tratamento TKI deve ser continuado indefinidamente. No entanto, vale ressaltar que existem dados que sugerem que nos pacientes onde a doença já não é molecularmente detectável (chamada remissão molecular completa), o tratamento pode ser seguramente descontinuado. O número destes pacientes é pequeno, mas prevê-se que ele aumente com o uso de TKIs de segunda geração. A interrupção do tratamento, que é particularmente importante para a qualidade de vida, é uma conquista importante e provavelmente se tornará o ponto final mais importante dos próximos estudos clínicos (BACCARANI *et al.*, 2012).

Com intuito de atualizarem parâmetros sobre a LMC no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença, o governo federal por meio da Portaria nº 1.219, de 4 de novembro de 2013, aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto (BRASIL, 2013a). Para tanto se fez necessário criar ferramentas para auxiliar onco-hematologistas no monitoramento dos níveis de *BCR-ABL* (oncogenes) de pacientes com LMC e fornecer automaticamente a classificação de resposta com base nas recomendações da *European LeukemiaNet* de 2013 (ELN13) para o tratamento de 1º e 2º linha com TKI, como também seus EA (ALMEIDA; SOUZA; OLIVEIRA, 2016; BACCARANI *et al.*, 2012; BACCARANI *et al.*, 2013; BISEN; CLAXTON, 2013; FRAZER; IRVINE; McMULLIN, 2007).

O protocolo contém o conceito geral da LMC, critérios de diagnósticos e classificação, critérios de inclusão como idade acima de 19 anos com diagnóstico inequívoco de LMC, o centro de referência que devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviços de hematologia ou hospitais habilitados como exclusivos em hematologia, com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar

e realizar o seu monitoramento laboratorial o doente adulto com diagnóstico de LMC (BRASIL, 2013a).

Segundo o protocolo, a LMC “pode ser tratada com hidroxiureia, alfa-interferona isolada ou em combinação com citarabina, TKIs (imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe) e transplante de células-tronco hematopoéticas alogênica (TCTH-AL). O medicamento de escolha para o tratamento da LMC é o imatinibe, TKI que produz respostas citogenética e molecular mais expressivas e é mais bem tolerado do que a alfa-interferona, tendo sido incorporado no SUS em 2001. Outros medicamentos TKI, como o dasatinibe e o nilotinibe, são alternativas atuais à falha terapêutica ou intolerância ao imatinibe. Tais medicamentos apresentam indicações e perfis próprios de toxicidade e que pode ser superada pela redução de dose com preservação da eficácia do tratamento” (BRASIL, 2013a).

Quanto ao tratamento e suas linhas terapêuticas deve ser utilizado observando-se a fase da doença, consistindo de acordo com o protocolo em: “Hidroxiureia, para citorredução temporária, em todas as fases da LMC; alfa-interferona, para controle da doença na fase crônica, em doentes que permanecem em remissão com o uso destes fármacos, ou quando houver contra-indicação para uso de TKI, como gravidez, na falha terapêutica ao uso de TKI e na impossibilidade ou contraindicação de TCTH-AL; imatinibe, para controle da doença nas fases crônica, de transformação e blástica, em doentes sem tratamento prévio com inibidor de TKI; dasatinibe, para controle da doença nas fases crônicas, de transformação e blástica, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do nilotinibe e não houver possibilidade ou indicação de TCTH-AL; nilotinibe, para controle da doença nas fases crônica e de transformação em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou dasatinibe e não houver condições clínicas para TCTH-AL; quimioterapia com outros antileucêmicos, quanto houver falha terapêutica ou intolerância ao uso de TKI e não houver possibilidade ou indicação de TCTH-AL” (BRASIL, 2013a).

O protocolo ainda contempla monitoração do tratamento, com a avaliação da resposta terapêutica, critérios de mudança ou interrupção, acompanhamento pós-tratamento e termo de esclarecimento e responsabilidade. É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento imatinibe preconizado no

protocolo (BRASIL, 2013a). O quadro 2 a seguir resume as fase, linha, terapêutica medicamento, dose e observações em relação do tratamento da LMC, segundo protocolo estabelecido na portaria nº 1.219, de 04 de novembro de 2013.

QUADRO 2 -Resumo da quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto.

Fase	Linha Terapêutica	Medicamento	Dose	
			Inicial	Manutenção
Todas	Não aplica	hidroxiureia	2 g/dia	1-2 g/dia
Crônica	1ª	Imatinibe	400mg/dia	Não aplica
		interferona	5 milhões UI/m²/dia	Não aplica
	2ª	Dasatinibe	100mg/dia	Não aplica
		Nilotinibe	800mg/dia	Não aplica
	3ª	Qualquer	Não aplica	Não aplica
Transformação	1ª	Imatinibe	600mg/dia	Não aplica
	2ª	Dasatinibe	140mg/dia	Não aplica
		Nilotinibe	800mg/dia	Não aplica
	3ª	Não aplica	Não aplica	Não aplica
Blática	1ª	Imatinibe	600mg/dia	Não aplica
	2ª	Dasatinibe	140mg/dia	Não aplica
	3ª	Qualquer	Não aplica	Não aplica

FONTE:BRASIL, 2013a.

Nos anos 50, o bulssulfano estava na primeira linha do tratamento da LMC, pois ele era facilmente administrado e de baixo custo (FIGURA 2). Esse medicamento é do tipo alquilsulfonato, não específico, que desempenhava o seu mecanismo de ação via hidrolização e liberação de grupos metanosulfonatos que produziam íons carbônio que alquilavam e partiam a estrutura de DNA. Com isso o tratamento estava associado à mielossupressão rígida e prolongada, fibrose da medula óssea, coração e raramente uma reação pulmonar idiossincrática. Nos anos 70, se utilizou a hidroxiureia, um inibidor da enzima ribonucleosídeo difosfato redutase e os resultados evidenciaram indução da resposta hematológica rápida, mas transitória. No entanto, a sobrevida média em pacientes que fazem uso de hidroxiureia seria superior em relação aos tratados com bussulfano (HEHLMANN *et al.*, 1994; ALMEIDA; SOUZA; OLIVEIRA, 2016).

Esses quimioterápicos produziam em 50 a 80% dos doentes respostas hematológicas completas, no entanto, não induziam respostas citogenéticas e, quando isso ocorria, acometia-se de pancitopenia grave (FADERL *et al.*, 1999).

O surgimento do interferon (INF- α), nos anos 80, marcou uma inovação no tratamento da LMC e que alterava significativamente o prognóstico, introduzindo pela primeira vez a probabilidade de induzir respostas citogenéticas, possibilitando uma vantagem expressiva na sobrevida aos agentes quimioterápicos anteriormente administrados (HEHLMANNI *et al.*, 1994; CORTES, 2004b). O INF- α induziu respostas citogenéticas num número aceitável de doentes, com mais de 20 a 25% a alcançar uma resposta citogenética completa (KANTARJIA *et al.*, 1995; CORTES, 2004b).

A combinação de INF- α , com baixa quantidade de citarabina veio melhorar as taxas de respostas, principalmente as citogenéticas (BACCARANI *et al.*, 2005; CORTES, 2004b). A febre, sintomas gripais, fadiga e distúrbios neurológicos, como depressão foram os mais citados pelos pacientes com LMC, pois foram ocasionados pela toxicidade do INF- α com citarabina (BACCARANI *et al.*, 2005). A resposta citogenética tornou-se o objetivo principal da terapia em pacientes com LMC (KANTARJIAN *et al.*, 1995; ALMEIDA; SOUZA; OLIVEIRA, 2016).

No entanto muitos fármacos empregados não conseguiram um bom resultado e os pacientes evoluíam para a fase acelerada e respectivamente para crise blástica (ALMEIDA; SOUSA; OLIVEIRA, 2016). Nesta época, apenas o tratamento por transplante de medula óssea alogênica tinha probabilidade de uma remissão da doença com respostas definitivas (ABRALE, 2017).

Nos meados de 1990, o avanço de pesquisas em novas terapias para LMC em conciliação com a indústria farmacêutica sintetizou o medicamento de imatinibe, fármaco pertencente à classe dos TKI (ABRALE, 2017; ALMEIDA; SOUZA; OLIVEIRA, 2016; SANTOS; CORTES, 2012).

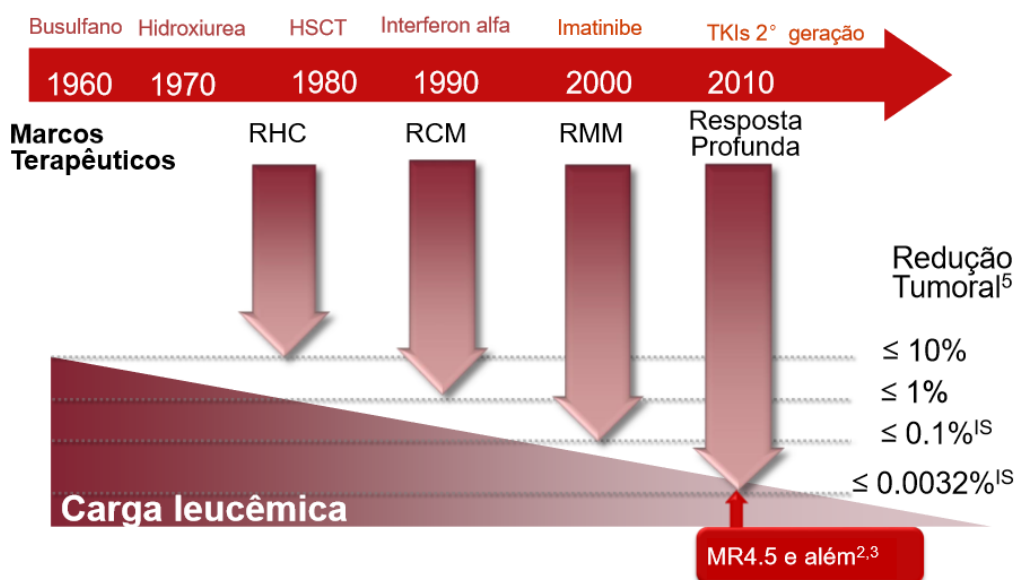
O direcionamento da terapia alvo para a causa molecular da LMC cromossomo Ph+, iniciou uma revolução no tratamento do câncer (BASEL, 2006; KRAUSE; VAN, 2005; SANTOS; CORTES, 2012).

O imatinibe, fármaco da primeira geração de TKI, proporcionou anos de sobrevida à pacientes com LMC Ph+ recém-diagnosticada (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2008). Além que foi possível oferecer aos

pacientes de LMC uma terapêutica mais eficaz e com menos eventos adversos (BOECHAT *et al.*, 2013). Lamenta-se que alguns pacientes sejam resistentes ou intolerantes à terapia com imatinibe. A resistência ao imatinibe é rara na FC da LMC, mas é mais prevalente nas fases avançadas da doença (HOCHHAUS *et al.*, 2004; KANTARJIAN, 2011; SANTOS; CORTES, 2012).

A intolerância ao imatinibe não é comum, mas pode impossibilitar o tratamento contínuo (CORTES *et al.*, 2004). Uma segunda geração de TKI foi desenvolvida para atender às necessidades médicas dos portadores de LMC Ph+ que são resistentes ou intolerantes ao imatinibe (BASEL, 2006; SANTOS; CORTES, 2012). O dasatinibe e o nilotinibe são terapias de segunda linha aprovadas para LMC após tratamento anterior com imatinibe (FIGURA 2).

FIGURA 2 – Histórico dos medicamentos e a relação de resposta molecular para LMC



FONTE:Baccarani *et al.*, 2013

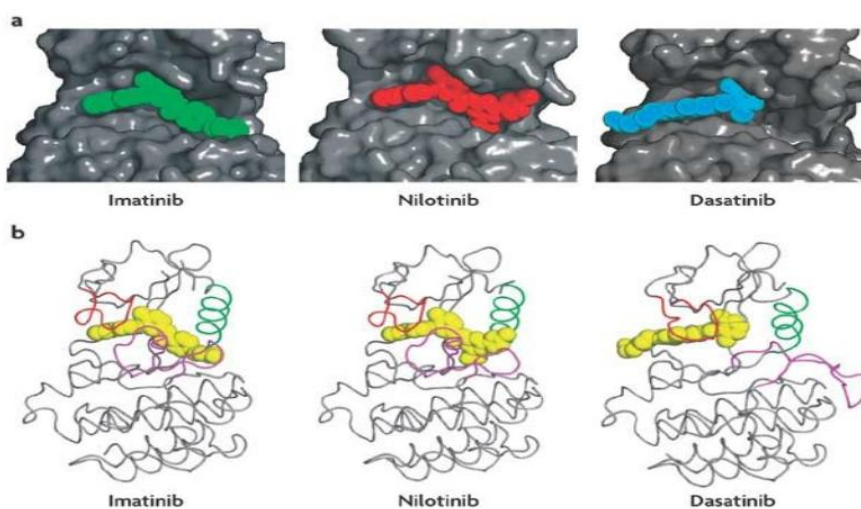
No entanto, atualmente, a seleção da droga é feita baseada no perfil de efeitos colaterais, nas interações medicamentosas, em questões de conformidade e nas condições médicas preexistentes do paciente (WEI, 2010; JABOOUR; KATERJIAN, 2012; ABRALE, 2017).

O estágio da patologia influencia muito em seu tratamento, pois é a partir de quando se desvenda em que fase a leucemia se encontra, seja ela crônica,

acelerada ou blástica, que se pode começar com o tratamento correto para que no futuro não haja complicações com o paciente (ABRALE, 2017).

O tratamento da leucemia está concentrado para ampliar as possibilidades de cura e melhoria da qualidade de vida destes pacientes. A quimioterapia por via oral é um novo instrumento para o tratamento oncológico, e tem se mostrado eficaz e está se tornando mais frequente por ser simples, econômica, não invasiva e cada vez menos tóxica. Sendo possível ainda que o tratamento seja realizado na residência do paciente. Entre as terapêuticas disponíveis para a leucemia, está à quimioterapia oral através de agentes preventivos, como é o caso do imatinibe (Glivec®), dasatinibe (Sprycel®) e nilotinibe (Tasigna®) (FIGURA 3) utilizados por pacientes com LMC. Estes antineoplásicos (dasatinibe e nilotinibe) atuam em linhagens de células leucêmicas resistentes ao imatinibe (WEI, 2010).

FIGURA 3 - Inibidores de tirosina quinase para LMC.



FONTE:Weisberg et al., 2007.

É importante mencionar que eventos adversos mais graves também foram evidenciados com o uso do dasatinibe e do nilotinibe, porém, durante a utilização dos mesmos, faz-se necessário monitoração e acompanhamento tanto na eficácia

quanto das reações adversas durante o uso dos TKI. (ALMEIDA; SOUZA; OLIVEIRA, 2016; SANTOS; CORTES, 2012; LACY *et al*, 2009).

Contudo, o imatinibe, o dasatinibe e o nilotinibe têm sido preferidos, respectivamente, como tratamento de primeira e segunda linha, fazendo com que o transplante seja utilizado para casos extremos e de cura permanente, pois esses inibidores de tirosina quinase são utilizados apenas para controlar a patologia (ALMEIDA; SOUZA; OLIVEIRA, 2016; SANTOS; CORTES, 2012; LACY *et al*, 2009).

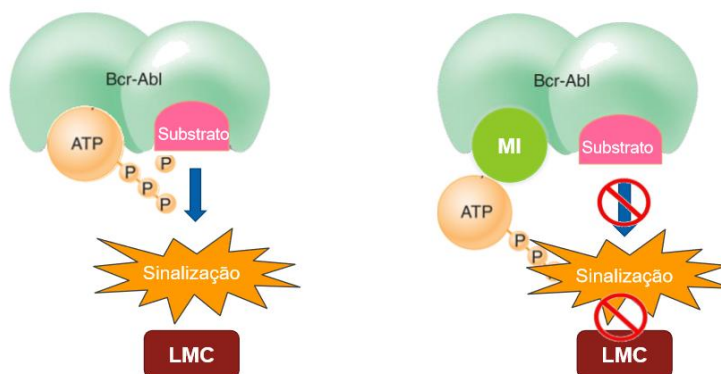
2.1.5.1 Imatinibe

O mesilato de imatinibe (NSC-716051; STI571), conhecido comercialmente como Glivec[®], foi desenvolvido no final dos anos 90, por uma empresa farmacêutica suíça, sendo primeiramente chamado de CGP 57148B (LACY *et al.*, 2009; BONASSA; GATO, 2012; NOVARTIS, 2003; NOVARTIS, 2014).

O imatinibe é um derivado de uma sustância classificada como 2-fenilaminopirimidina, de fórmula química $C_{29}H_{31}N_7O$ foi desenvolvido primeiramente com base em estudos de relação estrutura-atividade (REA/SAR), como um inibidor específico do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), mas posteriormente apresentou-se um potente inibidor da tirosina quinase. Ele atua nesta proteína e causa a morte das células anormais por ela produzidas (BOECHAT *et al.*, 2013; GOLDMANI, 2007; NOVARTIS, 2003; NOVARTIS, 2014).

Seu mecanismo de ação inibe a oncogene *Bcr-Abl* tirosina quinase, gerado pela anomalia do cromossomo Ph⁺ LMC. A inibição desta enzima bloqueia a proliferação e induz a apoptose em linhas celulares *Bcr-Abl* positivas e também em células leucêmicas novas na LMC cromossomo Ph⁺. Também inibe a tirosina quinase para PDGF, fator de célula tronco (SCF), c-Kit e eventos mediados pelo PDGF e pelo SCF e induz remissão hematológica e citogenética (LACY *et al.*, 2009; BONASSA; GATO, 2012)(FIGURA 4).

A dose recomendada para o uso diário é de 400 a 600 mg. Por atuar de forma diferente das terapias convencionais, o imatinibe possui efeitos colaterais em menor quantidade e menos agressivos que os tratamentos comuns, como quimioterapia e radioterapia.

FIGURA 4 - Mecanismo de ação do imatinibe.

FONTE: Hartmann et al., 2009.

É importante lembrar que a terapia com imatinibe seja contínua, estudos apontam que em média de 80% dos doentes que interrompem o tratamento proporcionam progressão da patologia em um período médio de 21 meses. Ao mesmo tempo em que o imatinibe permanecer devidamente presente, os sinais de crescimento das células cancerosas são bloqueados. Mas se uma quantidade insuficiente encontrar-se presente na célula, alguns sinais podem ser enviados estimulando o crescimento do tumor. Entretanto, esses próprios doentes respondem positivamente ao imatinibe quando retornam ao tratamento (BONASSA; GATO, 2012; LACY *et al.*, 2009; NOVARTIS, 2003; NOVARTIS, 2014).

Quanto aos aspectos farmacocinéticos, a biodisponibilidade absoluta média para a formulação em cápsula é de 98%. Seu metabolismo e excreção se dá por via hepática, por meio da enzima CYP3A4 (metabolismo menor via CYP1A2, CYP2D6 CYP2C9 e CYP2C19), o principal metabólito (ativo) é o derivado da piperazina N-desmetilado (CGP74588), o comprometimento hepático grave aumenta a biodisponibilidade do imatinibe em 45% a 55% e de seu metabólito ativo, respectivamente. Portanto, faz-se necessário empregar com cuidado em indivíduos sob tratamento concomitante com medicamentos que alteram a atividade do citocromo p450 ou que exigem o metabolismo por essas isoenzimas (NOVARTIS, 2003; NOVARTIS, 2009; NOVARTIS, 2014).

A excreção ocorre nas fezes (68% principalmente como metabólitos, 20% como fármaco inalterado) e na urina (13% principalmente como metabólitos, 5% como fármaco inalterado) Seu período de permanência no organismo como droga original é de, quase, 18 horas, metabólito N-demetil 40 horas, sendo então eliminado

pela bile ou pela urina. O estado natural deste fármaco é um pó esbranquiçado, e ao ser mudado para cápsulas, adquire a cor amarelo-castanha (BONASSA; GATO, 2012; LACY, 2009).

Em maio de 2001, o *Food and Drug Administration* (FDA) - órgão norte-americano responsável pela autorização e fiscalização da venda de medicamentos e alimentos - consentiu o uso do mesilato de imatinibe (Glivec[®]) para a terapêutica da LMC em tempo recorde: dois meses e meio, claramente após pesquisas e estudos de fases I e II, para o uso em pacientes em CB, em FA ou em FC resistentes ou altamente intolerantes a IFN- α . O imatinibe é utilizado efetivamente no tratamento da LMC, como medicamento de primeira linha para os casos de FA e CB, onde alcançou uma resposta citogenética completa em cerca de 80% dos pacientes com LMC, e como segunda linha na FC (LORAND-METZE, 2003; BOECHAT, *et al.*, 2013).

Paralelamente à FDA, no mesmo ano, as sugestões dos consultores do *National Institute for Clinical Excellence* do Reino Unido (NICE) para o uso do imatinibe foram: pacientes de LMC em FA; uso limitado à pesquisa para a LMC em FC; e manutenção de uso até decisão médica ao contrário, nos casos de pacientes de LMC em CB ou em FC que já estejam tomando tal medicamento. Porém, em 2002 este instituto britânico determinou o uso deste medicamento também para a terapêutica de LMC em CB ou em FC, com cromossomo Philadelphia (*bcr-abl*) positivo, por intolerância ou resistência ao IFN- α . No mesmo ano de 2002, o Mesilato de imatinibe também foi aprovado pela *The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA), um órgão europeu de bastante renome, sob as mesmas condições impostas pelo NICE (DOBBIN, 2002).

No Brasil, o imatinibe foi aprovado em 2001 pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), sob a portaria SAS/MS nº431, de 03/10/2001. As condições de aceitação foram as mesmas estabelecidas pela FDA: medicamento de primeira linha de tratamento para doentes de LMC em FA ou em CB e medicamento de segunda linha para doentes de LMC em FC (BRASIL, 2011a; NOVARTIS, 2003; NOVARTIS, 2014).

É um medicamento de primeira geração, por apresentar uma resposta duradora na maior parte dos pacientes e por inibir seletivamente a propagação e induzir à apoptose nas linhagens celulares *BCR-ABL* positivas (DRUKER, 2001). Ele

tem demonstrado poucos efeitos colaterais quando administrado e uma eficácia bastante alta para pacientes que respondem e são tolerantes ao tratamento com o mesmo. O Imatinibe é utilizado em pacientes com LMC em fase aguda, acelerada ou na crônica resistentes, ou ainda em doentes que são intolerantes ao interferon-alfa (INF- α) (DRUKER, 2001).

Os extraordinários resultados dos estudos clínicos com imatinibe revolucionaram a terapêutica da LMC e tornou, em curto período, esta droga a terapêutica de escolha para doentes recém-diagnosticados (LACY, 2009).

O imatinibe deve ser administrado em doentes adultos e pediátricos diagnosticados com LMC positiva para o cromossoma Philadelphia positivo (*BCR-ABL*) (Ph+), para os quais o transplante de medula óssea não pode ser tratamento de primeira linha, nos de fase crônica após insucesso da terapêutica com interferon-alfa (INF- α), ou em fase acelerada ou crise blástica, é utilizado também em pacientes com leucemia linfoblástica aguda positiva para o cromossoma Philadelphia (LLA Ph+) integrados com quimioterápicos, em pacientes adultos com doenças mieloproliferativas (LACY, 2009). Seus EA são principalmente sintomas gastrointestinais, fadiga, cefaleia e menos frequentes erupções cutâneas (RANG, 2007; NOVARTIS, 2003; NOVARTIS, 2014).

No Brasil, a partir de janeiro de 2013, os hospitais do Sistema Único de Saúde (SUS) começaram a receber o mesilato de imatinibe, o primeiro medicamento genérico nacional contra o câncer. O produto é desenvolvido no laboratório Farmanguinhos, da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), no Rio de Janeiro (GLOBO, 2016). Drogas oncológicas por via oral, como o imatinibe, vêm sendo desenvolvidas pela indústria farmacêutica por proporcionar vantagens convenientes ao doente como supressão da necessidade do acesso venoso, menor tempo fora de casa ou do trabalho e possuem efeitos colaterais menos enérgicos. No entanto, estes medicamentos podem proporcionar desvantagens que incluem variações na absorção, custo e adesão a terapia. (KANTARJIAN *et al.*, 2004).

2.1.5.2 Dasatinibe

O dasatinibe (BMS-354825; NSC-732517) é inibidor de tirosina quinase *BCR-ABL* é indicado para o tratamento de pacientes adultos diagnosticados com LMC em

fase crônica, acelerada ou blástica e para o cromossomo Philadelphia positivos N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil] amino]-5-tiazolecarboxamida, monoidratado; Bristol-Myers Squibb. A fórmula molecular é $C_{22}H_{26}ClN_7O_2S$. O dasatinibe é um pó branco a quase branco (BRISTOL, 2013).

O dasatinibe foi autorizado pelo FDA (ABRALE, 2017) e União Europeia em 2006 e no Brasil em 2007 (ALMEIDA; SOUSA; OLIVEIRA, 2016). Trata-se de um medicamento oral também com a finalidade de inativar a enzima *BCR-ABL*, para aqueles pacientes que não respondem mais ao imatinibe (ABRALE, 2017).

O dasatinibe é um inibidor de várias tirosinas quinases, incluindo a *Bcr-Abl* e tem como alvo as mutações da *BCR-ABL* resistentes ao imatinibe (exceto os mutantes T315I e F317V), por meio da ligação distinta da *ABL*-quinase. A inibição da quinase interrompe a propagação das células leucêmicas. Inibe também a família da SCR (incluindo SRC, LKC, FYN, YES); receptores das tirosinas quinase (c-KIT, EphA2 e PDGFR β) (ALMEIDA; SOUZA; OLIVEIRA, 2016; BONASSA; GATO, 2012; LACY *et al.*, 2009).

À semelhança do que ocorre com o imatinibe, o seu metabolismo hepático (extenso) também é via CYP3A4, pela monooxigenase-3 flavina (FOM-3) e pelo difosfato uridina glicuronosiltransferase (UGT) em um metabólito ativo e em outros, inativos (o metabólito ativo desempenha apenas um papel secundário na farmacologia do dasatinibe). A dose diária pode variar entre 15 e 240 mg, em um ciclo de 28 dias. O dasatinibe é um inibidor de tirosina quinase *BCR-ABL* disponível na forma oral, sendo, *in vitro*, 300 vezes mais ativado do que o imatinibe e que inibe as formas ativa e inativa da molécula *BCR-ABL* (HOCHHAUS; LA ROSSE, 2007). Quanto à absorção, as concentrações plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de dasatinibe são analisadas entre 0,5 e 6 horas ($T_{m\acute{a}x}$), após a administração oral. Apresenta volume de distribuição 2.505 L, sugerindo que o fármaco é extensamente distribuído para o espaço extravascular. Esse medicamento exhibe aumentos na curva AUC ajustados à dose e características de eliminação lineares na faixa de dose de 15 a 240 mg/dia. A média da meia-vida terminal total desse fármaco é de 3 a 5 horas (BRISTOL, 2013). São excretadas nas fezes (85 %, sendo 19% como fármaco inalterado) e na urina (4%, sendo que 0,1 % como fármaco inalterado).

O dasatinibe é um substrato da CYP3A4. O uso simultâneo dele com outros medicamentos que inibem a CYP3A4 podem elevar a exposição ao dasatinibe e por

isso deve ser evitada. Paciente em tratamento com dasatinibe deve ser intensamente monitorado, e a redução da dose do dasatinibe deve ser considerado se a administração sistêmica de um inibidor poderoso da CYP3A4 não puder ser evitada (ALMEIDA; SOUZA; OLIVEIRA, 2016). Drogas que induzem a atividade da CYP3A4 podem baixar as concentrações plasmáticas do dasatinibe. Se o dasatinibe precisa ser administrado com um indutor da CYP3A4, por isso um aumento na dose do medicamento deve ser considerado. O dasatinibe é um inibidor tempo-dependente da CYP3A4 (ALMEIDA; SOUZA; OLIVEIRA, 2016).

Os EAs mais comumente relatados foram a mielossupressão, retenção de líquidos, diarreia, cefaleia, dor musculoesquelética e erupção cutânea. Análises retrospectivas mostraram que complicações hemorrágicas têm sido descritas em pacientes que utilizam o dasatinibe, com predominância para a hemorragia gastrointestinal. O sangramento foi mais frequente em pacientes com trombocitopenia e em fase avançada da LMC. É importante ressaltar que os pacientes devem ser monitorizados quanto à segurança cardiovascular durante o tratamento com o TKI, pois existem notificações de hipertensão pulmonar grave durante a terapia com o dasatinibe (JABOOUR *et al.*, 2012; THIENELT, 2012).

Os efeitos secundários dessa droga incluem citopenias no sangue periférico, com mais assiduidade em indivíduos com LMC em fase avançada, especialmente na CB, retenção de líquidos, derrame pleural e linfocitose em sangue periférico. Acontecimentos de sangramento, principalmente gastrointestinal, também podem ocorrer, de tal modo como a inibição da sinalização de plaquetas. Recentemente, foram relatados casos de hipertensão pulmonar desenvolvido em enfermos recebendo tratamento a longo prazo com o dasatinibe (SANTOS; CORTES, 2012).

O dasatinibe pode ser utilizado em pacientes adulto portadores da neoplasia na fase crônica, acelerada, ou blástica mieloide/linfoide que mostram resistência ou intolerância a outros tratamentos, incluindo imatinibe, em adultos portadores de leucemia linfoblástica aguda com cromossomo Philadelphia positivo (Ph+) que tenham oferecido resistência ou intolerância a outros tratamentos preliminares e pode ocasionar danos ao feto quando administrado em grávidas (ALMEIDA; SOUZA; OLIVEIRA, 2016).

Pesquisas demonstram que o dasatinibe é um agente terapêutico muito eficaz no tratamento de pacientes com LMC que desenvolveram resistência ou intolerância

ao imatinibe, que é comumente associada ao desenvolvimento de mutações *BCR-ABL1*. O tipo característico de mutação *BCR-ABL1* pode ser de ampla ajuda na determinação de escolher qual o TKI de segunda geração a ser utilizado no tratamento da LMC. O dasatinibe foi avaliado como sendo uma droga de primeira linha para o tratamento da patologia já mencionada. Ele também está aprovado para a terapêutica de doentes com LLA Ph+- que falharam com uma terapia anterior. Estudos farmacocinéticos demonstraram que esse fármaco pode adentrar na barreira hematoencefálica e é um provável agente terapêutico nos casos de LLA Ph+- com patologia do sistema nervoso central (SANTOS; CORTES, 2012).

O dasatinibe demonstrou as melhores taxas de resposta citogenética, molecular e sobrevida livre de progresso em comparação às altas doses de Imatinibe. Algumas pesquisas sobre avaliação da relação custo-efetividade da terapêutica com dasatinibe em relação à alta dose padrão de imatinibe (800 mg) para indivíduos com LMC em CB e resistentes a dose padrão do imatinibe foram desenvolvidos pela Escócia, Áustria e Espanha. No entanto, estas avaliações se alteram com relação a cada país e população.

Apreciações de casos com base na expectativa de vida revelam que os doentes em fase crônicas resistentes a dose padrão do imatinibe ganha, em média, de 0,67 anos de vida ou 0,62 anos de vida adequada à qualidade, quando tratados com 140 mg/dia de dasatinibe, em comparação com a alta dose de imatinibe (800 mg/dia). Os estudiosos relatam a importante observação de que, depois de dez anos de acompanhamento, aproximadamente 22% dos enfermos em tratamento com o dasatinibe ainda continuavam na fase crônica. Esses estudiosos descobriram que o dasatinibe é uma opção de tratamento custo-efetivo em relação ao Imatinibe em alta dose, que é utilizado para pacientes resistentes a dose padrão de imatinibe (GHATNEKAR, 2010).

Os resultados do estudo realizado sobre verificação de otimização da dose do dasatinibe para pacientes com LMC-CB resistentes ou intolerantes ao Imatinibe confirmaram que 100 mg de dasatinibe uma vez por dia mantêm a eficiência de 70 mg administrados duas vezes por dia, mas com melhor tolerabilidade. Portanto uma dose menor de dasatinibe pode diminuir os efeitos adversos e, por conseguinte, os custos associados à terapêutica destes pacientes (GHATNEKAR, 2010).

2.1.5.3 Nilotinibe

O nilotinibe é também um TKI de segunda geração ativo contra várias tirosinas quinases, incluindo a *Bcr-Abl*, PD. GFR e c-Kit. O nilotinibe é absorvido facilmente, com uma meia-vida média de 17 horas. Como os TKIs relatados até agora, o nilotinibe também é metabolizado no fígado via CYP3A4 e, portanto, as interações farmacológicas são semelhantes ao imatinibe e dasatinibe. O nilotinibe também se estabeleceu como um agente ativo em pacientes com LMC-FA ou LMC-CB. Os EA mais comuns incluem a mielossupressão, erupção cutânea, náuseas/vômitos e edema periférico. Dor de cabeça e alopecia foi mais comum com o nilotinibe que com imatinibe (JABOOUR *et al.*, 2012; NOVARTIS, 2014).

Nilotinibe pode ser utilizado em pacientes adultos portadores da neoplasia na fase crônica e acelerada que mostram resistência ao Imatinibe. Ele é utilizado principalmente em pacientes que são portadores de leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+), que não obtiveram melhoras com tratamento prévio com Imatinibe e que tiveram alguma reação adversa ao mesmo (ROSTI, 2009). Este medicamento não pode ser tomado por pacientes alérgicos ou aos seus ingredientes e os pacientes que são cardíacos ou tem algum problema no coração ou no fígado devem tomar bastante cuidado e informar ao médico. Na gravidez e na lactação esse medicamento é contra indicado, pois pode ter algum efeito adverso, como um aborto ou má formação do feto (NOVARTIS, 2014).

Com potência 20 a 50 vezes maior que a atividade inibitória do imatinibe, é tolerado pelo organismo mas não é ativo contra a mutação *T315I*. A cópia mutante *Y253H* pode ser também relativamente resistente ao nilotinibe, tão quanto *E255 V/K* e *F359 V* (RAY, 2007; KANTARJIAN *et al.*, 2006; NOVARTIS, 2014). Estudos sugerem que 32 dos 33 sítios de mutação no *BCR-ABL* resistentes ao imatinibe são mais sensíveis ao nilotinibe. Ele é um inibidor de múltiplos alvos, mais especificamente, as famílias quinases *BCR-ABL*, Kit e *PDGFR* (WEISBERG, 2007). O medicamento vai interagir no organismo formando uma molécula de *AMN107*, pois este é um inibidor ATP-competitivo da proteína tirosina quinase transcrita pelo *BCR-ABL*, precavendo a ativação das vias mitogênico e antiapoptótica dependentes do *BCR-ABL*, levando à morte celular. Essa droga, *in vitro*, é capaz de inibir 32 mutações da *BCR-ABL* das 33 encontradas, não sendo capaz de inibir apenas 1

destas mutações, pois são elas que causam falhas no tratamento com imatinibe (DELAMAIN, 2008; JABBOUR *et al.*, 2012; NOVARTIS, 2014).

O nilotinibe é uma nova aminopirimidina que se agrupa ao sítio de ligação adenosina trifosfato (ATP) e inibe a atividade fosfotransferase da tirosina quinase *BCR-ABL*. Ele tem maior especificidade para *BCR-ABL* em comparação ao imatinibe e inibe as mutações do *BCR-ABL* resistentes ao imatinibe. Esse fármaco foi desenvolvido para ser altamente característico para a *BCR-ABL*, mas também inibe a atividade tirosina quinase do receptor do fator de células-tronco KIT, *PDGFR α* e *PDGFR β* com potência parecida à do imatinibe (WEISBERG, 2007). As quinases receptoras de efrina são inibidas pelo nilotinibe em concentrações que caem dentro da faixa atingida no soro de pacientes tratados com doses clínicas (BASEL, 2006).

A concentração máxima do nilotinibe é alcançada três horas após a administração oral e a absorção é de aproximadamente 30%. A exposição ao nilotinibe é intensificada pela alimentação, devido a isso o indivíduo que faz uso desse medicamento deve tomá-lo uma hora antes ou duas horas depois das refeições.

Em pacientes sadios, mais de 90% da dose do fármaco é eliminado através das fezes e aproximadamente em sete dias. A meia-vida de eliminação do nilotinibe com administração uma vez ao dia é estimada em aproximadamente 17 horas. E a variabilidade entre doentes na farmacocinética foi de moderada a elevada.

A absorção e a eliminação do nilotinibe podem ser influenciadas por fármacos que comprometem a atividade do citocromo P450 (CYP3A4) e/ou a glicoproteína P, bomba de efluxo de múltiplos fármacos. Geralmente, os fármacos que induzem a CYP3A4 têm a possibilidade de diminuir a exposição ao nilotinibe, enquanto os fármacos que inibem a atividade de CYP3A4 podem elevar a exposição ao nilotinibe. A biodisponibilidade de nilotinibe em pessoas sadias aumentou três vezes quando este foi administrado simultaneamente com um forte inibidor de CYP3A4, como o cetoconazol. O nilotinibe é um inibidor competitivo de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2D2 *in vitro* e pode aumentar a exposição a fármacos metabolizados por essas enzimas. Deste modo, fármacos com índice terapêutico restrito não podem ser administrados com nilotinibe (NOVARTIS, 2014; ALMEIDA; SOUZA; OLIVEIRA, 2016).

2.2 Estudo fase IV pós-comercialização farmacovigilância

O desenvolvimento de um novo medicamento inicia-se com a identificação de uma nova molécula potencialmente ativa no tratamento de determinada doença ou sintoma. O processo de desenvolvimento do novo medicamento passa por experimentação animal, denominada como fase não clínica. Nesta fase, quando utilizados animais vivos, são preferidos os de menor desenvolvimento na escala filogenética. Modelos animais são utilizados para estudar o mecanismo de ação, a segurança (eventos adversos) e a eficácia da nova molécula (BRASIL, 2006; PESTANA; CASTRO; PEREIRA, 2006; FERREIRA *et al.*, 2009).

Quando aprovada nessas fases, têm início os estudos em seres humanos denominados como ensaios clínicos ou estudos clínicos. Esses estudos clínicos são divididos em quatro fases diferentes e consecutivas. O novo medicamento para ser aprovado para uso clínico e comercializado, deve ser aprovado nas fases I, II e III, consecutivamente. Os estudos de fase IV (farmacovigilância) são realizados após o lançamento do medicamento no mercado farmacêutico (FERREIRA *et al.*, 2009; PESTANA; CASTRO; PEREIRA, 2006).

Farmacovigilância, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos quando estes são liberados para comercialização. Ao definir esse conceito, no ano de 2002, a OMS ampliou o escopo da farmacovigilância, contemplando quaisquer problemas relacionados a medicamentos, como queixas técnicas, erros de medicação e interações medicamentosas. Desta forma, a farmacovigilância estuda os riscos e benefícios dos efeitos do uso agudo ou crônico de terapias medicamentosas (TRUST, 2011; BRASIL, 2013b; CAPUCHO *et al.*, 2012a).

Os eventos adversos podem contribuir para um dano ao paciente e podem ser definidos como prejuízo temporário ou permanente da função ou estrutura do corpo: física, emocional ou psicológica, seguido ou não de dor, requerendo uma intervenção profissional. Está relacionado à prestação da assistência ao paciente, e não à evolução natural da lesão ou doença de base. Portanto, qualquer dano ocorrido durante a provisão de farmacoterapia é chamado de evento adverso

relacionado aos medicamentos (CAPUCHO *et al.*, 2012a; TRUST, 2011; KOHN *et al.*, 2000).

Eventos adversos relacionados aos medicamentos acontecem frequentemente com pacientes que fazem uso de farmacoterapia, havendo relatos de incidência em 6,5% dos pacientes adultos internados e em 27,4% dos pacientes adultos ambulatoriais (CAPUCHO *et al.*, 2012a).

Revisões sistemáticas mostraram que 5 a 8% das internações hospitalares estão relacionadas a eventos adversos a medicamentos, e tem como consequências o prolongamento dessa hospitalização, utilizando de recursos adicionais, absenteísmo do trabalho e redução da satisfação do paciente, além de consumir parcela substancial dos recursos de saúde para sua resolução (REIS, 2011; CAPUCHO *et al.*, 2012a).

A OMS define Reações Adversas a Medicamento (RAM) como qualquer resposta a um medicamento que é nocivo, não intencional e que ocorre em doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapêutica ou para modificação de uma função fisiológica. Portanto, não se enquadram nas reações adversas as overdoses (acidentais ou intencionais). Desde 1972, essa definição é adotada pelo Programa Internacional de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde, que se preocupa com a notificação de eventos graves (EDWARDS; BIRIELL, 1994).

As reações adversas associadas à utilização de medicamentos e outros produtos de saúde podem ter como consequência a hospitalização, incapacidade permanente e até mesmo a morte. Vários estudos documentam que a morbidade e mortalidade associada principalmente aos medicamentos são comuns, consomem recursos e é frequentemente passível de ser prevenida. Os profissionais de saúde necessitam atentar para a ocorrência de reações adversas medicamentosas quando encontram sintomas inesperados em seus usuários, e queixas técnicas sobre produtos de saúde que manuseiam em sua rotina de trabalho (MARIA, 2001).

No Brasil, a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), por meio da Portaria SVS nº 40 de 09/05/95, criou uma comissão para propor a implantação de um Sistema Nacional de Farmacovigilância. Já a portaria nº 3.916 de 30 de outubro de 1998 que trata da Política Nacional de Medicamentos, propõe o desenvolvimento

das ações prioritárias incluindo a farmacovigilância, objetivando a promoção do uso racional de medicamentos (BRASIL, 2013c).

A lei nº 9.782 de 26 de janeiro de 1999 que definiu o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em seu artigo 7º, inciso XVII descreve que compete a ANVISA proceder à implementação e execução do Sistema de Vigilância Farmacológica. Em maio de 2001, foi instituído pela Portaria nº696/MS, de 07 de maio de 2001 o Centro Nacional de Monitoração de Medicamentos (CNMM), sediado na Unidade de Farmacovigilância (UFARM), da Gerência Geral de Medicamentos da ANVISA, responsável pela implementação e coordenação do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINFAV). A proposta da UFARM envolve a participação de Centros de Farmacovigilância Regionais, já implantados ou em implantação (ARRAIS, 2002).

Ano após, essa gerência lançaria a RDC nº4 de 2009, que dispõe sobre as normas de farmacovigilância para detentores de registros de medicamentos visando: promover a identificação precoce de problemas relacionados com os medicamentos distribuídos ou comercializados, com o objetivo de prevenir e minimizar os danos à saúde dos usuários e dispor de informações, em seus diversos detalhamentos acerca do processo de farmacovigilância a ser desenvolvido pelos detentores de registros de medicamentos e pelos responsáveis pelos medicamentos de notificação. E por meio da Instrução normativa nº 14 de 27 de outubro 2009, foram aprovados os Guias de Farmacovigilância para execução da RDC nº 4 de 10.02.200 (BRASIL, 2010).

A ANVISA, em setembro de 2001, institucionalizou e formalizou com a instituição da pesquisa e junto a outros hospitais públicos e beneficentes federais e estaduais de grande porte e alta complexidade que possuem papel importante na assistência, pesquisa, ensino e formação de profissionais de Saúde, o Projeto Hospitais-Sentinelas (PINHEIRO *et al.*, 2008).

A Rede Sentinela é um projeto criado pelo setor de Vigilância em Serviços Sentinela, integrantes da área de Vigilância em Eventos Adversos e Queixas Técnicas da ANVISA em parceria com os serviços de saúde brasileiros (hospitais, hemocentros e serviços de apoio diagnóstico e terapêutico), Associação Médica

Brasileira (AMB) e órgãos de Vigilância Sanitária Estadual e Vigilância Municipais (BRASI, 2012).

O objetivo é construir uma rede de serviços em todo o país preparada para notificar eventos adversos e queixas técnicas de produtos de saúde e sistematizar a vigilância de produtos utilizados em serviços de saúde e assim garantir melhores produtos no mercado e mais segurança e qualidade para pacientes e profissionais de saúde (BRASIL, 2012; FINOTTI, 2012).

A prática de notificações de eventos adversos em oncologia no Brasil, ainda é incipiente, quando considerado o arsenal farmacológico disponível no mercado. Relevância deve ser atribuída ao fato de que os estudos clínicos nem sempre são suficientes para a detecção de todas as manifestações terapêuticas e tóxicas de um medicamento e que a observação diária clínica acaba detectando tais eventos adversos que não estavam previstos. Isto proporciona um melhor desempenho dos profissionais que acompanham os pacientes dando-lhe uma maior proteção (ALBUQUERQUE, 2009).

O tratamento do câncer pode ser realizado basicamente por quatro abordagens: a cirurgia e radioterapia como tratamentos locais; a quimioterapia e a terapia com agentes biológicos (como hormônios, anticorpos ou fatores de crescimento) como tratamentos sistêmicos. A quimioterapia é uma modalidade terapêutica importante para o câncer, representada pelo emprego de substâncias químicas isoladas ou em combinação. Apesar disso o ataque indiscriminado, promovido pelos agentes quimioterápicos às células cancerosas ou normais gera efeitos indesejáveis, conhecidos e temidos pelos indivíduos que necessitam desse tipo de tratamento. Esses efeitos são denominados eventos adversos e englobam qualquer sintoma, sinal ou doença não favorável, incluindo achados laboratoriais anormal, temporariamente associada, ao uso do tratamento ou procedimento médico (GOZZO *et al.*, 2010).

Em se tratando dessa terapia antineoplásica, um amplo número de órgãos e tecidos pode ser afetado pela ação dos agentes antineoplásicos. Desta forma, a toxicidade desses fármacos pode ser considerada fator limitante primário para uma prática terapêutica ideal. A medula óssea; o epitélio gastrointestinal, incluindo as mucosas; o rim e a bexiga; os nervos periféricos; o sistema nervoso central (SNC); o

pulmão; o coração e as gônadas são, particularmente, alvos da toxicidade advinda destes tipos de abordagem terapêutica (MOTA, 2012).

Dentre os métodos empregados em Farmacovigilância para a identificação de reações adversas (RAMs) destacam-se a busca ativa e a notificação espontânea de casos. A busca ativa de casos pode ser realizados em pacientes ambulatoriais ou internados selecionados através de critérios pré-definidos (PINHEIRO; PEPE, 2008).

O *National Cancer Institute* (NCL) e *National Institutes of Health* (NIH) dos Estados Unidos publicaram em maio de 2010 o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) – *version 4.0* (CTCAE v3.0, 2008; CTCAE v4.0, 2009; SOBRAFO, 2011). Trata-se de uma terminologia descritiva de eventos adversos acompanhados de uma escala de severidade (grau 1 a 5) que pode ser utilizadas para detecção das reações adversas (QUADRO3). O relato desses efeitos indesejáveis e das alternativas para controle e prevenção, quando possível, é imprescindível no manuseio desses pacientes. Atualmente espera-se da terapêutica oncológica não só a resposta tumoral, levando à cura ou ao aumento de sobrevida, mas também e, acima de tudo, habilidade funcional e qualidade de vida (BONASSA; GATO, 2012).

QUADRO3 -Graduação dos Eventos Adversos e Reações Adversas segundo CTCAE

Grau	Severidade
Grau 1	Leve; assintomático ou leve sintoma; apenas observações clínicas ou de diagnóstico; sem indicação de intervenção.
Grau 2	Moderado; indicado intervenção mínima, local ou não invasiva; limitação das atividades apropriadas para a idade relacionadas ao cotidiano, tais como: preparar as refeições, sair para compras em supermercado, usar o telefone, gerenciar suas contas etc.
Grau 3	Grave ou, do ponto de vista médico, algo significativo que não representa risco à vida. Indicada hospitalização ou prolongamento desta; incapacitante; limitação do autocuidado nas atividades cotidianas, tais como: tomar banho, vestir-se e despir-se, alimentar-se, usar o sanitário, tomar medicamentos.
Grau 4	Consequências que representam risco de morte; indicada intervenção urgente.
Grau 5	Morte relacionada ao evento adverso.

FONTE: o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) – *version 4.0*.

Devido à incidência e intensidade das reações adversas em oncologia, estudos sugerem que sejam adotados registros de toxicidade e, para esse efeito, a estratificação de risco como ponto norteador. Estratificar risco significa correlacionar a origem diagnóstica da reação adversa com as ações farmacológicas dos antineoplásicos, perpassando por análises estratégicas de ligação da dita reação com a patologia de base e os vários medicamentos utilizados por esses pacientes (MOTA, 2012).

O estabelecimento de relação causal entre um fármaco específico e certo evento clínico é fundamental na avaliação de reações adversas. A causalidade da notificação de reação adversa pode ser avaliada com aplicação de algoritmos desenvolvidos para essa finalidade e, dependendo da consistência da hipótese, da gravidade da RAM observada, do volume de notificações e do número potencial de pessoas afetadas, são tomadas as decisões e as medidas certas (CAPUCHO *et al.*, 2012a).

Um algoritmo é um instrumento clínico em forma de questionário que apresenta critérios operacionais detalhados para estabelecer a probabilidade de causalidade diante de uma suspeita de RAM. Os algoritmos são desenvolvidos com métodos sistemáticos e padronizados para identificação de RAM, empregando parâmetros como: sequência temporal, uso prévio do medicamento, relato de reações prévias ou semelhantes, retirada e reexposição ao medicamento.

Uma avaliação clínica é de suma importância para responder às diversas perguntas que compõem o algoritmo. Muitos algoritmos são conhecidos, e o algoritmo de Naranjo (NARANJO *et al.*, 1981), adotado pela OMS no Programa Internacional de Monitoração de Medicamentos, é um dos mais divulgados em publicações científicas. Composto por dez perguntas, com duas opções de resposta (sim ou não), tem a finalidade de buscar informações sobre as reações (QUADRO 4).

Os algoritmos de Kramer e de Karch e Lasagna também estão entre os mais conhecidos (SOBRAFO, 2011; CAPUCHO *et al.*, 2012a).

A casualidade da notificação de reação adversa pode ser avaliada com a aplicação de algoritmo projetado para essa finalidade e, dependendo da consistência da hipótese, da gravidade da RAM observada, do volume de

notificações e do número potencial de pessoas afetadas, são tomadas as decisões e as atitudes apropriadas(QUADRO 4).

QUADRO 4– Algoritmo de Naranjo, utilizado para determinação da causalidade de reações adversas a medicamento.

Questões	Sim	Não	Desconhecido	Soma Scores
Existem notificações conclusivas sobre esta reação?	+1	0	0	
A reação apareceu após administração do fármaco?	+2	-1	0	
A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	+1	0	0	
A reação reapareceu quando o fármaco foi re-administrado?	+2	-1	0	
Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	-1	+2	0	
A reação reapareceu com a introdução de um placebo?	-1	+1	0	
A concentração plasmática está em nível tóxico?	+1	0	0	
A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	+1	0	0	
O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	+1	0	0	
A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0	
			Total:	

FONTE: NARANJO, *et al.* 1981.

QUADRO 5 - Somatório de scores proposto por Naranjo – resultado da utilização do algoritmo, a fim de determinar a causalidade de reações adversas a medicamentos.

Somatório dos Escores	Classe de Causalidade (Categoria)
Maior ou igual a 9	Definida
5 a 8	Provável
1 a 4	Possível
0 ou menos	Duvidosa (condicional)

FONTE: NARANJO *et al.*, 1981.

Para cada resposta, são atribuídos pontos, sendo que por meio do somatório deste (score), torna-se possível classificar as reações em categorias de probabilidade: definida, provável, possível, condicional ou duvidosa (QUADRO 5).

QUADRO 6 - Categorias de Causalidade de reação adversa a medicamentos do Programa Internacional de Monitoração de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde.

Categoria	Descrição
Definida	Evento clínico que pode incluir anormalidades de exame laboratorial, que ocorra em um espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento, e não pode ser explicado por doenças concomitantes, por outros medicamentos ou substâncias químicas. A resposta de retirada dos medicamentos deve ser clinicamente plausível. O evento deve ser farmacológica ou fenomenologicamente definido, utilizando um procedimento de reexposição satisfatório, se necessário.
Provável	Evento clínico que pode incluir anormalidade em exames laboratoriais, com uma sequência temporal razoável em relação administração do medicamento, improvável de serem atribuídos à doença concomitante, outros medicamentos ou substâncias químicas e que apresenta uma razoável resposta clínica após a retirada do medicamento. A informação de reexposição não é necessária para completar essa definição
Possível	Evento clínico que pode incluir anormalidades de exame laboratorial com uma sequência temporal razoável em relação à administração do medicamento, mas que pode também ser atribuídos a doença concomitante, outros medicamentos ou substâncias químicas. As informações sobre a retirada pode estar ausente ou não ser claramente conhecida.
Improvável	Evento clínico que pode incluir anormalidade em exames laboratoriais com uma sequência temporal em relação à administração do medicamento que determina uma relação causal improvável. Outros medicamentos ou substâncias químicas ou doenças subjacentes oferecem explicações plausíveis
Condicional/ não classificada	Evento clínico que pode incluir anormalidade em exames laboratoriais, notificado como uma reação adversa sobre o quais mais dados são essenciais para uma avaliação apropriada ou os dados adicionais estão sob avaliação.
Não acessível/ não classificável	Notificação que sugere uma reação adversa que não pode ser julgada porque a informação é suficiente ou contraditória e não pode ser verificada ou suplementada

FONTE: CAPUCHO *et al.*, 2012.

O método de causalidade da OMS (QUADRO 6), adotado no Programa Internacional de Monitoração de Medicamentos, é outra opção para uso em hospitais. A difusão desse método entre os países membros do programa contribui para a harmonização das ações (CAPUCHO *et al*, 2012a).

Todos os anos, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), centenas de milhares de pacientes são prejudicadas de alguma maneira, devido à segurança precária durante procedimentos médicos ou hospitalares (CAPUCHO *et al*, 2012a).

A Segurança do Paciente pode ser compreendida como o conjunto de ações que objetivam evitar, prevenir e minimizar os desfechos adversos ou danos evitáveis que tem origem nos processos de cuidado a saúde. É apontada como um princípio fundamental dos cuidados a saúde, uma vez que cada etapa do processo de prestação de cuidados contém certo grau de insegurança (REIS, 2011).

Os seis domínios de qualidade na assistência à saúde estabelecida pelo *Institute of Medicine* (IOM), são: garantir uma assistência segura, efetiva, centrada no paciente, oportuna, eficiente e equitativa. A segurança do Paciente é o primeiro domínio, uma vez que não há como oferecer uma boa assistência médico-hospitalar se esta não for feita com segurança (Instituto Brasileiro para a Segurança do Paciente – ISPB, 2011).

A melhoria da segurança do paciente e da qualidade na assistência à saúde tem recebido atenção especial em âmbito global desde os anos de 1990, quando estudos de repercussão elevada começaram a serem publicados, como o estudo de Harvard (*Harvard Practice Study*), publicado em 1991, onde apontou que cerca de 4% dos pacientes sofriam algum tipo evento adverso durante a internação hospitalar, 70% dos eventos adversos geraram incapacidade transitória com menos de seis meses de duração, 3% causaram danos permanentes e 14% desses eventos podem ter levado os pacientes à morte. A década foi encerrada com um relatório publicado pelo IOM em 1999, “*To err is human: building a safer health system*”, um documento influente e responsável por grande impacto na comunidade científica. O estudo concluiu que, nos Estados Unidos, entre 44.000 e 98.000 pessoas morrem a cada ano em consequência de erros evitáveis relacionados à assistência à saúde (KOHN *et al.*, 2000).

Devido à influência impactante dos estudos publicados na década de 1990, foi criada, em outubro de 2004, e aderida pelo Brasil em 2007, a Aliança Mundial para a

Segurança do Paciente, recomendando aos países tratarem com maior atenção o tema Segurança do Paciente (CAPUCHO *et al*, 2012a).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2005), a segurança do paciente pode ser entendida como sendo a redução do risco de danos desnecessários associados à assistência em saúde até um mínimo aceitável. Desde 2006, foram estabelecidas, pela OMS, Metas Internacionais para a Segurança do Paciente: identificar os pacientes corretamente; melhorar a comunicação entre as equipes; melhorar o gerenciamento de medicamentos de alto risco; eliminar cirurgias em membros ou em pacientes errados; reduzir os riscos de infecções; reduzir os riscos de lesões decorrentes de quedas.

Esta Aliança tem como objetivo despertar a consciência e o comprometimento político para melhorar a segurança na assistência à saúde, além de apoiar os países no desenvolvimento de políticas públicas e práticas para segurança do paciente em todo o mundo (BRASIL, 2011).

O Ministério da Saúde em parceria com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) lançou, em 2013, o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), que tem como objetivo contribuir para a qualificação do cuidado em saúde em todos os estabelecimentos de saúde do território nacional.

A Portaria nº 529, de 1º de abril de 2013 institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP) para monitoramento e prevenção de danos na assistência à saúde. Ela regulamenta seus objetivos, define as estratégias de implantação, e cria o Comitê de Implementação do PNSP (CIPNSP), uma instância colegiada, de caráter consultivo, com a finalidade de promover e apoiar iniciativas voltadas à segurança do paciente em diferentes áreas da atenção à saúde.

A RDC nº 36 de 25 de julho de 2013 (alterada pela RDC nº 53 de 14 de novembro de 2013) tornou obrigatória à criação do Núcleo de Segurança do Paciente (NSP), e de um Plano de Segurança do Paciente (PSP), para cada um dos estabelecimentos de saúde em determinado prazo (BRASIL, 2013d).

Segundo a RDC nº 36, o Núcleo de Segurança do Paciente é “a instância do serviço de saúde criada para promover e apoiar a implementação de ações voltadas para a segurança do paciente” e deve ser composto por uma equipe multiprofissional com capacidade técnica na área. Uma das competências do Núcleo de Segurança do Paciente é elaborar, implantar, divulgar e manter atualizado o Plano de

Segurança do Paciente em Serviços de Saúde, este deve estabelecer estratégias e ações para garantir uma atenção à saúde segura. Também cabe ao NSP monitorar incidentes e eventos adversos, assim como notificar ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2013d).

O Plano de Segurança do Paciente é o documento elaborado pelo Núcleo de Segurança do Paciente que indica situações de risco e descreve as estratégias e ações visando à prevenção e mitigação de incidentes em todas as fases de assistência ao paciente. O PSP tem como objetivo regulamentar as ações de segurança do paciente da instituição, e deve contemplar descrição de estratégias para: identificação de riscos; implementação dos Protocolos Básicos de Segurança do Paciente, estabelecidos pelo Ministério da Saúde; prevenção de controle de eventos adversos; promoção de um ambiente seguro, entre outras atividades (BRASIL, 2013d).

No Brasil, notificações são realizadas por meio do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA), localizado no sítio eletrônico da ANVISA, e desenvolvido para receber as notificações de incidentes, eventos adversos e queixas técnicas. As notificações são realizadas de forma espontânea pelo profissional de saúde (BRASIL, 2012).

Qualquer suspeita de reação adversa causada por medicamento ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos (desvio de qualidade, perda de eficácia, intoxicação, abuso, uso indevido, erros de medicação etc.) devem ser notificadas pelo sistema de notificação espontânea, um dos principais métodos utilizados pela farmacovigilância para a identificação precoce de reações adversas.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou em 29 de março de 2017 uma iniciativa global para reduzir em 50% os danos graves e evitáveis associados a medicamentos em todos os países nos próximos cinco anos. Tem como objetivo abordar as fragilidades nos sistemas de saúde que levam a erros de medicação e os graves danos que isso pode causar. Os erros de medicação causam pelo menos uma morte todos os dias e prejudicam aproximadamente 1,3 milhões de pessoas anualmente apenas nos Estados Unidos. Globalmente, o custo associado com erros de medicação foi estimado em US\$ 42 bilhões anualmente ou quase 1% do total de despesas de saúde global. Segundo Margaret Chan, diretora geral da OMS, “Todos nós esperamos ser ajudados, não prejudicados, quando tomamos medicação. Além

do custo humano, os erros de medicação coloca, uma enorme e desnecessária pressão sobre os orçamentos de saúde. Prevenir erros economiza dinheiro e salva vidas” (OMS,2017).

2.3 Redes neurais artificiais

O cérebro humano constantemente atraí os cientistas e os leva a investigar seu funcionamento interno e até onde vai sua capacidade. Nos últimos 50 anos, vários modelos foram desenvolvidos e tentaram argumentar as várias funções do cérebro. O bloco de construção básico desses modelos cerebrais, redes neurais artificiais (ANNs) é uma unidade de processamento de informações que é um modelo de um neurônio (ZUPAN; GASTEIGER, 1993).

As ANNs podem ser definidos como um sistema computacional constituídos, por um conjunto de unidades de processamentos individuais (chamados neurônios artificiais), interconectados ente si com pesos que podem ser modificados de acordo com os parâmetros de qualidade que avaliam a proximidade entre a resposta desejada e a obtida. O neurônio artificial possui entradas semelhantes aos dendritos do neurônio biológico, captando informações provenientes do meio externo, e saídas resultantes semelhantes ao axônio (CORREIA *et al.*, 2008).

A função interna também semelhante à soma do neurônio biológico, desempenha a função de transformação de entrada em nova informação. A rede neuronal artificial tem a capacidade de aprender a medida que os pesos das interconexões entre os neurônios são ajustados conforme a saída desejada. Assim, ANNs podem ser utilizadas na simulação e obtenção de desempenhos e funções semelhantes ao cérebro humano em relação á cognição e aprendizado (ZUPAN; GASTEIGER, 1993; CORREIA *et al.*, 2008).

Os modelos de ANNs têm várias vantagens sobre os métodos estatísticos. Eles podem reconhecer de forma rápida padrões lineares, padrões não lineares com impactos de efeitos categóricos, lineares por etapas ou mesmo contingenciais (ZHU, 2013).

Logo que as ANNs representam um novo modelo de computador inspirado no funcionamento do cérebro humano, que podem construir modelos estatísticos não lineares para lidar com sistemas biológicos complexos (ZHU, 2013).

Tais modelos matemáticos expressam relações complexas entre dados de entrada e saída imitando a arquitetura neural humana do cérebro e foram usados de maneiras diferentes para aprender a relação entre um conjunto de insumos e suas saídas (CECCARELLI *et al.*, 2017).

Segundo Correia e colaboradores (2008), as ANNs foram introduzidas como uma ferramenta científica em meados do século passado para os químicos e agora é utilizada e testada pela indústria, pelas universidades e cenários médicos. Estes modelos computacionais com estruturas derivadas do conceito simplificado do cérebro humano, possui uma série de nós, conceituados de neurônios, que estão interligados em uma estrutura similar a uma rede. Eles mencionam que as ANNs são potentes e precisas capazes de detectar agrupamentos e padrões que podem não ser evidenciados por um pesquisador altamente capacitado. Outros autores como Fernandes e colaboradores (2008) e Scotti e colaboradores (2012) relatam que a metodologia mais utilizada para o reconhecimento e classificação de padrões é o *Self Organizing Maps* (SOM). Este procedimento pode mapear dados multivariados para uma grade bidimensional, agrupando padrões similares próximos uns dos outros.

Os autores Correia e colaboradores (2008), Fernandes e colaboradores (2008) e Scotti e colaboradores (2012) ainda relatam que Kohonen chamou ANNs de uma rede auto organizada, que esboça dados de um espaço multidimensional em um espaço de menor dimensionalidade, com o intuito que a relação de semelhança entre os dados sejam conservadas, desta maneira, podem ser usadas para agrupamentos de dados. Desta forma, os SOMs alcançam dois objetivos, reduzem as dimensões e exibem semelhanças, o que determina que o SOM é uma poderosa ferramenta de visualização. Sendo importante mencionar que cada neurônio na grade está associado a um peso, e padrões similares estimulam neurônios com peso semelhante, de modo que padrões semelhantes são mapeados um perto do outro. Os resultados desses autores corroboraram com aqueles obtidos na literatura, e os modelos obtidos foram satisfatórios para área química.

Orjuela-Cañón e colaboradores (2018), utilizaram uma metodologia nova para o processo de diagnóstico de tuberculose, proporcionando aos profissionais da saúde uma ferramenta para tomar decisões sobre o gerenciamento de indivíduos sob suspeita de tuberculose, utilizando modelos de inteligência computacional, explorando treinamento supervisionado para detectar a doença. Um treinamento não supervisionado foi usado para criar três grupos de risco com base na informação disponível. Os resultados obtidos são comparáveis às técnicas tradicionais de detecção de tuberculose, apresentando vantagens como rápido e baixo custo na implementação, sensibilidade de 97% e especificidade de 71% quando alcançado. As técnicas utilizadas permitiram obter informações valiosas que podem ser úteis para os médicos que tratam a doença em processos de tomada de decisão, especialmente em condições limitadas de infra-estrutura e dados.

Outro estudo realizado por Ceccarelli e colaboradores (2017), utilizou as redes neurais artificiais para identificar um modelo de previsão para danos crônicos no Lúpus Eritematoso Sistêmico. De acordo com os melhores valores de sensibilidade e especificidade (0,74 e 0,76) e um valor limite de 0,35, poderia identificar pacientes em riscos de desenvolver danos crônicos. Esse estudo resultou na construção de um modelo matemático em riscos de desenvolver danos, trazendo uma contribuição significativa e muito importante para clínica e tomada de decisão.

Dessa forma, com intuito de mostrar uma nova metodologia e em contraste com modelos estatísticos convencionais, dos dados registrados e, baseando-se em dados institucionais em características clínicas, o *Self Organizing Maps* (SOM) é capaz de aplicar um modelo de aprendizado de máquina para prever o desenvolvimento dos eventos adversos na LMC.

Na aplicação médica, os dados dos pacientes podem ser considerados como insumos e os dados específicos como resultados. O procedimento de treinamento supervisionado consiste em ajustar os parâmetros (pesos) do modelo ANN para produzir os resultados desejados usando um conjunto de exemplos de treinamento. Cada exemplo consiste em alguns dados (conjunto de recursos), usado como entrada para a rede, e um rótulo, que é o que a rede deve aprender a reproduzir. Os pesos são modificados iterativamente até que a saída da rede para cada exemplo de treinamento seja suficientemente próxima do seu rótulo (ZUPAN; GASTEIGER, 1993).

Uma ANN treinada deve ser capaz de fornecer os rótulos corretos em correspondência com novos dados de entrada nunca utilizados durante o processo de treinamento (CECCARELL *et al.*, 2017). Uma vez que as ANNs não estão restritas a correlações lineares e também podem levar em consideração correlações de dados não lineares, elas podem ser aplicadas de forma eficiente para modelagem, predição e classificação (CECCARELL *et al.*, 2017).

A arquitetura da ANN mais utilizada para o reconhecimento e classificação de padrões é o *Self Organizing Maps* (SOM). Kohonen chamou sua ANN de uma "rede auto-organizada", que projeta objetos de um espaço multidimensional em um espaço de menor dimensionalidade, geralmente em um plano 2D. Nesta projeção, a relação de semelhança entre objetos é conservada. Assim, em princípio, as redes Kohonen podem ser usadas para agrupamento de objetos. Assim, os SOMs conseguem duas coisas, reduzem as dimensões e exibem semelhanças, o que faz da SOM uma poderosa ferramenta de visualização. Os mapas auto-organizáveis inicialmente inspirados no córtex cerebral humano, consistem de uma rede neural que gera como saída representações bidimensionais (mapas) de banco de dados de alta dimensionalidade (KOHONEN, 2001).

Desenvolvido por Kohonen, esse algoritmo pode analisar dados por agrupamentos com o objetivo de descobrir estruturas e padrões multidimensionais. Também pode ser considerado uma rede neural com aprendizado não supervisionado e competitiva, pois não necessita de um vetor de saída conhecido como vetor alvo. Vale salientar que redes neurais competitivas com um alto grau de interconexão entre seus neurônios são aptas a formar mapeamentos preservando a topologia entre os espaços de entrada e de saída. Pode ser aplicado, ainda, para problemas não lineares de alta complexidade. Com base no aprendizado competitivo, os neurônios de saída desta rede competem entre si para serem ativados com o resultado de que apenas um neurônio de saída (ou um neurônio por grupo) será ativado em cada interação. Um neurônio de saída que vence tal competição é chamado neurônio vencedor (KOHONEN, 2001).

O SOM Toolbox é uma complementação do SOM e sua visualização no ambiente de computador Matlab (VESANTO *et al.*, 2000). A Toolbox surgiu da necessidade de uma elaboração excelente e usar SOM em Matlab para fins de

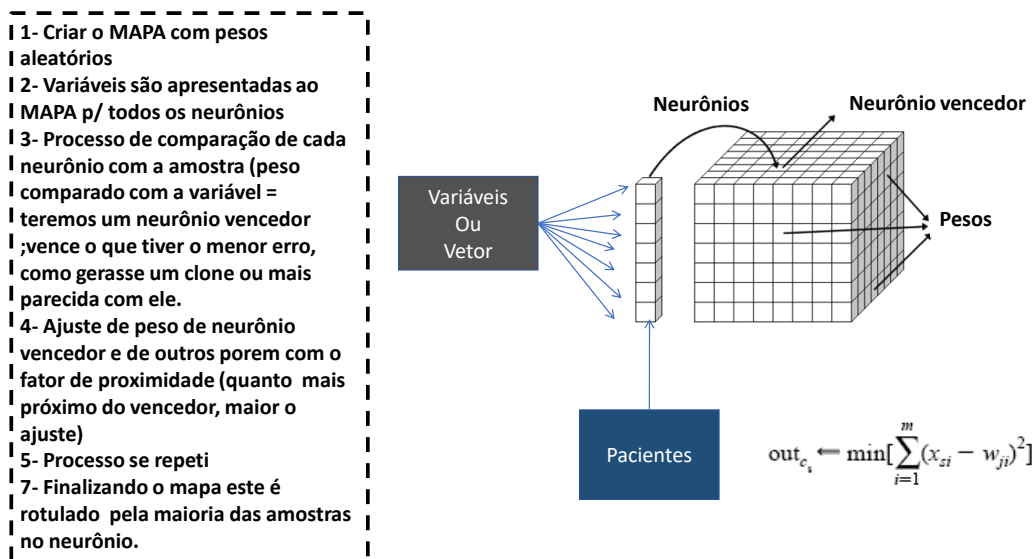
pesquisa. Em especial, os pesquisadores responsáveis pela caixa de ferramentas funcionam no plano da extração de dados com poderosas funções de visualização (VESANTO *et al.*, 2000).

Segundo Orjuela-Cafión, 2018 “os modelos de aprendizagem não explorados de ANN podem ser implementados com mapas auto-organizáveis (SOM), que foram introduzidos por Kohonen e Somervuo, tomando a funcionalidade de áreas visuais, auditivas e sensoriais do cérebro. Um SOM é amplamente utilizado para visualizar relações entre variáveis em grandes volumes de dados, em que a arquitetura é usada para representar os dados em um espaço novo não linear e reduzido, geralmente de duas dimensões, como um mapa” (ORJUELA-CAFIÓN *et al.*, 2018).

Originalmente a metodologia SOM, investigada não utilizada durante o processo de treinamento. Para cada neurônio presente na grade está associado um peso e padrões similares que estimulam os neurônios com peso, de modo que padrões semelhantes são mapeados próximos uns dos outros. (KOHONEN *et al.*, 2001) (FIGURA 5).

FIGURA 5. Esquema de redes neurais

SOM – Kohonen (Mapas Auto-Organizáveis)



2.4. Qualidade de vida

A OMS define Qualidade de Vida (QV) como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (SEIDL, 2004; MACHADO, 2008). Desde os anos 60, a expressão qualidade de vida tem sido utilizada de forma cada vez mais constante. O grande avanço da ciência em todas as áreas, inclusive na medicina e áreas afins, disponibilizando inúmeros tratamentos novos, pode induzir a consequências prejudiciais ao ser humano, inclusive afetando diretamente no seu modo de vida, principalmente quando se trata do câncer (FLECK *et al.*, 2000).

Segundo a OMS qualidade de vida é expressão que indica as condições de vida de um ser humano, que envolve várias áreas, como bem físico, mental, psicológico e emocional, relacionamentos sociais, como família e amigos e também, saúde, educação e outros parâmetros que afetam a vida humana. Parece que a busca pelo significado dessas palavras “Qualidade de vida”, seja tão antiga quanto a civilização, sendo que diferentes significados conceituem o que seja viver com qualidade. Segundo Aristóteles, o significado de uma vida com qualidade estaria diretamente ligada aos sentimentos da felicidade, plenitude e realizações pessoais (FLECK *et al.*, 2000).

Atualmente, a QV tem sido amplamente reconhecida nos estudos oncológicos. Muitos instrumentos têm sido sugeridos para este tipo de avaliação na forma de questionários que procuram avaliar os vários domínios importantes para o bem estar do indivíduo como o seu nível funcional, presença de sintomas irritantes e ou conflitante com um estado de plena satisfação do paciente. A metodologia de validação de um questionário de QV deve garantir, portanto, que suas propriedades psicométricas sejam executáveis, válidas e sensíveis a modificações progressivas clinicamente consideráveis (TORRIANI, 2008).

A mudança do perfil de morbimortalidade tanto em países desenvolvidos como 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 (FLECK *et al.*, 2000).

A qualidade de vida pode ser analisada de vários modos 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 (GUYATT, 1993).

Com a finalidade 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 OMS desenvolveu um projeto colaborativo multicêntrico. A partir desse projeto, foi elaborado o World Health Organization of Life Instruments (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 (FLECK *et al.*, 2000).

A necessidade de instrumentos de rápida aplicação determinou que o Grupo de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde desenvolvesse a versão abreviada do WHOQOL-100, o WHOQOL-bref. Este instrumento consta de 26 questões divididas em quatro domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambientes (FLECK *et al.*, 2000; TORRIANI, 2008).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

-Construir um modelo de inteligência computacional para monitorar o tratamento de pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) com inibidores da tirosina quinase (TKI).

3.2 Objetivos Específicos

- Características epidemiológicas e clínicas da LMC dos pacientes atendidos no HNL;
- Análise da resposta molecular ao tratamento com TKI;
- Análise dos eventos adversos relacionados ao tratamento com TKI, pós-comercialização (fase IV do estudo farmacológico clínico) segundo *algoritmo* de Naranjo e os graus de toxicidade (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*);
- Desenvolvimento de redes neurais artificiais para EA do tratamento com TKI;
- Avaliação da qualidade de vida dos pacientes tratados com TKI.

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento do estudo

Caracteriza-se como um estudo clínico, observacional e longitudinal, baseado em dados institucionais cujos resultados foram analisados, a partir de informações obtidas da análise de prontuários de cada participante, o qual foi monitorado por 12 meses.

4.2 Local da pesquisa

As atividades de pesquisa clínica foram realizadas no Serviço de oncohematologia do Hospital Napoleão Laureano (HNL) mantido pela Fundação Napoleão Laureano sem fins lucrativos, localizado na cidade de João Pessoa, na Paraíba, Brasil. Após ciência e autorização da instituição (ANEXO 1). Trata-se de uma unidade credenciada pelo Ministério da Saúde como Centro de Alta Complexidade Oncológica.

4.3 Procedimentos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba – CEP/CSS, sob protocolo nº 0189/13 e CAAE: 14025313.6.0000.5188 (ANEXO 2). Antes de iniciar o estudo, os pacientes foram informados de todos os objetivos e tratamentos a serem submetidos e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em duas vias (uma do pesquisador e outra do paciente), oficializando sua participação na pesquisa e autorizando a publicação dos resultados obtidos.

Este estudo respeitou os princípios éticos constantes da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que estabeleceu as diretrizes e normas para pesquisas envolvendo seres humanos, mantendo o sigilo e confidencialidade dos dados coletados (BRASIL, 2012a; BRASIL, 1997).

Foram incluídos neste estudo todos pacientes que estavam sendo atendidos no ambulatório do serviço de oncohematologia do Hospital Napoleão Laureano com diagnóstico de LMC. Os pacientes considerados elegíveis foram encaminhados para avaliação dos critérios de inclusão.

4.4 Amostra

4.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo 105 pacientes com idade superior a dezoito anos, portadores de LMC Ph+, fase crônica tratados no serviço de hematologia do HNL João Pessoa - PB, no período compreendido entre setembro de 2015 a setembro de 2016, que fizeram uso dos quimioterápicos orais TKI imatinibe, dasatinibe e nilotinibe, após concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE 1).

4.4.2 Critérios de exclusão

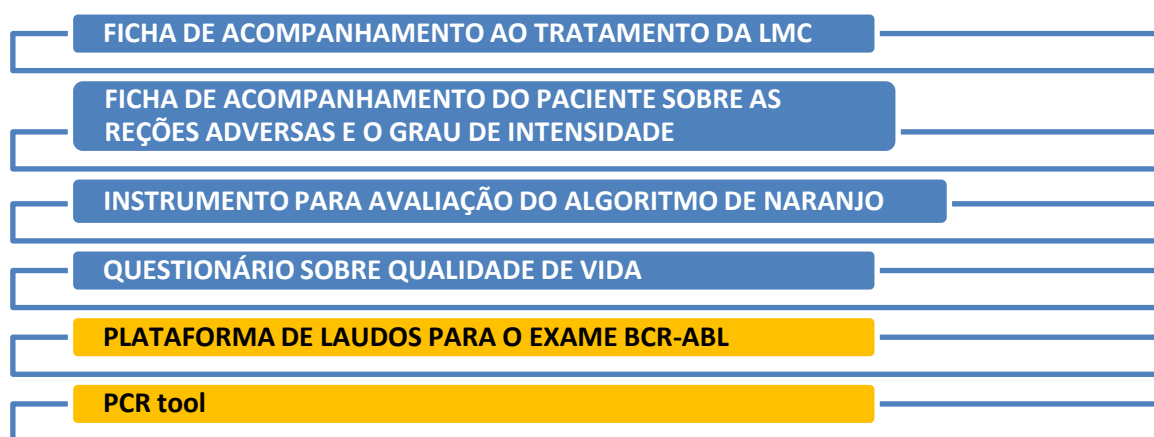
Foram excluídos do estudo os pacientes que estavam fazendo uso de qualquer outro agente ativo que não fossem TKI contra LMC

4.5 Fontes de dados

Foram utilizados como fontes de dados: prontuários dos pacientes; resultados de exames laboratoriais; contato com o oncohematologista responsáveis pelo tratamento dos pacientes; entrevista com o pacientes.

4.6. Instrumentos de coleta de dados

FIGURA 6 – Fluxograma dos instrumentos de coleta de dados utilizados.



FONTE:O autor, 2019.

A ficha de dados sociodemográficos, histórico clínico e terapêutico sobre o paciente com LMC (APÊNDICE 2). A ficha de acompanhamento do paciente correspondente às reações adversas e ao grau de intensidade (APÊNDICES 3, 4 e 5). A ficha é composta pelas reações adversas mais frequentes relatadas na literatura dos TKI e o grau de intensidade representadas com “caras coloridas”, equivalentes à nomenclatura leve, ruim, péssimo e grave. A representação do grau de intensidade por meio da identificação e graduação das RAM foi realizada adotando-se como base a classificação do *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0*.

Ressalta-se que os participantes foram instruídos pelos profissionais treinados em relação ao preenchimento da ficha de acompanhamento do paciente. Para tanto, o paciente preenchia a ficha com um X no dia em que a reação adversa ocorreu e circulava a figura de acordo com a intensidade da reação (APÊNDICE 3, APÊNDICE 4 e APÊNDICE 5).

Instrumento para avaliação do algoritmo de Naranjo (APÊNDICE 6). Este foi aplicado por meio de entrevista, exclusivamente, pela pesquisadora aos participantes, e apresenta a classificação da reação adversa, observando o tipo de causalidade segundo a pontuação do Algoritmo de Naranjo (Quadro 4). De acordo

com esse último instrumento, o somatório dos escores permite a classificação das reações adversas em definida, provável, possível ou duvidosa. (Quadro 5).

Questionário *WHOQOL-bref* para avaliação da qualidade de vida (ANEXO 3). O instrumento *WHOQOL-bref*, validado no Brasil (FLECK *et al.*, 2000), consta de 26 questões, sendo duas gerais e as demais representando cada uma das 24 facetas que compõem o instrumento original. É composto de quatro domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente. Para cada questão existem cinco graus de intensidades, e o paciente escolhe uma delas, que vale pontos diferentes.

Plataforma de laudos para o exame *BCR-ABL* é uma ferramenta utilizada para fornecer automaticamente a classificação de resposta ao tratamento, com base nas recomendações atuais do *European LeukemiaNet* (BACCARANI *et al.*, 2013). A ferramenta foi desenvolvida por uma divisão da empresa irlandesa Diaceutics, que desenvolveu a Plataforma de Laudos *BCR-ABL Excellence™* em conjunto com *experts* internacionais no exame *BCR-ABL* (BACCARANI *et al.*, 2013) e cedido para ser utilizado neste estudo seguindo os princípios éticos constantes da Resolução nº466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

PCR tool é uma ferramenta utilizada para fornecer automaticamente a classificação de resposta ao tratamento com base nas recomendações atuais do *European LeukemiaNet* (BACCARANI *et al.*, 2013). A ferramenta foi desenvolvida pela área científica da Novartis Oncologia e cedida para ser utilizada neste estudo seguindo os princípios éticos constantes da Resolução nº466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

4.7 Treinamento da equipe de coleta de dados

A coleta dos dados foi realizada entre setembro de 2015 e setembro de 2016, por cinco profissionais treinados pela pesquisadora.

O treinamento consistiu na apresentação da pesquisa, questões éticas, demonstração e preenchimento da ficha de acompanhamento do paciente sobre os dados das reações adversas aos TKI, referente a um período de 30 dias. Ressalta-se que esta ficha é padrão da instituição. De acordo com a dinâmica da instituição, os pacientes compareciam todos os meses na farmácia ambulatorial de dispensação de quimioterápicos orais para receberem os TKIs e a ficha de acompanhamento

(APÊNDICES 3, 4 e 5), que, a cada mês era devolvida preenchida para a pesquisadora.

4.8 Supervisão e controle de qualidade

O trabalho de preenchimento dos instrumentos de coleta de dados foi coordenado pela doutoranda responsável pela pesquisa. Todos os formulários foram revisados e quando foram identificados erros no preenchimento ou omissão de informações, a falha era corrigida e informada ao responsável pela coleta. Quando eram identificadas informações conflitantes ou omissões de informações, era realizada nova consulta ao prontuário do paciente ou com o próprio paciente para complementação da informação.

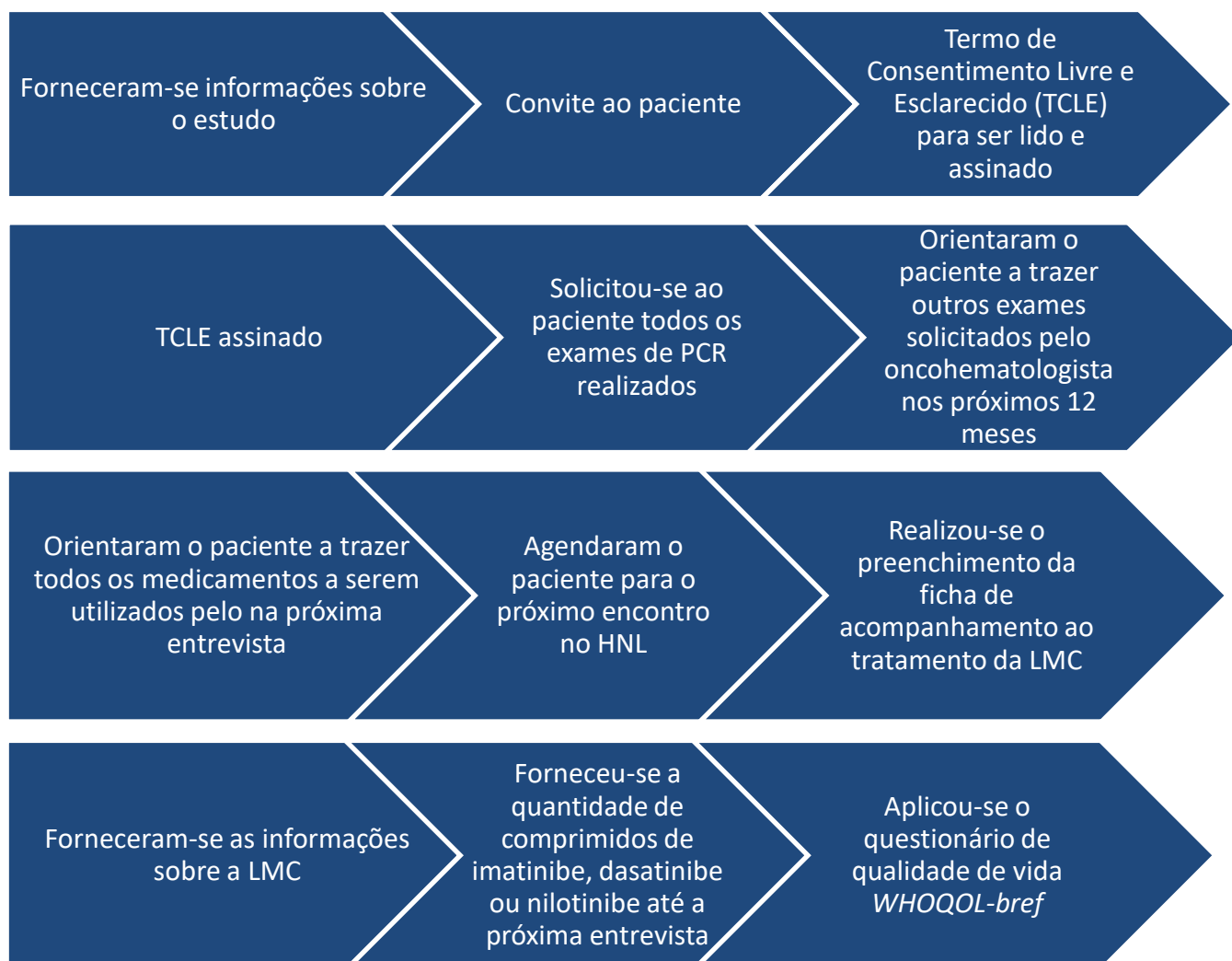
Todos os erros de preenchimento dos formulários foram discutidos com as pessoas envolvidas na coleta dos dados. Após o lançamento dos dados em uma planilha *Excel*® 2003, foi realizada conferência em duplicidade, sendo os erros encontrados, devidamente corrigidos.

4.9 Operacionalização do estudo

Operacionalmente, o presente estudo foi dividido nas etapas descritas a seguir:

4.9.1 Etapa 1

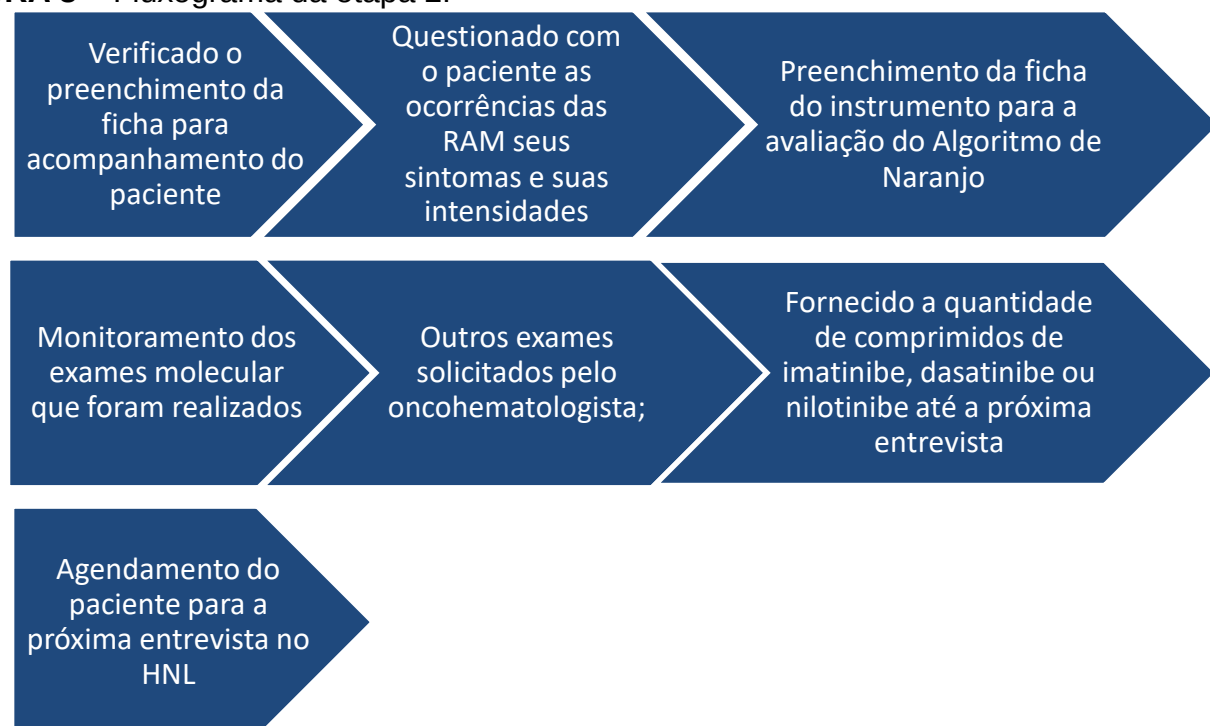
Os pacientes elegíveis, foram convidados a participar da pesquisa quando da retirada mensal do imatinibe, dasatinibe e nilotinibe na Farmácia Satélite Ambulatorial do HNL. Nesta primeira entrevista foi dada a seguinte sequência:

FIGURA 7 – Fluxograma da etapa 1.

FONTE:O autor, 2019.

4.9.2 Etapa 2

Nas entrevistas mensais subsequentes, foram questionadas as seguintes ações:

FIGURA 8 – Fluxograma da etapa 2.

FONTE:O autor, 2019.

4.9.3 Etapa 3

Nas entrevistas mensais subsequentes, foram questionadas as seguintes ações:

FIGURA 9 – Fluxograma da etapa 3.

FONTE:O autor, 2019.

4.10 Logística da dispensação e custo do tratamento para o sistema único de saúde

O imatinibe, o dasatinibe e o nilotinibe foram distribuídos aos pacientes incluídos para pesquisa em tratamento ambulatorial para LMC por meio da Farmácia Satélite de distribuição de quimioterapia oral, localizada no ambulatório do HNL. A dispensação dos inibidores de tirosina quinase restringiu-se, somente a entrega de quantidade de comprimidos, conforme prescrição médica, suficiente para o tratamento de 30 dias. São dispensadas, aproximadamente, 2100 cápsulas de mesilato de imatinibe, 480 dasatinibe e 1140 nilotinibe que representam, um custo mensal aproximado de R\$ 300.000,00. O HNL gerencia o armazenamento e dispensação desses medicamentos. A aquisição, atualmente, é feita pelo Ministério da Saúde, repassada para a Secretária de Saúde do Estado da Paraíba onde é repassada para o HNL. O ressarcimento desse procedimento é feita por convênio com a Secretaria de Saúde do Estado da Paraíba, mediante pagamento da Autorização de Procedimento Ambulatorial (BRASIL, 2011).

4.11 Análise estatística

4.11.1 Análise estatística descritiva

Formou-se um banco de dados em planilha *Excel*® 2003 por meio da compilação das informações dos instrumentos. Para análise de dados, utilizou-se o programa estatístico *Epi Info* versão 3.5.4, em que as variáveis foram categorizadas e calculadas utilizando frequência simples.

4.11.2 Análise estatística das redes neurais artificiais

As redes neurais artificiais foram treinadas usando o ambiente de computação Matlab R2015 da Mathworks e SOM Toolbox 2.0.49. SOM toolbox é um conjunto de funções Matlab que podem ser usadas para desenvolver e implementar redes neurais SOM, e que contém funções para criação, visualização e análise de mapas

auto-organizados. Uma grade SOM com geometria quadrada 6x9 e 4x6 em tamanho foi criada e treinada. O treinamento foi realizado por meio do algoritmo de treinamento em lote. Nesse algoritmo, todo o conjunto de dados é apresentado à rede antes que qualquer ajuste seja feito. Em cada etapa de treinamento, o conjunto de dados é patrocinado de acordo com as regiões dos vetores de peso do mapa. Dentro do algoritmo, o novo vetor de peso é baseado em médias simples e não há taxa de aprendizado (KOHONEN, 2001). Esse recurso permite que os valores ausentes sejam ignorados pela rede. O número de épocas é escolhido automaticamente pela Caixa de Ferramentas, isto é, a rede neural é treinada até sua convergência para um erro mínimo. Todos os SOMs foram gerados com a mesma topologia: para a estrutura de rede local, a grade retangular foi usada, enquanto uma folha foi usada para indicar a forma do mapa global, usando a função de vizinhança gaussiana. A literatura mostra que a determinação do tamanho dos SOMs é um processo empírico (KOHONEN, 2001). Inicialmente, uma fórmula heurística de $m = 5(n)^{0,5}$ é usada para o número total de unidades de mapa, onde n é o número de amostras. A proporção de comprimentos laterais é baseada nos dois maiores autovalores da matriz de covariância dos dados fornecidos. Alguns tamanhos diferentes de mapas foram preparados, com base no mapa inicial, gerado conforme descrito anteriormente. A caixa de ferramentas SOM rotula automaticamente o mapa com base nos dados previamente rotulados. O rótulo com a maioria das instâncias é adicionado à unidade do mapa. No caso de um empate, a primeira etiqueta encontrada é usada. Um “hit” é um exemplo que possui o mesmo rótulo da unidade de mapa em que está localizado (KOHONEN, 2001; ZUPAN; GASTEIGER, 1993). Para cada mapa, foram realizadas 10 validações cruzadas, dividindo 10% dos dados em conjuntos de treinamento e teste, que consistiram em aproximadamente 80% (137 amostras) e 20% (32 amostras) do total de amostras.

4.11.3 Análise estatística da qualidade de vida

Foi realizada análise estatística descritiva dos dados pelo programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 21, seguindo as recomendações da OMS para avaliação das respostas do questionário de qualidade de vida WHOQOL-Bref.

Inicialmente, verificou-se que o percentual de respostas omissas nos itens das quatro subescalas do WHOQOL-Bref variou de 0,05 a 4%. Frente à pequena quantidade de dados omissos, inferior a 5% (TABACHNICK; FIDELL, 2013) decidiu-se por substituir pelas médias. Para avaliar a normalidade das variáveis, considerou-se dois componentes, a saber: a normalidade e a assimetria dos itens. Tomando os critérios de Tabachnick e Fidell (2013), aqueles itens que apresentaram assimetria maior que $|1|$ e curtose maior que $|2|$ foram tidos em conta para realização de transformações quadráticas ou logarítmicas de base 10. Dos cinco itens das quatro escalas que foram submetidos a transformação, apenas o item 14 não migrou para o intervalo de normalidade pretendido. Ainda assim, reduziu sua assimetria de -2,36 para -1,71 e sua curtose de 5,21 para 3,16. Por este motivo adotou-se testes inferenciais paramétricos One Way ANOVA com teste posto hoc de Bonferroni, teste t de Student, correlação de Pearson e Regressão linear com método stepwise. Foi aceito uma significância estatística menor ou igual a 0,05, ou seja, $p \leq 0,05$.

4.11.4 Variáveis preditoras

O banco de dados foi obtido dos 105 pacientes considerados elegíveis para a pesquisa, foram utilizadas 689 variáveis: identificação da população (13), histórico do paciente com LMC (14), resultados de qualificação de *BCR-ABL* (resposta molecular) dos inibidores de tirosina quinase (15), eventos adversos não hematológicos dos inibidores de tirosina quinase imatinibe, dasatinibe e nilotinibe (192 de cada), classe de causalidade do *Algoritmo de Naranjo* dos inibidores de tirosina quinase imatinibe, dasatinibe e nilotinibe (4 de cada), causas de interrupção não intencionais e intencionais dos inibidores de tirosina quinase imatinibe, dasatinibe e nilotinibe (16 de cada), critérios da *European Leukemianet* 2013 para o manejo de LMC (11).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Características epidemiológicas e clínicas da LMC dos pacientes atendidos

No período de estudo houve 106 indivíduos elegíveis para a pesquisa, presentes no ambulatório de hematologia do hospital oncológico. Dentre os participantes elegíveis apenas 1 não obteve os pré-requisitos necessários para inclusão, que são: pacientes com idade superior a dezoito anos, portadores LMC *Philadelphia positivo* (Ph+), fase crônica da doença e em uso de um dos TKI (imatinibe, dasatinibe e nilotinibe). Deste modo, a amostra presente totalizou 105 pacientes diagnosticados com LMC.

Todos os participantes foram monitorados mensalmente por meio de entrevistas e fichas para acompanhar os eventos adversos e o grau de intensidade dos sintomas durante o tratamento, a partir de setembro de 2015 e setembro de 2016.

Um banco de dados foi montado em planilha *Excel*® 2003 com 689 variáveis. Algumas das variáveis relacionadas ao paciente, são apresentadas na Tabela 1 a seguir 60 (57%) eram homens. As idades diagnosticadas foram variadas, sendo o grupo mais prevalente entre 31 a 40 anos, corroborando com pesquisas realizadas no Brasil, diferente dos europeus, que é 55 anos, e americanos 66 anos. Casuísticas brasileiras indicam que a mediana de idade na apresentação da doença é, no mínimo, dez anos mais baixa que a encontrada na literatura internacional, podendo ser verificado na faixa etária de 18-30 e 31-40. Colaborando com achados de 10% dos casos em indivíduos com menos de 20 anos, dados semelhantes ou próximos com 17% na faixa etária de 18-30 anos no nosso estudo (BENEDIT *et al.*, 2012; SILVEIRA; FERRARI, 2012; SILVA *et al.*, 2016). Pode-se, então, averiguar que no Brasil a leucemia mieloide crônica é doença de adulto jovem segundo Benedit (2012) e Silveira (2012).

TABELA 1: Características sociodemográficas dos pacientes atendidos no serviço de hematologia para pacientes com LMC, no período de setembro de 2015 a setembro de 2016. João Pessoa, Paraíba, 2018.

Variável	N (%)
Gênero	
Homens	60 (57)
Mulheres	45 (43)
Faixa etária	
18-30	18 (17)
31-40	24 (23)
31-50	19 (18)
51-60	15 (14)
Mais de 60 anos	29 (28)
Distância entre moradia e ambulatório	
<100km	47 (45)
101 - 200 km	27 (26)
201 - 300 km	9 (9)
301 - 400 km	10 (9)
401 - 500 km	12 (11)
Raça ou grupo étnico	
Branca	36 (34)
Negra	5 (5)
Amarela	0 (0)
Parda	63 (60)
Não Informado	1 (1)
Estado civil	
Solteiro	33 (31)
Casado	56 (53)
Separado	7 (7)
Viúvo	6 (6)
Não Informado	3 (3)
Nível de escolaridade	
Analfabeto	12 (11)
Fundamental incompleto	45 (43)
Fundamental completo	31 (30)
Ensino médio completo	2 (2)
Ensino médio incompleto	11 (10)
Superior	4 (4)
Renda	
Menos de 1 salário mínimo	1 (1)
Um salário mínimo	45 (43)
Dois salários mínimos	3 (3)
Três a cinco salários mínimos	1 (1)

Mais que cinco salários mínimos	1 (1)
Não informado	54 (51)
Ocupação	
Trabalhador remunerado	35 (33)
Do Lar	16 (15)
Agricultor	25 (24)
Estudante	8 (7)
Aposentado	7 (7)
INSS	3 (3)
Outros	1 (1)
Não informado	10 (10)
Possui outras doenças diagnosticadas	
Doença cardiopatas	14 (13)
Diabetes	4 (4)
Depressão	0 (0)
Gastrointestinal	3 (3)
Outro Câncer	2 (2)
Outras doenças exceto Câncer	4 (4)
Não possui doença	26 (25)
Não Informado	52 (49)

FONTE:O autor, 2019.

Quanto à localização geográfica do domicílio, 47(45%) participantes residiam a menos de 100 km do ambulatório especializado. Entretanto, houve 12(11%) casos em que essa distância foi maior que 500 km, não influenciando na visita ou consulta no ambulatório do HNL ou na retirada do medicamento por esse motivo. Com 63 (60%) presentes, a raça predominante foi a parda, não sendo encontradas pesquisas no Brasil relacionando a raça com a LMC. Com 56 (53%) participantes apresentou estado civil casados, indicando que a presença de um companheiro contribui para a adesão ao tratamento. O ensino fundamental incompleto (43%) comparado ao nível superior 4 (4%).

Existem poucas pesquisas em que os fatores socioeconômicos influenciam os pacientes com LMC. Como foi verificado com o nível de escolaridade, de renda e de ocupação, não foi possível relacionar essas variáveis socioeconômicas na resposta molecular completa, enfatizando a ideia de que pacientes com nível de escolaridade mais elevado entendem melhor a doença e a importância de aderir ao tratamento, aumentando a possibilidade de uma adesão maior e o comprometimento

de cumprir com o regime posológico todos os dias, com possibilidades de uma melhor qualidade de vida.

Quanto ao risco, existe relato de incidência da LMC em sobreviventes da bomba atômica durante a segunda guerra mundial, como também pacientes submetidos à radioterapia para tratamento de doenças oncológicas e uso de produtos químicos na agricultura. Como foi evidenciado nessa pesquisa, 24% dos participantes são agricultores. Apesar dessa provável relação causal entre LMC, radiação ionizantes e produtos químicos, a maioria dos casos parece ser esporádica, não havendo fator predisponente. Não existem outros fatores de risco comprovados para a doença. O risco de contrair a leucemia mieloide crônica não parece ser influenciado pelo tabagismo, dieta, exposição a produtos químicos ou infecções (ABRALE, 2017).

Vale salientar que as comorbidades relatadas são de grande importância principalmente em pacientes oncológicos como foram observados nos 13% com doenças cardiopatas, sendo necessário o acompanhamento e a conscientização dos pacientes em relação a automedicação e interação medicamentosas que possam existir (SILVA *et al.*, 2016).

Analisando a Tabela 2, observou-se que a hidroxiureia 71 (68%), destacou-se entre os tratamentos recebidos antes de iniciar o tratamento com imatinibe, seguida de interferon 3 (3%) e associação bussulfano e hidroxiureia 1 (1%). Colaborando com pesquisas já realizadas no Brasil por Reis *et al.* (2013), a hidroxiureia e interferon (58%) foram os tratamentos mais prevalentes e a hidroxiureia 28% Lima, (2012) 28 hidroxiureia e 30 hidroxiureia e interferon.

A duração prévia do TKI do tratamento de 1ª linha (imatinibe) nos pacientes em estudo foi de 37 (35%) $\leq$ 24 meses e 68 (65%) $>$ 24 meses. Em um estudo realizado Hughes(2014) verificou que o tratamento foi $\leq$ 36 meses 21(20,4%) e $>$ 36 meses 82(79,6). Aproximadamente 70% dos pacientes tinham recebido imatinibe mais de dois anos, em relação ao outro estudo que 80% em três anos.

TABELA 2 -Características dos pacientes respondentes sobre a doença. João Pessoa, Paraíba, 2018.

Variável	N (%)
Tratamentos anteriores aos inibidores de tirosina cinase (TKI)	
Hidroxiuréia	71 (68)
Bussulfano e Hidroxiureia	1 (1)
Bussulano, Hidroxiureia e Interferon	0 (0)
Interferon	3 (3)
Hidroxiureia e Interferon	0 (0)
Não consta registro	30 (28)
Duração prévia do TKI 1ª linha Imatinibe	
≤ 24 meses	37 (35)
> 24 meses	68 (65)
Intervalo entre o diagnóstico até o início TKI 1ª linha	
≤ 1 mês	46 (44)
≤ 2 meses	24 (23)
≤ 3 meses	11 (10)
> 4 meses	24 (23)
Tempo médio de tratamento com TKI 1ª linha (meses)	76
Suspensão do TK 1ª linha	
Eventos Adversos	21 (20)
Falha Terapêutica	21 (20)
Abandono	3 (3)
Não houve	60 (57)
Intervalo entre o TKI 1ª linha até o início do 2ª linha	
≤ 1 mês	25 (24)
≤ 2 meses	11 (11)
≤ 3 meses	3 (3)
> 4 meses	5 (5)
Não houve 2ª linha	60 (57)
Tempo médio de tratamento com TK 2ª linha médio	62

FONTE:O autor, 2019.

Quanto ao intervalo entre o diagnóstico e o início do tratamento com TKI de 1ª linha na tabela , mostram menor intervalo para o inicio do tratamento foi de 46 pacientes (44%) iniciaram o tratamento com ≤1 mês, e o maior foi observado > 4 meses 24 pacientes (23%), colaborando com resultados de Santos (2013) em que a média para o inicio do tratamento foi de $4,8 \pm 23,4$ meses. O tempo médio de tratamento com TKI de 1ª linha em meses foi 76 meses (1-158), foi verificado em um estudo $46,1 (\pm 32,2)$ meses (Lima, 2012). A suspensão do TKI de 1ª linha para eventos adversos e falha terapêutica foi respectivamente igual 21 (20%), porém em

60 (57%) pacientes não houve suspensão do imatinibe no início do estudo. Em estudo realizado por Santos (2013), a suspensão por eventos adversos foi de 26,5% e por falha terapêutica de 73,5% Santos *et al.* (2013), encontraram os eventos adversos (18,1%) e falha terapêutica (27,3%), como os principais motivos de abandono do tratamento. Demonstrando que, sobre a resposta do tratamento ao imatinibe, varia entre os pacientes. O princípio para essa variação é desconhecido e a falta de adesão é um problema significativo.

A tabela 2 mostra o intervalo entre o tratamento com TKI 1ª linha e o início com o de 2ª linha (dasatinibe ou nilotinibe). O menor intervalo foi de ≤ 1 mês ($n = 25 / 24\%$), e o maior foi ≤ 2 meses. O tempo médio de tratamento com TKI de 2ª linha em meses foi de 62 (1-103).

No Brasil, os TKIs (imatinibe, dasatinibe e nilotinibe) são distribuídos por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), seguindo as diretrizes da Portaria nº 1.219, de 4 de novembro de 2013. Por meio da Portaria SAS/MS nº 90, de 16/03/2011, o Ministério da Saúde centralizou e assumiu diretamente a compra do imatinibe no Brasil fazendo a distribuição através da Secretária de Saúde de cada estado. O dasatinibe e nilotinibe também passou a ser adquirido pelo Ministério da Saúde em fevereiro de 2015 seguindo o mesmo encaminhamento do imatinibe.

Anteriormente os TKIs eram adquiridos pelos serviços credenciados para atender essa demanda através do SUS, atualmente os serviços passam para as secretárias de saúde dos estados.. É importante destacar que essa medida continua garantindo o acesso ao medicamento, sendo necessário a continuidade para evitar o início tardio do mesmo e a perda do controle da doença, como visto no estudo de Reis *et al.*(2013). A falta do medicamento caracteriza-se como um motivo não intencional de descontinuação do medicamento inerente ao paciente.

5.2 Análise da Resposta Molecular ao Tratamento com TKI

O monitoramento dos níveis de *BCR-ABL* se tornou primordial para identificação de pacientes em alerta ou falha da terapia com os TKIs. Foram utilizadas duas ferramentas por meio da plataforma de laudos para os exame *BCR-ABL* e PCR-tool para fornecer automaticamente a classificação de resposta molecular ao tratamento com base nas recomendações atuais do *European*

LeukemiaNet (BACCARANI *et al.*, 2013). Os resultados evidenciados nos exames de quantificação *Bcr-Abl* foram compilados na Tabela 3. Em relação aos pacientes que faziam uso do imatinibe no período do estudo, encontramos: 32 (45,7%) sem RMM, 17 (24,2%) com RMM sem RM⁴, 12 (17,4%) com resposta RM⁴ e 5 (6,7%) com resposta RM^{4,5} e resposta indetectável (5,4%) de um total de 70 pacientes. O dasatinibe 2 (12,5) sem RMM, 6 (37,5) RMM, 5 (31,2%) com resposta RM⁴ e 2 (12,5%) com resposta RM^{4,5} e resposta indetectável 1 (6,2%) de um total de 16 pacientes. O nilotinibe 11 (57,89%) sem RMM, 2 (10,53%) com RMM, 3 (15,7%) com resposta RM⁴ e RM^{4,5} não houve resposta com indetectável 3 (15,7) de um total de 19 pacientes.

TABELA3 - Resultados de quantificação de *BCR-ABL* (Resposta molecular). João Pessoa, Paraíba, 2018.

	Imatinibe 400 mg 1x/dia (n=70)	Dasatinibe 100 mg 1x/dia (n=16)	Nilotinibe 400 mg 2x/dia (n=19)
Sem RMM (BCR-ABL 1 ^{IS} ≤ 1% e > 0,1%)	32 (45,7)	2 (12,5)	11 (57,89)
RMM, mas sem RM ⁴ (BCR-ABL 1 ^{IS} ≤ 0,1% e > 0,01%)	17 (24,2)	6 (37,5)	2 (10,53)
RM ⁴ , mas sem RM ^{4,5} (BCR-ABL 1 ^{IS} ≤ 0,01% e > 0,0032%)	12(17,4)	5 (31,2)	3 (15,7)
RM ^{4,5} , mas sem BCR -ABL indetectável (BCR-ABL 1 ^{IS} ≤ 0,0032% e > 0,0001%)	5 (6,7)	2 (12,5)	0 (0)
BCR-ABL 1 indetectável	4 (5,4)	1 (6,2)	3 (15,79)

LEGENDA:RMMResposta Molecular Maior; RM⁴Resposta Molecular Maior com 4 log;RM^{4,5}Resposta Molecular Maior com 4,5 log; IS = Internacional Scale

FONTE: O autor, 2019.

De acordo com estudos realizado por Hughes *et al.* (2014a), foi verificado em relação ao imatinibe , 28 (27,2%) sem RMM, 50 (48,5) com RMM, 18 (17,5%) com resposta RM⁴ , 4 (3,9%) com resposta RM^{4,5} e resposta indetectável 2 (1,9%) de um total de 103 pacientes. No nilotinibe, 24 (23,1%) sem RMM, 50 (48,1%) com RMM, 24 (23,1%) com resposta RM⁴, 3 (2,9) com RM^{4,5} e resposta indetectável 3 (15,7) de um total de 104 pacientes. Acompanhando mudanças do uso do imatinibe parnilotinibe para obtenção de resultados de respostas moleculares confirmadas mais profundas, em relação aqueles que permaneceram com imatinibe.

Reis *et al.* (2013),identificando as causas ou falhas na adesão ao tratamento com o imatinibe na LMC, verificaram que no início do tratamento, 41% dos pacientes

encontravam-se em fases avançadas. A indisponibilidade do medicamento (44,8%) e a mielotoxicidade (25%) foram causas mais frequentes de interrupção. A taxa de adesão foi $\leq 90\%$ em 47% da população. A baixa adesão influenciou na resposta citogenética e resposta molecular. A adesão muito alta ($\geq 95\%$) induziu a resposta citogenética completa e resposta molecular completa, mas a população deste estudo obteve resposta terapêutica abaixo das respostas alcançadas comparadas a outros estudos. Resaltando a não realização dos exames de PCR conforme recomendado.

Em relação à descontinuação, pode-se afirmar que de acordo com os resultados de dois estudos ENESTfreedom (HOCHHAUS, *et al.*, 2017) e ENESTop (NOVARTIS, 2017) a remissão livre de tratamento (TFR) em pacientes com LMC em fase crônica tratados com nilotinibe de segunda linha. Em junho de 2017 a Novartis informou que a Comissão Europeia (CE) aprovou a inclusão de dados de remissão sem tratamento (TFR) no resumo de características do medicamento do nilotinibe (HOCHHAUS *et al.*, 2017). TFR é a capacidade de manter a resposta molecular (MR) após a interrupção da terapia com TKI em pacientes com LMC Ph + na fase crônica. Este é um marco importante, porque o nilotinibe é agora o primeiro e único TKI a incluir informações sobre a TFR no rótulo da União Europeia (UE).

O surgimento dos TKIs transformou a história natural da LMC e possibilitou a remissão molecular em uma proporção significativa dos pacientes. Pesquisas indicam que 40-60% dos pacientes com respostas molecular profunda (RM 4,5 ou maior) em uso de imatinibe há pelo menos 24 meses são capazes de manter essa resposta após a suspensão da medicação. Além da melhoria da qualidade de vida dos pacientes, a descontinuação da medicação poderia ter impacto na economia do sistema público de saúde (NICOLINI, 2012; HOCHHAUS *et al.*, 2017).

A descontinuação dos inibidores ainda é objeto de estudo clínico e não é indicada na prática clínica. A análise aqui apresentada faz uma projeção do impacto econômico, considera pacientes cujas características clínicas e laboratoriais se assemelham às descritas na literatura nos estudos de descontinuação dos inibidores. Caso a manutenção da resposta com descontinuação seja uma vez comprovada, terá aplicação na prática clínica e a redução dos gastos econômicos para o sistema de saúde. Logo devemos considerar os benefícios em qualidade de vida para os pacientes, como ausência de efeitos adversos e dificuldades na adesão à medicação. No decorrer do andamento dos estudos de descontinuação devem

esclarecer melhor os dados de economia e qualidade de vida sem perda de segurança nos pacientes com LMC. Esse dado sugere que a realização de estudos com esse delineamento, controlado dentro das regras de pesquisa clínica, devem ser incentivadas no Brasil (BURIN *et al.*, 2015).

Diversos fatores podem ser relacionados ao sucesso com os TKI em nossa população, desde o diagnóstico ao início do tratamento e o acompanhamento pelos primeiros 12 meses até continuidade nos próximos anos. É evidente que mudanças significativas no monitoramento de pacientes com LMC são necessárias, como também identificação de falhas terapêuticas em tempo hábil e o fornecimento de medicamentos pelo Ministério da Saúde através das secretárias de saúde do estados e agilidade quando houver a necessidade de mudança de 1ª linha para 2ª linha.

Como já evidenciado em várias pesquisas brasileiras (REIS, 2013), no presente estudo, os pacientes não realizaram análises citogenéticas e moleculares conforme recomendado, nem no primeiro ano nem no acompanhamento após um ano de tratamento. As dificuldades financeiras enfrentadas pelas instituições brasileiras, o nível de renda dos pacientes no presente estudo, onde 43% recebiam apenas um salário mínimo e, por conseguinte, o alto custo dos exames impossibilitam a realização dos mesmos. O Ministério da Saúde garante a distribuição dos TKIs de 1ª e 2ª linha, essa medida assegura o acesso ao medicamento, mas em contra partida os valores calculados para repasse de verba do SUS para as instituições conveniadas deveriam abranger além do medicamento, os exames necessários como o PCR (*Polymerase Chain Reaction*), padrão ouro para o acompanhamento e evolução da doença.

5.3 Análises dos Eventos Adversos Relacionados ao Tratamento do TKI

No decorrer da pesquisa, por se tratar de um estudo que depende da atuação presente do paciente, foram observadas limitações nas entrevistas desde a captação de informações subjetivas até a falta de compromisso por parte dos participantes em não trazer ou enviar pelo portador a ficha de notificação adversa como previamente pactuado no dia da retirada do medicamento, gerando assim, atrasos e dificuldades

na continuidade de armazenamento de informações, além de poder ter existido números de eventos adversos superiores aos que foram registrados no estudo.

Quanto aos EA observadas durante o acompanhamento dos 105 pacientes em uso de doses terapêuticas de TKI, foram evidenciadas 758 EA não hematológicas. Dos 67 pacientes em uso de imatinibe todos apresentaram EA. Já de 30 pacientes em uso de dasatinibe, 27 apresentaram EA. Em relação ao nilotinibe, de 28 pacientes apenas 12 apresentaram EA. Ressalta-se que alguns pacientes migraram de um medicamento para outro e tal migração é devido à ocorrência de falha terapêutica ou EA, gerando a mudança da terapia medicamentosa.

Eventos adversos de qualquer grau e sérias 3/4 de qualquer casualidade ocorreram nas mesmas proporções das descritas na literatura (TABELA 4). Os mais comuns EA relacionados com o imatinibe foram vômitos 41(61,1%), dor óssea 38 (56,7%), edema orbital e fadiga 36 (53,7) cada. Quanto aos EA graus 3/4, diarreia 32 (18%), síndrome de mão e pé 8 (12%), fadiga 6 (9%) e hemorragia vítrea 5 (7,4%) apareceram em uma proporção maior que apresentada na monografia do produto. Foram observadas algumas reações de maior gravidade mais em menor proporção de pacientes que não foram inseridos na tabela por possuir uma porcentagem menor que 5%, por exemplo: derrame pleural 2 (2,9%), glaucoma 1 (1,4%) e um evento que não está relatado na monografia do produto dermatite de interface liquenoide focal com alteração da maturação celular, comprovado em biópsia de pele da face interna da coxa. Paciente apresentou lesões cutâneas em mãos e pés, descamativas, dolorosas, além de manter as lesões de mucosa oral extensas e descamativas.

Os mais comuns EA relacionados com o dasatinibe evidenciados no estudo (TABELA 4) foram diarreia e síndrome de mão e pé 15 (55,5 %), fadiga e visão turva 11(40,7%) e dor óssea 10 (37,4 %). Os EA sérios 3/4 graus foram, diarreia 10 (37,4%), visão turva 4 (14,8) , dor óssea 3 (11,1%) e derrame pleural 4 (14,8%).

Os mais comuns EAs relacionados com o nilotinibe foram visão turva 8 (66,6%), edema orbital 6 (50,5%) e síndrome de mão e pé 5 (41,6) (TABELA 4). Quanto aos EAs graus 3/4 visão turva 3 (25,0%), 2 fadiga (16,8%) e edema orbital 1(8,3 %). Foram observadas algumas reações de maior gravidade mais em menor proporção de pacientes: glaucoma 1 (8,3%) e tromboembolismo com amputação da perna 1 (8,3%).

TABELA 4 - EA não hematológicos mais comumente relatados ($\geq 5\%$) relacionados com o TKI no período de setembro de 2015 a setembro de 2016. João Pessoa, Paraíba, 2018.

Não hematológicos	Imatinibe 400mg 1x/dia(n=67)		Dasatinibe 100mg 1x/dia(n= 27)		Nilotinibe 400mg 2x/dia(n=12)	
	Todos os graus, n (%)	Graus 3/4, n(%)	Todos os graus, n (%)	Graus 3/4, n(%)	Todos os graus, n (%)	Graus 3/4, n(%)
Vômitos	41(61,1)	05(7,4)	07(25,9)	0	03(25,0)	0
Dor óssea	38(56,7)	04(6,0)	10(37,4)	03(11,1)	02 (16,6)	0
Edema orbital	36(53,7)	04(6,0)	06(22,2)	01(3,7)	06(50,0)	01(8,3)
Fadiga	36(53,7)	06(9,0)	11(40,7)	01(3,7)	04(33,3)	02(16,6)
Náuseas	34(50,7)	02(3,0)	07(25,9)	0	03(25,0)	0
Diarreia	32(47,7)	12(18,0)	15(55,5)	10(37,4)	02 (16,6)	0
Dor de cabeça	32(47,7)	03(4,5)	07(25,9)	0	02(16,6)	0
Visão turva	30(44,7)	05(7,4)	11(40,7)	04(14,8)	08(66,6)	03(25,0)
Câimbra muscular	29(43,2)	02(3,0)	05(18,5)	01(3,7)	01(8,3)	0
Síndrome de mão e pé	28(41,7)	08(12,0)	15(55,5)	02(7,4)	05(41,6)	0
Dor abdominal	22(32,8)	03(4,5)	04(14,8)	0	01(8,3)	0
Edema nas extremidades	19(28,3)	03(4,5)	08(29,6)	01(3,7)	04(33,3)	0
Mucosite oral	17(25,3)	02(3,0)	04(14,8)	0	01(8,3)	0
Hipopigmentação cutânea	16(23,8)	1(1,5)	03(11,1)	0	04(33,3)	0
Descoloração nas unhas	14(20,8)	0	06(22,2)	0	02(16,6)	0
Prurido	11(16,4)	0	04(14,8)	0	02(16,6)	0
Vertigens	11(16,4)	0	01(3,7)	0	01(8,3)	0
Alopécia	11(16,4)	0	09(33,3)	0	03(25,0)	0
Artralgia	09(13,4)	04(6,0)	02(7,4)	01(3,7)	0	0
Dor no peito/cardiaca	06(8,9)	0	03(11,1)	0	01 (8,3)	0
Perda de peso	05(7,4)	0	01(3,7)	0	01(8,3)	0
Hemorragia Vítrea	06(8,9)	05(7,4)	0	0	0	0
Derrame pleural	0	0	06(22,2)	04(14,1)	0	0

FONTE: O autor, 2019.

Na monografia do produto em questão os EA não hematológicas relatados com mais frequência ($> 10\%$) são cefaleia, dispepsia, edema, aumento de peso, náusea, vômito, câibras musculares, dor musculoesquelética, diarreia, erupção cutânea, fadiga e dor abdominal, o que corrobora com os dados evidenciados na pesquisa em questão (NOVARTIS, 2003; LIMA; ALMEIDA; QUEIROZ, 2010)

Entretanto, verificou-se aumento na frequência de eventos adversos graves em relação à descrição do fabricante do medicamento, que relata nos estudos iniciais, reações de grau leve a moderado, e somente de 2 a 5% dos pacientes descontinuaram permanentemente a terapia em decorrência de uma reação relacionado ao medicamento (NOVARTIS, 2003; LIMA; ALMEIDA; QUEIROZ, 2010).

Foram adicionados pós-comercialização relatos de EA na bula do produto imatinibe, como hemorragia vítrea, afecções da pele e dos tecidos subcutâneos incomuns e síndrome da eritrodisestesia palmar-plantar (síndrome de mão e pé), que também foram evidenciados no estudo realizado pelos autores (NOVARTIS, 2003).

Outro estudo relatou náusea e diarreia, entre os eventos adversos mais comuns relacionados ao uso de imatinibe, tendo ocorrido em 11,7% e 10,7% dos pacientes, respectivamente, colaborando com os resultados encontrados (HUGHES *et al.*, 2014b; NASCIMENTO, 2015).

Através de uma extensa revisão da literatura, estudiosos encontraram cinco casos com erupção cutânea liquenoide, sendo três com alterações da mucosa bucal e um relato de alterações ungueais apresentado em três pacientes que não comprometeu a membrana mucosa. Relatam não ter sido evidenciado caso algum envolvendo a pele, mucosas e unhas no mesmo paciente em publicações anteriores. Ressalta-se que ainda houve um caso de erupção liquenóide durante o tratamento com imatinibe envolvendo a pele, membranas mucosas e unhas que foram depuradas apesar da terapia em curso com imatinibe. Portanto, os autores informaram que a erupção liquenoide cutânea associada ao imatinibe é um evento adverso raro (WAHIDUZZAMAN, 2008) Diante do exposto, e corroborando com os resultados desta revisão da literatura, foi confirmado nesta pesquisa um caso semelhante, confirmando, assim, mais um caso raro.

Eventos adversos relacionadas ao dasatinibe como derrame pleural ocorreu com 35% dos casos, foram difíceis de manejar, conseqüentemente, levaram à descontinuação do tratamento imediato (SUH *et al.*, 2017). Em outra pesquisa, dos 172 pacientes com LMC tratados com dasatinibe, 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) (LATAGLIATA *et al.*, 2013; NASCIMENTO, 2015).

Corroborando com as evidências do presente estudo, de 30 pacientes em uso de dasatinibe, seis apresentaram derrame pleural todos os graus, dentre os quais quatro pacientes com grau 3/4, consequente, descontinuação o tratamento com o dasatinibe.

Existem evidências de estudos com dasatinibe e nilotinibe que desenvolveram alopecia (HANSEN *et al.*, 2013; NASCIMENTO, 2015), demonstrado também nesta pesquisa.

Outro estudo com pacientes tratados com os inibidores de tirosina quinase dentre imatinibe, nilotinibe e dasatinibe, relataram que esses pacientes apresentaram mais depressão, ansiedade e fadiga. Verificou-se que as mudanças na aparência, seja por alterações cutâneas, edema, ou outros fatores, são angustiantes para pacientes que fazem uso de inibidores da tirosina quinase (PHILIPS *et al.*, 2013; NASCIMENTO, 2015), corroborando mais uma vez com a pesquisa em questão.

Em pesquisas que acompanharam 74 pacientes em tratamento com TKI, os principais eventos adversos identificados corroboraram com os resultados desta pesquisa, como: cefaleia, edema orbital, vista turva, edema, aumento de peso, náusea, vômito, câibras musculares, dor músculo esquelética, diarreia, erupção cutânea, fadiga e dor abdominal com o uso de imatinibe, dasatinibe e nilotinibe (SILVA *et al.*, 2016).

Chuah *et al.*, (2014) e Fujisawa *et al.*, (2014) apresentaram estudos que avaliaram a eficácia e segurança de dasatinibe e imatinibe, onde os eventos adversos não hematológicos observados foram a retenção de líquidos em geral, edema superficial, edema da face, edema periférico e edema generalizado. Esses eventos relatados anteriormente, ocorrem com maior frequência em pacientes tratados com dasatinibe (CHUAH *et al.*, 2014; FUJISAWA *et al.*, 2014; NASCIMENTO, 2015). Não sendo evidenciado no estudo em questão, no qual o imatinibe apresentou mais eventos do que o dasatinibe. Irvine e Williams (2013), corroboram com a pesquisa realizada.

Analisando o quantitativo de reações adversas evidenciados nesta pesquisa, ressalta-se a necessidade da participação de uma equipe multiprofissional, que deverá realizar uma consulta centrada no paciente de forma holística, fazendo a diferença, pensando na pessoa e não na doença, em adquirir a confiança do

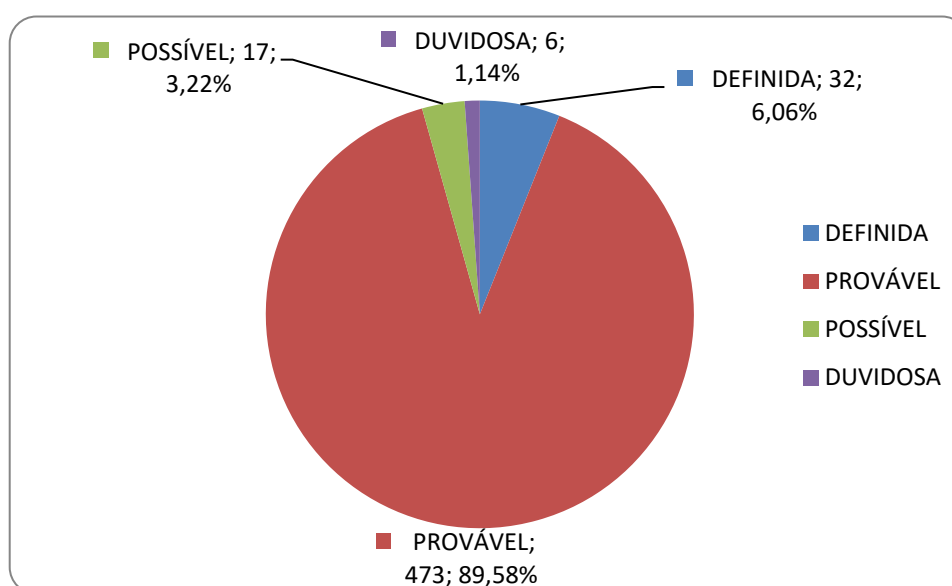
paciente e saber escutar. Assim, os pacientes possam por eles mesmos chegar a melhor solução para seu problema de saúde, que irá contribuir no entendimento do diagnóstico, para melhor adesão ao tratamento e compreensão das reações adversas e os manejos que poderão ser realizados para melhorar a sua qualidade de vida, além de favorecer a aproximação do profissional com o paciente (BERGER, 2011; HAHN *et al.*, 2017).

A preocupação com as EA é pertinente porque estas afetam pacientes, ambulatoriais e hospitalizados, com implicações clínicas negativas, podendo gerar sequelas incapacitantes ou não, dependendo da gravidade nos pacientes e, conseguinte, interferir na qualidade de vida e adesão ao tratamento.

O Algoritmo de Naranjo foi uma ferramenta para estudo da causalidade de 528 eventos adversos (reações adversas – RAMs) para o Imatinibe, 157 para o dasatinibe e 73 para o nilotinibe, perfazendo um total de 758 eventos adversos. Para todas as análises, as questões “A reação reapareceu com a introdução de um placebo?” e “A concentração plasmática está em nível tóxico?” não influenciaram no escore, uma vez que era impossível a introdução de placebo para uma doença de alta gravidade e não havia possibilidade de dosagem plasmática do fármaco.

Existiram 32 reações definidas (6,6%), 473 prováveis (89,58%), 17 possíveis (3,22) e 06 duvidosas (1,14%) para o imatinibe (GRÁFICO 1).

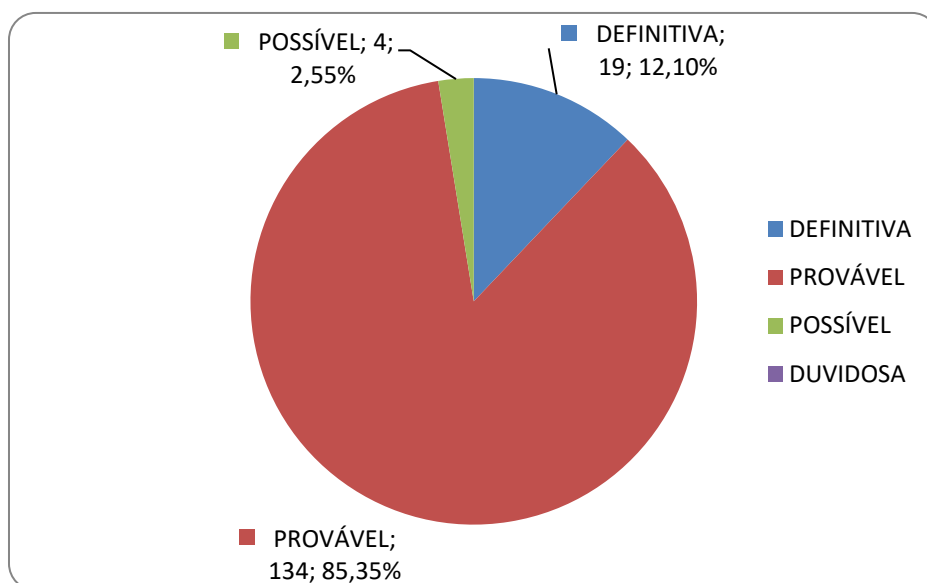
GRÁFICO1:Causalidade das suspeitas de EA - RAM analisadas para imatinibe.



FONTE:Oautor, 2019

Existiram 157 reações para o dasatinibe, das quais 19 reações definidas, 134 prováveis, 04 possíveis e nenhuma duvidosa (GRÁFICO 2).

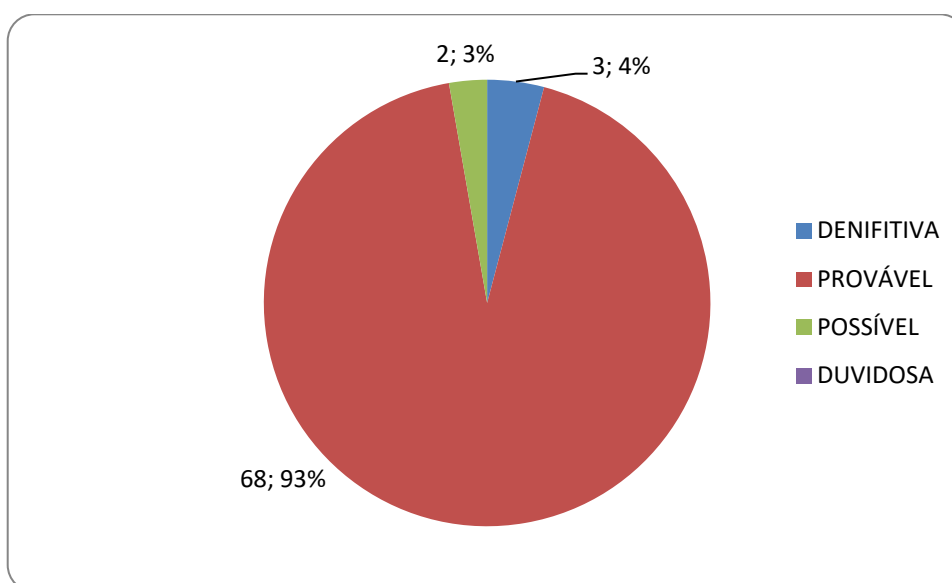
GRÁFICO 2 :Causalidade das suspeitas de EA - RAM analisadas para dasatinibe.



FONTE: O autor, 2019.

Existiram 73 reações para o nilotinibe, das quais 03 reações definidas, 68 prováveis, 02 possíveis e nenhuma duvidosa (GRÁFICO 3).

GRÁFICO 3 :Causalidade das suspeitas de EA - RAM analisadas para nilotinibe.



FONTE: O autor, 2019.

Nesta pesquisa, o algoritmo de Naranjo foi um bom método para estudo da causalidade de 758 reações adversas de uma amostra de 105 participantes com reações definidas (6,6%) e prováveis com 473 (89,5%). Lima e colaboradores apresentaram os resultados com a aplicação do algoritmo de Naranjo para estudo da causalidade em uma amostra de 23 pacientes, no qual obteve cerca de 3% de reações definidas e 40% de reações prováveis para o uso do Imatinibe, um pouco abaixo do que foi encontrado no presente estudo (LIMA; ALMEIDA; QUEIROZ, 2010).

Outro estudo realizado com 608 pacientes oncológicos, utilizando o algoritmo de Naranjo para classificar as reações adversas, obteve os seguintes resultados: definida 11%; provável 33% e possíveis 56% (AGRIZZI et al., 2013). Corroborando para elucidar que alguns dos parâmetros avaliados neste algoritmo são de pequena aplicabilidade prática e raramente disponível. Desta forma, mesmo que este método seja mais específico, a rigidez dos critérios para se categorizar uma relação causal como definida permanece se constituindo em uma de suas limitações práticas. Entretanto, apesar das limitações, o algoritmo de Naranjo é o método mais utilizado mundialmente para definir a causalidade de RAM, sendo, portanto, uma ferramenta útil na comunicação das reações aos órgãos regulatórios e fabricantes dos medicamentos (CAPUCHO, 2012 b).

Uma revisão sistemática foi realizada com objetivo de avaliar estudos sobre ocorrência de eventos adversos a medicamentos em hospitais, a fim de conhecer sua frequência e características, comparando os métodos para identificá-los e as diversas definições. Nesta revisão foram selecionados 29 estudos dos quais 11 estudos não usaram escalas ou algoritmo para avaliar a causalidade, e dos 18 que utilizaram apenas dez aplicaram o algoritmo de Naranjo. Alguns dos artigos não empregaram as categorias propostas (definida, prováveis, possíveis e duvidosas) da mesma maneira, contribuindo para haver discrepâncias entre os estudos. Existe uma evidente necessidade de padronização de conceitos e definições para descrever os eventos adversos causados pelos medicamentos, como também o desenvolvimento de ferramentas de estudos para os mesmos. Abordagens padronizadas permitiriam a comparação de indicadores de diferentes hospitais e melhorariam a compreensão dos profissionais de saúde se sensibilizarem em relação à magnitude do problema (CANO; ROZENFELD 2009).

Diante dos poucos trabalhos publicados são necessários mais estudos de monitoramento de reações adversas com TKI para garantir uma boa adesão do paciente ao tratamento.

5.4. Desenvolvimento de redes neurais artificiais para os eventos adversos do tratamento com TKI

Até o momento, este é o primeiro estudo que visa desenvolver um modelo de redes neurais artificiais para eventos adversos que levam a descontinuação do uso de inibidores de tirosina quinase em pacientes com LMC em um banco de dados de uma população com LMC.

Os dados registrados transversalmente, baseado em dados institucionais, incluindo características clínicas, a fim de aplicar um modelo de aprendizado de máquina para prever o desenvolvimento dos eventos adversos na LMC.

Para isso, um Kohonen-ANN foi treinado usando o ambiente de computação Matlab R2015 da Mathworks e SOM Toolbox 2.0.49 SOM Toolbox (VERSANTO, 2000) é um conjunto de funções Matlab que podem ser usadas para desenvolver e implementar redes neurais SOM, e que contém funções para criação, visualização e análise de mapas auto-organizáveis. Mapas SOM com geometria quadrada 6x9 e 4x6 em tamanho foi criada e treinada para o imatinibe e o dasatinibe, o nilotinibe não foi introduzido devido ao tamanho da amostra ser muito pequena.

Os dados de pacientes tratados com imatinibe e dasatinibe foram avaliados e os resultados estão resumidos na Tabela 5, onde (1) são pacientes que interromperam o tratamento não intencionalmente e (2) são pacientes que não descontinuaram o tratamento. Os acertos para pacientes tratados com imatinibe foram de 84,2% (1) e 92,7% (2). Para os pacientes tratados com dasatinibe, temos 80,0% (1) e 89,5% (2).

TABELA 5. Resumo dos dez conjuntos diferentes de treinamento realizados por meio da coleta de dados de pacientes que usaram imatinibe (A) e dasatinibe (B).

(A)

IMATINIBE			
	Amostra	Acerto	%Acerto
1	19	16	84.2
2	82	76	92.7
Total	101	92	91.1

(B)

DASATINIBE			
	Amostra	Acerto	%Acerto
1	10	8	80.0
2	19	17	89.5
Total	29	25	86.2

LEGENDA: (1) são pacientes que interromperam o tratamento não intencionalmente
(2) são pacientes que não descontinuaram o tratamento

FONTE: O autor, 2019

Os itens selecionados resultaram na construção de um modelo matemático com nível de taxa de acerto muito alto para o imatinibe com pacientes que interromperam o tratamento não intencional 84,2 % e pacientes que não descontinuaram o tratamento 92,7%. Como também para os pacientes tratados com dasatinibe: os acertos com pacientes que interromperam o tratamento não intencional 80,0 % e pacientes que não descontinuaram o tratamento 89,5% (Tabela 5). Com esse resultado o modelo foi validado e, assim, passamos a operar para identificar padrões e relações nos dados disponíveis com segurança. Os dados citados corroboram com os da literatura.

Este estudo avaliou técnicas de aprendizado de máquina não supervisionados para pacientes com LMC em grupos baseados em variáveis específicas da terapia com inibidores de tirosina quinase com intervenção humana mínima. Avaliando, dessa maneira, os pacientes que interromperam o tratamento não intencionalmente e os pacientes que não descontinuaram o tratamento, demonstrando que eventos adversos contribuíram para a descontinuação do tratamento. O objetivo da classificação não supervisionada é evitar o trabalho humano (supervisão), as entradas usadas aqui já são medidas clinicamente e representam parâmetros diretos. Trabalhos anteriores procuram abordar tais questões, como mencionado por

Lynch e colaboradores(2017), onde foram utilizadas aplicações de técnicas de análise não supervisionadas em dados de pacientes com câncer de pulmão demonstrando que foram úteis para o objetivo do artigo, como também já mencionado o de Orjuela-Cañón e colaboradores (2018).

O processamento manual mínimo foi aplicado antes do treinamento do modelo, a fim de garantir que as técnicas de aprendizado não supervisionados fossem expostas a dados que representassem a informação clínica do paciente. Assim, os registros com valores omissos foram mantidos como estão e as classes não foram balanceadas manualmente, o que é considerado um melhor reflexo dos dados clínicos. Trabalhos anteriores procuraram abordar tais questões (GARCÍA-LAENINA *et al.*, 2015; SANTOS *et al.*,2015). Este estudo não tentou obter um resultado estatístico explícito, onde tais considerações teriam impacto, mas em vez disso, procurou avaliar como os métodos não supervisionados poderiam se comportar em dados clínicos reais e desordenados.

Técnicas não supervisionados podem permitir a classificação dos pacientes em grupos de forma automatizada, o que permitiria cuidar de pacientes do mesmo grupo de maneira menos subjetiva. Isso tem limitações, no entanto, enquanto os modelos de computador são decisivos, sua produção pode não fazer sentido imediato e pode não ter a empatia ou flexibilidade que um clínico pode oferecer. Ainda assim, essas análises continuam sendo uma ferramenta potencial que pode reduzir a complexidade.

De acordo com a metodologia aplicada após a fase de treinamento, o mapa de Kohonen, utilizando 213 descritores para pacientes em tratamento com imatinibe, e 202 descritores para pacientes em tratamento com dasatinibe. Neste último caso, alguns descritores foram constantes no momento da avaliação e foram excluídos (FIGURA 10).

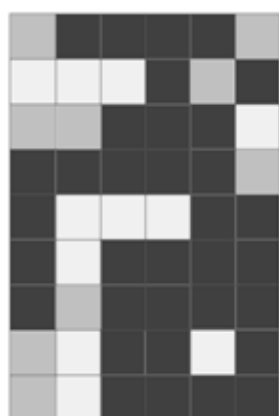
A partir das imagens mostradas na figura 10, cada quadrado representa um neurônio e em cada neurônio pode existir mais de um paciente. Ficando os pacientes mais parecidos, na vizinhança, mais próximos daquele resultado. São dados não lineares, não supervisionados com análise de similaridade, ajustando com os pesos os pacientes que ficaram mais próximos.

Pode ser observado, na figura 10, no qual a cor cinza representa neurônios com o maior número de pacientes que descontinuaram o tratamento

involuntariamente, enquanto a cor preta representa neurônios com o maior número de pacientes que não interromperam o tratamento.

FIGURA 10 - Mapa de Kohonen obtido após a fase de treinamento para pacientes em tratamento com imatinibe e dasatinibe.

Imatinibe



Dasatinibe



Legenda:

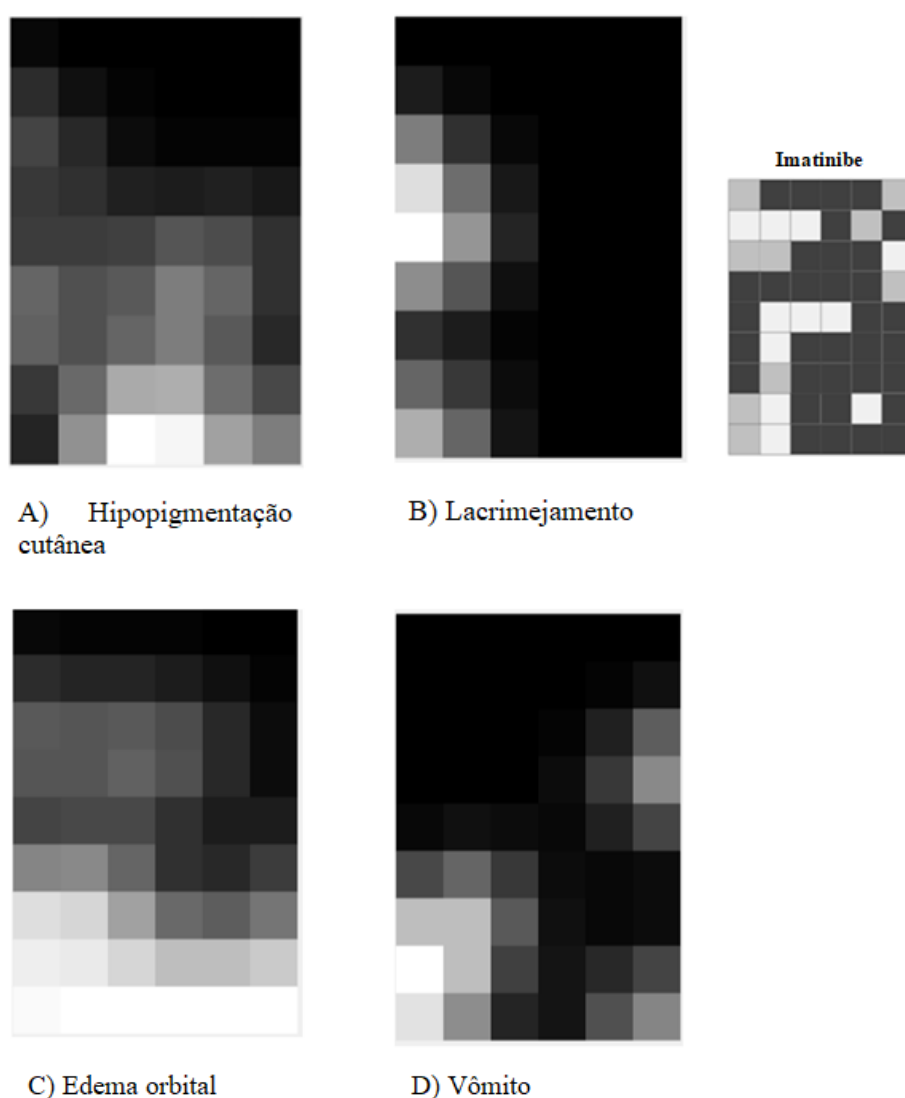
Cor	Representação
	Neurônio não foi preenchido, sem paciente.
	Neurônios com o maior número de pacientes que descontinuaram o tratamento involuntariamente.
	Neurônios com o maior número de pacientes que não interromperam o tratamento.

FONTE: O autor, 2019.

De acordo com o tratamento podemos visualizar que os pacientes que não interromperam o tratamento com imatinibe apresentaram maior agrupamento dentro da matriz, evidenciado com os quadrados de cor preta. Em contratempo, nos pacientes que fizeram uso do dasatinibe, pode-se observar dois agrupamentos através da matriz tanto para pacientes que descontinuaram o tratamento involuntariamente cor cinza quanto para aqueles que não interromperam o tratamento cor preta.

A maneira de interpretar o mapa do SOM é pensar que os pesos da fase de treinamento de toda a vizinhança são movidos na mesma direção, de modo que itens semelhantes tendem a excitar os neurônios adjacentes. Portanto, o SOM forma um mapa semântico onde amostras semelhantes são mapeadas juntas e separadas. Como os quadrados cinzas claro alguns neurônios tem afinidades com sua vizinhança para descontinuação ou não.

FIGURA 11 - Contribuições de cada efeito adverso para o mapa SOM gerado para os efeitos do imatinibe que contribuíram para a ruptura não intencional.



LEGENDA:

Cor	Representação
	Neurônio não foi preenchido, sem paciente.
	Neurônios com o maior número de pacientes que apresentaram Eventos adversos: A) Hipopigmentação; B) Lacrimejamento; C) Edema orbital; D) Vômito
	Neurônios com o maior número de pacientes que não apresentaram eventos adversos: A) Hipopigmentação; B) Lacrimejamento; C) Edema orbital; D) Vômito

FONTE: O autor, 2019.

Contribuições de cada efeito adverso para o SOM gerado para os efeitos do imatinibe e dasatinibe que contribuíram para a ruptura não intencional foram demonstrados.

O SOM (Figura 11A) mostra imagens de contribuição do evento adverso da hipopigmentação cutânea ocasionada nos pacientes em uso do imatinibe, na região norte superior e a direita do mapa quadrados pretos bem evidentes, demonstrando um grande agrupamento de pacientes que não descontinuaram o tratamento. Já em contra partida, na região sul para sudeste na parte inferior e meio do mapa podemos observar em menor agrupamento que descontinuaram.

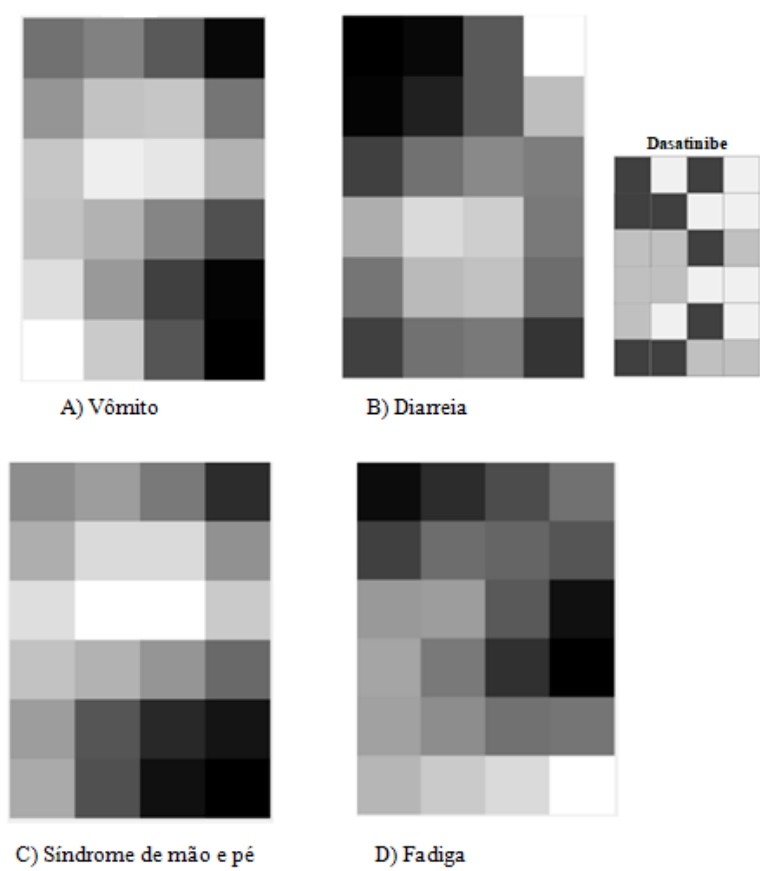
No evento adverso lacrimejamento (Figura 11B) a imagem mostrada evidencia possível não descontinuação de pacientes na região norte e sul, superior e inferior do centro para a direita e um agrupamento menor, menos representativo, no lado esquerdo que descontinuaram.

Em relação ao edema orbital (Figura 11C), o mapa SOM mostra uma clara separação entre os pacientes que descontinuação não intencionalmente e os que não descontinuaram na parte superior norte em detrimento a inferior sul.

No evento adverso vômitos (Figura 11D), os quadrados escuros estão bem evidentes na região norte e oeste e parte sudeste evidenciando que o vômito não contribui para não descontinuação e um pequeno agrupamento em branco para descontinuação não intencional.

SOM (Figura 12A) mostra regiões distintas de quadrados claros e escuros nos eventos adversos relacionados aos pacientes em uso de dasatinibe que levaram a descontinuação não intencional e a não descontinuação, respectivamente. No vômito os quadrados brancos e cinza claro na região norte e sul, superior e inferior evidenciando descontinuação não intencional e uma pequena faixa à direita e mais inferior não descontinuaram.

FIGURA 12 - Contribuições de cada evento adverso para o mapa SOM gerado para os efeitos do dasatinibe que contribuíram para a interrupção não intencional.



LEGENDA:

Cor	Representação
	Neurônio não foi preenchido, sem paciente.
	Neurônios com o maior número de pacientes que apresentaram eventos adversos: A) Vômito; B) Diarreia; C) Síndrome de mão e pé; D) Fadiga
	Neurônios com o maior número de pacientes que não apresentaram eventos adversos: A) Vômito; B) Diarreia; C) Síndrome de mão e pé; D) Fadiga

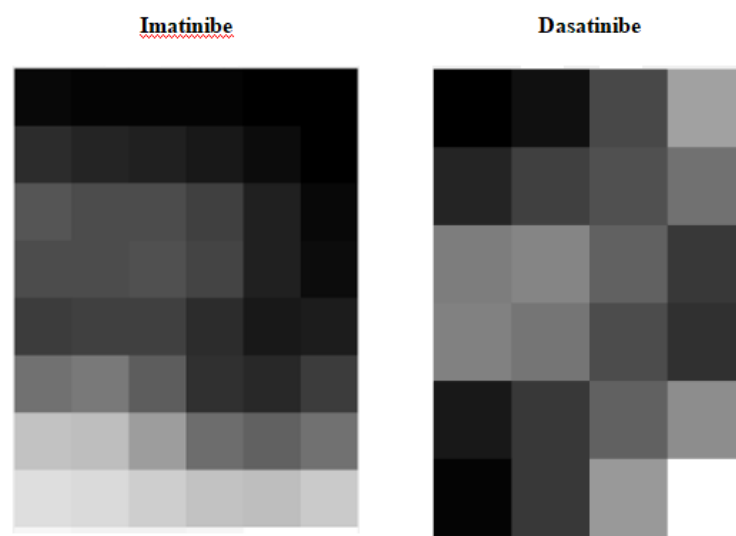
Fonte: O autor, 2019.

Na figura 12B, paciente com evento adverso diarreia em uso de dasatinibe, apresenta um pequeno agrupamento de quadrados escuros na região norte a direita demonstrando pacientes que não descontinuaram, os quadrados cinza-claros e brancos conduzindo para a descontinuação não intencional.

Quanto à síndrome de mão e pé na figura 12C, na região superior e meio, evidencia-se agrupamentos que descontinuaram e na parte inferior à direita que não descontinuaram, com o uso do dasatinibe.

A fadiga na figura 12D, as imagens ficam bem evidentes na separação de dois agrupamentos escuro para cinza claro superior mais a direita e cinza claro para branco inferior a esquerda.

FIGURA 13 - Contribuições de cada efeito adverso para o SOM gerado pelos efeitos do imatinibe e dasatinibe que contribuem para a ruptura não intencional no edema orbital.



Fonte: Autor, 2019.

LEGENDA:

Cor	Representação
	Neurônio não foi preenchido, sem paciente.
	Neurônios com o maior número de pacientes que apresentaram eventos adversos: edema orbital



Neurônios com o maior número de pacientes
que não apresentaram eventos adversos:
edema orbital

Fonte: Autor, 2019.

Na figura 13 o edema orbital com imatinibe é evidente a não descontinuidade na parte superior da metade superior e inferior do norte, com um pequeno agrupamento na parte inferior que eles descontinuaram. Quanto ao dasatinibe, podemos mostrar três grupos de regiões escuras e duas cinzas claras para a descontinuação não intencional branca.

Um revisão realizada por Irvine e colaboradores (2013), discutiu o impacto potencial de características relacionadas ao tratamento, ao paciente e à doença no surgimento de eventos adversos durante a terapia com TKI. Houve uma relação relevante entre os dados encontrados na literatura e os descrito neste trabalho. Os EA não hematológicos mais comumente associado ao imatinibe é a retenção de líquidos, grau 1 ou 2 em gravidade. No estudo IRIS, 56% dos pacientes que receberam imatinibe apresentaram edema superficial. No estudo ENEST, edema periférico, edema palpebral e edema periorbital foram mais comuns com imatinibe (12-14%) do que nilotinibe (menos de 1-5%) (IRVINE *et al.*, 2013). No estudo de DASISION, a retenção de líquidos foi relatada em 42% dos pacientes que receberam imatinibe versus 19% dos pacientes que receberam dasatinibe (IRVINE *et al.*, 2013). No estudo *Rationale and Insight for High-Dose Therapy* (RIGHT), o edema superficial ocorreu em 56% dos pacientes. No estudo TKI Optimization and Selectivity (TOPS), que comparou dose padrão com alta dose de imatinibe, grau 3 e 4, foi verificado que os EAs dobraram, e as suspensões de imatinibe foram mais frequentes no que no grupo dos pacientes que utilizavam a dose padrão (IRVINE *et al.*, 2013).

Alves e colaboradores (2016), avaliaram e compararam a aderência e ou a descontinuação do imatinibe em diferentes estudos da literatura. As taxas de aderências e descontinuação foram diversas, variando de 19,0 a 97,0% e de 1,8 e 41,0%, respectivamente. Foi evidenciado uma falta de estudos dos preditores de aderência e/ou descontinuação do imatinibe. Demonstrando, que os profissionais de saúde também devem ser capazes de identificar preditores de adesão fraca ao

imatinibe, o que melhor adesão,consequentemente, leve a melhores resultados clínicos.

A literatura mostra que os eventos adversos estão significativamente relacionados com a qualidade de vida do paciente interferindo na vida diária e no trabalho, prejudicando a adesão à terapia com inibidores de tirosina quinase, (JIANG, 2016). Os hematologistas precisam estar cientes disso para melhorar a qualidade do atendimento e a qualidade de vida desses pacientes e, em última análise, os resultados da terapia (JIANG, 2018) . Outros relatam o impacto da terapia com TKI na vida diária e no trabalho em cerca de 40% negativamente de acordo com variáveis associadas aos desfechos relatados pelos pacientes com LMC. Desta forma, relatam a importância de identificar variáveis associadas aos resultados pelo paciente na prática clínica que podem influenciar o manejo da doença, identificar pessoas com maior risco de não adesão e melhorar a qualidade de atenção à saúde (JIANG *et al.*,2017).

Segundo Suh e colaboradores (2017), analisando os eventos adversos em 201 pacientes com LMC em fase crônica tratados com TKIs, no contexto da prática clínica, o uso de inibidores foi mais frequentemente interrompido do que o recomendado pelas diretrizes associadas a eventos menos graves, que colabora com os resultados encontrados nesse trabalho.

Foi evidenciado que, da mesma maneira em que a descontinuação de eventos adversos graves é considerada imediata, ao se tratar de eventos adversos não vistos como graves podem da mesma forma levar a descontinuação do uso do medicamento, como já verificado em vários artigos. Logo, tal situação que muitas vezes passa despercebida pela equipe multiprofissional, pode com a utilização das redes neurais serem vistas com maior clareza e precisão (ALVES *et al.*, 2016; SUH *et al.*, 2017). Dessa forma, é visto a necessidade do aumento de subsídios no tratamento do indivíduo, além de melhor orientação para as decisões clínicas.

5.5 Avaliação da Qualidade de Vida dos Pacientes Tratadas com TKI

A tabela 6 apresenta e faz uma comparação das médias entre os domínios de qualidade de vida. Os resultados mostram que as maiores médias foram as dos domínios psicológico e social, com diferenças estatisticamente significativas dos domínios físico e ambiental. O domínio físico foi o que apresentou a pior média, com diferença estatisticamente significativa de todos os outros domínios.

Tabela 6 - Comparações entre as médias de dos domínios de qualidade de vida

	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
QV física	56,33 ^a	17,83	10,71	89,29
QV psicológico	69,57 ^b	15,1	29,17	100
QV social	69,73 ^b	16,51	16,67	100
QV ambiental	61,47 ^c	12,74	31,25	93,75
QV geral	69,3	16,72	12,5	100

- [Wilks Lambda (F) = 23,48; $p \leq 0,01$]

- Obs. Letras diferentes entre as médias indicam diferenças estatisticamente significativas ($p \leq 0,05$). Anova.

LEGENDA: QV Qualidade de Vida

FONTE: Oautor, 2019.

A tabela 7 mostra as comparações de médias dos domínios de qualidade de vida com dados demográficos e hábitos de vida. Os resultados não mostraram resultados estatisticamente significativos. Em relação ao gênero, as mulheres e as pessoas que relataram fumar apresentaram menores médias para os quatro domínios de QV. As pessoas que relataram beber álcool apresentaram menor nos domínios físico, psicológico e social.

Tabela 7 - Comparação dos domínios de qualidade de vida entre dados demográficos e hábitos de vida.

	QV Física	QV Psicológico	QV Social	QV Ambiental	QV Geral
Gênero					
Feminino	53,57	66,67	66,66	56,25	75
Masculino	62,5	75	75	64,06	75
p-valor	0,19	0,11	0,48	0,15	0,81

Raça					
Branca	60,71	70,83	66,67	56,25	75
Negra	60,71	79,17	75	59,37	75
Parda	58,93	70,83	75	62,5	75
p-valor	0,91	0,68	0,52	0,81	0,87
Fuma					
Sim	46,42	66,67	66,67	53,12	62,5
Não	57,14	75	75	62,5	75
Já fumou	66,07	70,83	75	56,25	62,5
p-valor	0,19	0,45	0,56	0,23	0,08
Uso de álcool					
Sim	55,36	68,75	70,83	60,94	62,5
Não	60,71	75	75	59,37	75
Já fez	58,93	68,75	75	53,12	62,5
p-valor	0,46	0,72	0,72	0,23	0,1

Teste t de Student

LEGENDA: QV Qualidade de Vida

FONTE: Oautor, 2019.

A tabela 8 apresenta as correlações de dados demográficos e dos domínios de qualidade de vida. Os resultados mostraram que apenas a escolaridade se correlacionou positivamente e com significância estatística com a QV ambiental. Entre os domínios, todos apresentaram correlações positivas e estatisticamente significativas.

Tabela 8 - Correlações entre qualidade de vida e dados sócio demográficos

**** $p \leq 0,01$.**

	QV física	QV psicológico	QV social	QV ambiental	QV geral
Idade ao diagnóstico	-0,06	-0,04	-0,01	0,05	-0,051
Distância entre moradia e ambulatório	0,16	-0,03	0,1	0,12	-0,12
Escolaridade	0,06	0,04	0,19	0,30**	0,02
QV física		0,49**	0,40**	0,56**	0,31**
QV psicológico			0,56**	0,47**	0,41**
QV social				0,63**	0,48**
QV ambiental					0,36**

Correlação de Perrson

LEGENDA: QV Qualidade de Vida

FONTE: Oautor, 2019.

A última tabela (tabela 9) faz uma regressão linear, com os quatro domínios de QV como variáveis independentes e a QV geral como dependente. Os resultados mostraram que apenas os domínios psicológico e social permaneceram no modelo final, explicando 37% da variabilidade total da QV geral [$F(78) = 23,70$; $p \leq 0,01$; $R^2 = 0,37$]. O domínio psicológico apresentou, ligeiramente, maior efeito na QV geral se comparado ao domínio social.

Tabela 9 - Regressão linear dos domínios de qualidade de vida em QV geral.
[$F(78) = 23,70$; $p \leq 0,01$; $R^2 = 0,37$]

	Coeficientes não padronizados		Coeficientes padronizados	t	Sig.	Intervalo de confiança de 95% do Beta	
	B	Erro padrão	Beta			Limite inferior	Limite superior
QV psicológico	0,4	0,13	0,36	3,12	0,01	0,14	0,65
QV social	0,33	0,12	0,33	2,87	0,01	0,1	0,56

Regressão linear

LEGENDA: QV Qualidade de Vida

FONTE: O autor, 2019.

Os resultados apresentados com a aplicação do Questionário de Avaliação de Qualidade de Vida, WHOQOL-bref, destacaram o domínio físico como o mais alterado, o qual, de acordo com o instrumento, apresenta relação como: dor e desconforto, energia e fadiga, sono e repouso, mobilidade, atividade da vida cotidiana, dependência de medicamentos e tratamento e capacidade para o trabalho.

Dentro dos parâmetros mais significativos, frente às análises realizadas com pacientes com câncer submetidos ao tratamento quimioterápico, o processo terapêutico remete a uma variedade de reações adversas que causam desconforto. A dor está entre os mais presentes efeitos adversos da quimioterapia, a qual apresenta um forte impacto na QV (USUKI *et al.*, 2012; IRVINE; WILLIAMS, 2013; SILVA *et al.*, 2016).

O domínio físico, analisado durante o estudo, pode ser afetado pela limitação do próprio diagnóstico, efeitos adversos com o uso dos *inibidores de tirosina-quinase* e algumas comorbidades apresentadas, como diabetes, doenças cardiopatas e gastrointestinal. Estes fatores levam a fadiga pelo tempo prolongado de tratamento,

utilização de medicamentos tóxicos ao organismo, além de que algumas vezes, gerem restrições e/ou afastamento do trabalho. Em relação aos resultados do domínio físico, destaca-se que a fadiga (60%) foi um dos sintomas que mais alterou a QV do paciente nesse estudo, corroborando com outra pesquisa de pacientes com câncer hematológico, realizado por Andrade e colaboradores (2013), onde a fadiga apresentou média alta (65,57%) .

Um estudo realizado no ambulatório da Associação de Combate ao Câncer no Brasil Central (VENA *et al.*, 2004) observou que a fadiga relacionada a neoplasias é um problema clínico com uma abordagem complexa, multifatorial e multidimensional, uma vez que ocorrem dificuldades na determinação de um método padrão para mensurar a fadiga relacionada a doença neoplásica, tornando complicado determinar a forma de comparar os resultados dos achados das pesquisas.

A avaliação da qualidade de vida tem sido considerada importante quando se avalia os resultados de tratamento antineoplásico. A medida da mesma tem mostrado verdadeiro impacto dessa terapêutica não só na sensação de bem estar físico, mas também no estado emocional dos pacientes. Outro domínio afetado neste estudo foi o psicológico, que é composto pelas seguintes questões: sentimentos positivos e negativos, memória e concentração, imagem corporal, aparência e crenças. Esse domínio pode ser afetado pelo próprio diagnóstico assim como pela utilização de quimioterápicos no tratamento (ANDRADE *et al.*, 2013).

Ainda em relação às preocupações vistas pela amostra estudada, foram evidenciados alguns problemas de autoimagem que possivelmente estiveram relacionados ao evento alopecia e também perda de peso. Os fatores interligados a autoimagem são relevantes na avaliação da qualidade de vida e também foi visto no estudo de Terra e colaboradores (2013) com pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia. A alteração da imagem corporal faz com que os pacientes adquiram sentimentos negativos em relação à sua aparência e muitas vezes acabam se isolando do convívio social, o que acarreta alterações na sua rotina e hábitos de vida devido, principalmente, a diminuição da autoestima. Estes fatos vistos no nosso estudo também estiveram presentes no trabalho de Chaves (2010) com pacientes em uso de quimioterapia ambulatorial.

As neoplasias hematológicas com seus tratamentos geram muitas mudanças na aparência e organismo do indivíduo, levando a depressão nos mais vulneráveis, o que foi associado a uma menor qualidade de vida (YU *et al.*, 2017). Os resultados apresentados em nosso estudo endossam também tal relação, visto que a preocupação com a imagem causa ansiedade e estresse afetando o domínio psicológico.

Acredita-se que devido à escassez de dados prospectivos, mais pesquisas devem ocorrer para avaliar o valor prognóstico da quimioterapia antineoplásica na qualidade de vida de pacientes onco-hematológicos, em especial aqueles que apresentam estado crônico longo como os portadores de LMC, que requer persistência durante o tratamento.

6. CONCLUSÃO

Até o momento, este é o primeiro estudo que visa desenvolver um modelo de redes neurais artificiais para eventos adversos que levam a descontinuação do uso de inibidores de tirosina quinase em pacientes com LMC em um banco de dados de uma população com LMC.

A colaboração de decisões clínicas justifica o uso de sistemas de informação como redes neurais artificiais para obter melhores decisões. Aplicamos os SOMs para criar um modelo preditivo para EAs relacionados aos inibidores de TKIs na LMC. Os modelos foram capazes de identificar os pacientes em risco de interromper os tratamentos, correlacionando-os com as contribuições dos EA de forma mais clara para evidenciar os resultados com segurança. Os modelos SOMs serão atualizados usando novos dados para melhorar a robustez na previsão da descontinuidade do tratamento devido à EA e identificar os principais fatores para o insucesso do tratamento. A farmacovigilância é fundamental para entender que o risco não é apenas com medicamentos inovadores, mas, especialmente em oncologia, tem impacto imediatos e de longo prazo nos pacientes.

Sugere-se 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 a LMC 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.

Para monitorar o tratamento de pacientes com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) com inibidores da tirosina quinase (TKI) por meio da qualificação de transcritos BCR-ABL1 como ferramentas, este estudo utilizou técnicas de inteligência computacional (redes neurais artificiais) para subsidiar estimativas prognósticas e terapêuticas. A base de dados foi obtida de 105 pacientes considerados elegíveis para a pesquisa, e um total de 694 variáveis foram avaliadas. Das técnicas de aprendizado de máquina não supervisionadas para pacientes com LMC em grupos baseados em variáveis específicas, pode-se observar eventos adversos não considerados graves em pacientes tratados com Imatinibe e

Dasatinibe e causas prováveis responsáveis pela ruptura não intencional do tratamento: hipopigmentação cutânea, edema orbital, lacrimejamento, vômito, diarreia, fadiga e síndrome de mão e pé.

Ainda pode-se concluir que os baixos escores do domínio físico tem ocasionado alterações na qualidade de vida dos pacientes com leucemia mieloide crônica, devido à limitação da própria doença e aos efeitos do tratamento da mesma. É necessário prestar assistência de qualidade a essa categoria de pacientes. Para tanto é relevante uma equipe multiprofissional de saúde que apresente conhecimento fisiológico da doença, dos tipos de tratamento e do impacto que estes acarretam na vida dos indivíduos com a doença e dos seus familiares de forma a detectar, intervir e avaliar os sinais e sintomas da doença e as reações adversas dos medicamentos utilizados no tratamento, visando a uma melhor qualidade de vida relacionada à saúde dos mesmos.

A literatura mostra que os eventos adversos (EAs) estão significativamente relacionados à qualidade de vida do paciente, interferindo na vida diária dos mesmos e afetando negativamente a adesão à terapia como demonstrado neste estudo. Assim, existe a necessidade de atualizar os modelos do SOM usando novos dados para melhorar a robustez na previsão da descontinuação do tratamento devido a eventos adversos e para identificar os principais fatores para a falha do tratamento.

REFERÊNCIAS

- ABRALE, Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. LMC: ontem, hoje e amanhã. **Revista Abrale On-line**. 2017. Disponível em: <<https://abrale.org.br/revista-online/lmc-ontem-hoje-e-amanha/>>. Acesso em: 8 mai. 2019.
- AGRIZZI, L.A.; PEREIRA, L.C.; FIGUEIRA, P.H.M. Metodologia de Busca Ativa para Detecção de Reações Adversas a Medicamentos em Pacientes Oncológicos. **Revista Brasileira Farmácia Hospitalar Serviço de Saúde**, São Paulo, v.4 n.16, 2013.
- ALBUQUERQUE, P.M.S. de. **Guia para notificação de eventos adversos em um hospital oncológico**. João Pessoa, 2009.
- ALMEIDA, C.B.; SOUZA, E.F.; OLIVEIRA, G.G. Utilização dos inibidores da tirosina quinase no tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC). **Scientific Eletronic Archives**, 2016. Disponível em: <<http://www.seasinop.com.br/revista/index.php?journal=SEA&page=article&op=view&path%5B%5D=310&path%5B%5D=pdf>>. Acesso em: 8 mai. 2019.
- ALVES, A.R.; LIMA, W.G.; NAGAI, M.M. et al. Adherence and/or discontinuation of imatinib mesylate in patients with chronic myeloid leukemia. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 52, n.4, oct./dec. 2016.
- ANDRADE, V. et al. Qualidade de vida de pacientes com câncer hematológico em tratamento quimioterápico. **Revista Escola Enfermagem USP**, v.47, n.2, p.355-361, 2013.
- ARRAIS, P.S.D. O uso irracional de medicamentos e a farmacovigilância no Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.18, n. 5, p.89:14-23, oct., 2002.
- AU, W.Y.; CAGUIOA, P.B.; CHUAH, C. et al. Chronic myeloid leukemia in Asia. **Int J Hematol**, n. 89, p. 664–672, 2009.
- BACCARANI, M.; ROSTI, G.; VIVO, A. et al. A randomized study of interferon alpha versus interferon alpha and low dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. **Blood**, v.99, n. 5, p. 1527-1535, 2005.
- BACCARANI, M.; PILERI, S.; STEEGMANN, M. et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Clinical practice guidelines. Annals of Oncology**, v. 23, (Sup 7), oct., 2012.
- BACCARANI, M.; DEINIGER, M.W.; ROSTI, G. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. **Blood**, v. 122, n.6, p.872-884, 2013.
- BASEL, S. **Nilotinibe (niotinib) Basic Prescribing Information**. Novartis, 2006.

BENEDIT, I.; SANABANI, S.S.; CONCHON, M., et al. Evaluation of Long-Term Outcome, Cytogenetic and Molecular Responses with Imatinib Mesylate in Early and Late Chronic – Phase Chronic Myeloid in Early and Late Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: a report from a Single Institute. **Acta Haematol**, v.128, n.10, p. 223-232, 2012.

BERGER, B. **Habilidades de comunicação para farmacêuticos**: construindo relacionamentos, otimizando o cuidado aos pacientes. Tradução Divaldo Pereira de Lyra Júnior et al. São Paulo: Pharmabooks editora, 2011, p. 288.

BISEN, A.; CLAXTON, D. Tyrosine Kinase targeted treatment of chronic myelogenous leukemia and other myeloproliferative neoplasms, Impacto f Genetic Targets on Cancer Therapy. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 779, p.179-196, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997**. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 5p, 1997. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html>. Acesso em: 8 mai. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Estimativa 2006**: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro INCA 2005, 94p. Disponível em: <www.inca.gov.br/estimativa/2006/versaofinal.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Ensaio Clínicos**: Princípios e Práticas. OLIVEIRA, G. G. e colaboradores. 1.ed. 2006, p. 328.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Farmacovigilância. Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Vigilância Sanitária. **Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registros de Medicamentos/ Agência Nacional de Vigilância**, Gerência de Farmacovigilância, Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Vigilância Sanitária-Brasília:Ministério da Saúde, 2010. 156 p. 2 (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT)** no Brasil 2011-2022/Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. - Brasília: Ministério da Saúde, 2011a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria 649 de 11/11/2008**. DOU nº 221 de 13 de novembro de 2008, Seção 1 página 34. Secretária de Atenção à Saúde, Departamento de Regulação, Avaliação e Controle / Coordenação Geral de Sistemas de Informação. Manual de Bases Técnicas da Oncologia-SAI/SUS Sistema de Informações Ambulatoriais, 2011b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Resolução N°466/12** versão 2012a. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/23_out_versao_final_196_encep2012.pdf>. Acesso em: 2 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Rede Sentinela**, 2012b. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/servicosade/hsentinela/apresentacao.htm>>. Acesso em: 20 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Portaria 1.219**, de 04 de novembro de 2013. 2013a. Aprova Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1219_04_11_2013.html>. Acesso em: 20 jan. 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/conceito_glossario.htm>. Acesso em: 28 jan. 2013b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>>. Acesso em: 10 jan. 2013c.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC N° 36**, de 25 de julho de 2013d (Publicada em DOU nº 143, de 26 de julho de 2013). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2871504/RDC_36_2013_COMP.pdf/36d809a4-e5ed-4835-a375-3b3e93d74d5e>. Acesso em: 10 jan. 2013d.

BRISTOL. **Spraycel (dasatinibe)**, 2013. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10590882013&pIdAnexo=1904470>. Acesso em: 10 jan. 2013.

BURIN, M.M.; VANELLI, T.; PEREIRA, M.P. et al. Impacto Econômico da Descontinuação do Imatinibe. **Congresso Brasileiro de Hematologia e Terapia Celular**. HEMO, 2015.

BOECHAT, N.; BASTOS, M. M.; DUARTE, S. L. et al. Mesilato de Imatinibe: Uma Otimização em sua Síntese. **Revista Virtual de Química**, n. 5, p. 222, 2013.

BONASSA, E.M.A.; GATO, M.I.R. **Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos**. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 2012.

BORTOLHEIRO, T.C.; CHIATTONE, C.S. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30(Supl. 1), p. 3-7, 2018.

CAMPOS, M.G.V.C.; ARANTES, A. M.; OLIVEIRA, J.S.R.O. et al. Chronic myeloid leukemia: A disease of youth in Brazil. **Leukemia Research**, v. 34, p. 542-544, 2010.

CANO, F.G.; ROZENFELD, S. Adverse drug in hospitals: a systematic review. **Caderno de Saúde Pública**, v. 25, (Supl. 3), Rio de Janeiro, 2009.

CAPUCHO, H.C. et al. **Farmacovigilância**. São Caetano do Sul: Yends Editora, 2012a.

CAPUCHO, H. C. **Sistemas manuscritos e informatizados de verificação voluntária de incidentes em saúde como base para a cultura de segurança do paciente**. (Doutorado-Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental Doutorado em Ciências). Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2012b.

CECCARELLI, F.; SCIANDRONE, M.; PERRICONE, C. et al. Perception of chronic damage in the systemic lupus erythematosus using models of mechanical learning. **PLOS-ONE**, Published March 22,2017.

CHAUFFAILLE, M.L. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. **Revista brasileira de hematologiae hemoterapia**. [online],v.32 , n.4,p.38-311516-6, 2010. ISSN, 2010.

CHAUFFAILLE, M.L. Análise citogenética e FISH no monitoramento da LMC em tratamento com inibidores da tirosino quinase. **Revista brasileira de hematologiae hemoterapia**, v.30, (Supl. 1), p. 13-19, 2008.

CHAVES, P.L. **Avaliação da qualidade de vida do paciente com câncer colorretal em quimioterapia ambulatorial**. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Enfermagem)- Escola de Enfermagem Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.

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

CORTES, J. E.; JONES, D.; BRIEN, S.O. et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. **J Clin Onc.**, v. 28, n. 3, p.398-404, 2010.

CORTES, J. Natural history and staing of cronic myelogenous leukemia. **Hematol OncolClin North**, v. 3,n.18, p. 568-584, 2004a.

CORTES J.; O'BRIEN S.; QUINTAS, A.et al. Erythropoientin is effective in improving the anemia induced by imatinib mesylate therapy in pacients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. **Cancer**, n.100, p. 2396-2402, 2004b.

CORREIA, M.V., SCOTTI, M.T., FERREIRA, M.J.P. et al. Self - Organizing Maps as a New Tool for Classification Plants at Lower Hierarchical Levels. **NPC Natral Product Communications**, v. 3, n.10, p. 1723-1730, 2008.

DATASUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil. **Definições de causas de mortes.** Disponível em: <<http://www2.aids.gov.br/cgi/tabcgi.exe?caumul/caumul.def>>. Acesso em: 24 set. 2015.

DELAMAIN, M.T.; CONCHON, M. Os inibidores de tirosina quinase de segunda geração. **Rev. bras. hematol. Hemoter**, v. 30, n. 1, p. 37-40, 2008.

DOBBIN, J. A.; GADELHA, M.I.P. Mesilato de Imatinibe para tratamento da Leucemia Mieloide Crônica. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.48, n. 3, p. 429-438, 2002.

DRUKER, B. J.; TALPAZ, M.; RESTA, D. J. et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med.**, v. 344, n. 14, p.1031-7, 2001.

EDWARDS, I.R.; BIRIELL, C. Harmonisation in pharmacovigilance.1994. **Drug Saf**, v.10, n. 2, p. 93-102, 1994.

FARDEL, S.; TALPAZ, M.; ESTROV, Z.; et al. Chronic Myelogenous Leukemia: biology and therapy. **Anais of Internal Medicine**, v.131, n. 3, p. 207-219, 1999.

FERLAY, J.; ERVIK, M.; LAM, F. et al. **Observatório Global do Câncer: Câncer Hoje: Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer.** Lyon, França 2018. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today>>. Acesso em: 14 abr. 2019.

FERNANDES, M.B.; SCOTTI, M.T.; FERREIRA, M.J.P. et al. Use of self-organizing maps and molecular descriptors to predict the cytotoxic activity of sesquiterpene lactones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.43, p. 2197-2205, 2008.

FERREIRA, F.G.; POLLI, M.C.; OSHIMA-FRANCO, Y. et al. Fármacos: Do Desenvolvimento à Retirada do Mercado. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 6, n. 1, p. 14-24, 2009.

FINOTTI, C.M.D.C. **Projeto Hospitais Sentinela.** 2011. Disponível em: <<http://www.portaleducacao.com.br/farmácia/artigos/99.59/projetohospitaissentinela>>. Acesso em: 20 jan. 2012.

FLECK, M.P.A.; 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**, v. 34, n. 2, 2000.

FRAZER, R.; IRVINE, A.E.; McMULLIN, M.F. Chronic myeloid Leukaemia in the 21st Century. **Ulster Medical Journal**, v. 76, n.1, p.8-17, February, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1940291/>>. Acesso em: 20 jan. 2012.

FUJISAWA, S.; NAKAMAE, H.; OQURA, M. 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**, v. 99, n. 2, p. 141-153, 2014.

GARCÍA-LAENINA, P.J.; ABREU, P.; ABREU, M.H.; AFONSO, N. Missing data imputation on the 5-year survival prediction of breast cancer patients with known discrete values. **Computers in Biology and Medicine**, n.59, p. 125-33, 2015.

GHATNEKAR, O. A.; FRIDA, H. J.; MATTHEW, T. Cost-effectiveness of dasatinib versus high-dose imatinib in patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) resistant to standard dose imatinib - Swedish model application. **Acta Oncol.**, v.49, n. 6, p. 851-8, 2010.

GLOBO. **Rio produz primeiro medicamento genérico do país contra o câncer.** Disponível em: <<http://g1.globo.com/rio-de-janeiro/noticia/2012/12/ministro-da-saude-recebe-1-lote-de-medicamento-oncologico-no-rio.html>>. Acesso em: 09 out. 2016.

GOLDMAN, J.M. How I treat myeloid leukemia in the imatinib era. **Blood**, v.110, n.8, p. 2828-38, 2007.

GOZZO, T. de. O.; PANOBIANCO, M. S.; CLAPIS, M. J. et al, Toxicidade dermatológica em mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.18, n.4, 2010.

GUYATT, G.H.; FEENY, D.H.; PATRICK, D. L. Measuring Health-related Quality of Life. **Annals of Internal Medicine**, v.118, n.8, p. 622-9, 1993.

HAHN, S.R.; BRADT, P.; HEWETT, K.A. et al. Physician-patient communication about overactive bladder: Results of an observational sociolinguistic study. **PLOS ONE**, v.12, n.11: e0186122, 2017.

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, 2013.

HARTMANN, J.T; HAAP, M.; KOPP, K.G. et al. Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects. **Curr Drug Metab**, v.10, n.5, p.470-481, 2009.

HEHLMANN, R.; HEIMPEL, H.; HASFORD, J. et al. Randomized Comparison of Interferon-alpha with Busulfan and Hydroxyurea in Chronic Myelogenous Leukemia. The German CML Study Group. **Blood**, v. 84, n. 12, p. 4064-4077, 1994.

HOCHHAUS, A.; MASSZI, T; GILES, F. J. et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. **Leukemia**, 1-7, 2017.

HOCHHAUS, A.; LA ROSSE, P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. **Leukemia**, n.18, 1321-1331, 2004.

HUGHES, T. P.; LIPTON, J. H.; SPECTOR, N. 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, 2014a.

HUGHES, T. P.; HOUGHHAUS, A.; KANTARJIAN, H. M. 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, 2014b.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Projeção da População do Brasil por sexo e idade:1980-2050**. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/default.shtm>. Acesso em: 24 set. 2015.

INCA. **Estimativa 2018**: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2017. Estimativa de Câncer no Brasil 2016-2017. Disponível em: <www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-VM.pdf>. Acesso em: 24 set. 2015.

IRVINE, E.; WILLIAMS, C. Treatment - and Disease-Related Factors and the Emergence of Adverse Events with Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. **Pharmacotherapy**, v. 33, p.868-881, 2013.

JABOOUR, E.; KATERJIAN, H. Chronic myeloid leukemia: 2012 Update on diagnosis, monitoring, and management. **Am J Hematolo**, n.087, p. 1037-1045, 201, 2012.

JIANG, Q.; LIU, Z.; ZHANG, S. et al. Young age and high cost are associated with future preference for stopping tyrosine kinase inhibitor therapy in Chinese with chronic myeloid leukemia. **JCancer Res. Clin. Oncol**, p.142:1539-1547, 2016.

JIANG, Q.; YU, L.; GALE, R. P. Patients' and hematologists' concerns regarding tyrosine kinase-inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. **JCancer Research and Clinical Oncology**, p. 144:735-741, 2018.

JIANG, Q.; WANG, H.; YU, L. et al. Variables associated with patient-reported outcomes in persons with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase-inhibitor therapy. **JCancer Research and Clinical Oncology**, 143:1013-1022, 2017.

KANTARJIAN, H.; SMITH, T.; O'BRIEN, S. et al. Prolonged Survival in Chronic Myelogenous Leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. The Leukemia Service. **Annals of Internal Medicine**, v.122, n. 4, p.254-261, 1995.

KANTARJIAN, H. M.; CORTES, J.E.; O'BRIEN, S. et al. Long-term survival benefit and improved complete cytogenetic and molecular response rates with imatinib mesylate in Philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon- α . **Blood**, p. 104, 1979-88, 2004.

KANTARJIAN, H.; GILES, F.; WUNDERLE, L. et al. Nilotinib in Imatinib-Resistant CML and Philadelphia Chromosome Positive ALL. **The new england journal of medicine**, p. 354, 24, 2006.

KANTARJIAN, H.M.; SHAH N.P.; CORTES, J.E. et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial. **Blood**, v.119, n. 5, p.1123-29, 2011.

KOHN, L. T.; CORRIGAN, J. M.; DONALDSON; M. S. To err is human: building a safer health system. Washing, DC: **Institute of Medicine, National Academy Press**, 2000.

KOHONEN, T. **Self-Organizing Maps**, 1st ed. Springer: Berlin, 2001.

KRAUSE, D. S.; VAN ETTEN, R.A. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. **NEngl J Med.**, v.353, p.172-187, 2005.

LACY, C.H. et al. **Medicamentos Lexi-comp Manole**: uma fonte abrangente para médicos e profissionais da saúde. 1. ed. São Paulo: Manole, 2009.

LANEUVILLE, P. When to Stop Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. **Curr. Treat. Options in Oncol.** 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11864-018-0532-2>>. Acesso em: 24 set. 2018.

LATAGLIATA, R.; BRECCIA, M.; FAVA, C. 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, 2013.

LIMA, E.L.; ALMEIDA, S.C.; QUEIROZ, A.P.A. Farmacovigilância no uso de melisato de imatinibe: atividades do farmacêutico hospitalar na promoção da farmacoterapia racional. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.91, n. 1, p. 9-15, 2010.

LIMA, L.T. **Expressão dos genes ABCG2 e SCLO1A2 e sua relação com a resposta ao melisato de imatinibe em pacientes com leucemia mielóide crônica**. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Estado de São Paulo, 2012.

LORAND- METZE, I. et al. **Fatores que Influem na Resposta Citogenética com o uso de Imatinibe em Pacientes com Leucemia Mielóide Crônica**. Artigo Científico (Hemocentro/Unicamp), 2003.

LYNCH, C. L.; BERKEL, V. H.; FRIEBOS, H. B.; Application of unsupervised analysis techniques to lung cancer patient data. **PLOS ONE**. Published: 14 de setembro de 2017.

MACHADO, S.M.; SAWADA, N.O. Avaliação da qualidade de vida de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápicos adjuvante. **Texto Contexto Enferm.**, v.17, n. 4, p. 750-7, 2008.

MARIA, S.; GOMES, M. Notificação de reações adversas medicamentosas: sua relevância para a Saúde Pública. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**. v.19, n. 2, 2001.

MELO, J.; CHUAH, C. Resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. **Cancer Letters**, v.249, p. 121-32, 2007.

MELO, J.; BARNES, D. Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. **Nature Reviews Cancer**, v.7, n. 6, p. 441-453, 2007.

MOTA, M.L.S. Farmacovigilância Aplicada à Prática Oncológica. In: BONASSA et al. **Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos**. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 2012, p. 472-479.

NASCIMENTO, M. M. **Ocorrência de Eventos Adversos Relacionados a Inibidores de Tirosina Quinase de Primeira e Segunda Geração – Revisão de Literatura**. TCC de conclusão do curso de Farmácia. Departamento de Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal da Paraíba, 2015.

NARANJO, C.A.; BUSTO, U.; SELLERS, E.M.; SANDOR, P. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin Pharmacol Ther**. v. 30, n. 2, p. 239-45, 1981.

NATIONAL, Comprehensive Cancer Network. **Clinical practice guidelines in oncology**. Chronic Myelogenous Leukemia, 2008.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (US). Division of cancer treatment and diagnosis. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)** Version 4.0 NCI, 2009. Disponível em: <https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm>. Acesso em: 13 mar. 2013.

NICOLINI, F. E.; TURKINA, A.; SHEN, Z. X. et. al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT): an open-label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or intolerant Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase. **Cancer**, v. 118, n. 1, p. 118-26, 2012.

NOVARTIS, 2017. Disponível em: <<https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-drug-tasigna-approved-fda-first-and-only-cml-therapy-treatment-free-remission-data-its-label>>. Acesso em: 13 mar. 2013.

NOVARTIS. Glivec (imatinib), 2014. Disponível em: <<http://www.novartis oncology.com/newsroom/product-information/glivec.jsp>>. Acesso em: 14 de abr. 2014.

NOVARTIS ÍNDIA. Tasigna, 2014. Disponível em: <<http://www.upharspecialitypharma.in/myproductlist/novartis-india>>. Acesso em: 14 de abr. 2014.

NOVARTIS PHARMA STEIN AG. **Glivec mesilato de imatinib** – informações ao paciente. Bula do medicamento, 2003. Disponível em:

<<http://www.novartis.pulso.com.br/publishernovartis/swit.../glivecnova.pdf>>. Acesso em: 1 out. 2009.

NOVARTIS PHARMACEUTICALS CANADA INC. **Greevec product monography**. Dorval QC., 2003.

OMS. WHO Global Patient Safety Challenge Medication Without Harm. Março 2017.
OMS. A importância da Farmacovigilância / Organização Mundial da Saúde – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005. (Monitorização da segurança dos medicamentos. Disponível em:
<<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>>. Acesso em: 1 out. 2009.

ORJUELA-Cañónt, D.; MENDOZA, J.E.C.; GARCIA, C. E. A. et al. Tuberculosis diagnosis support analysis for precarious health information systems. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 157, p. 11-17, 2018.

PESTANA, J.O. M.; CASTRO, M.C. R.; PEREIRA, A.W. **Manual de Orientação em Pesquisa Clínica e Farmacovigilância**. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. São Paulo, 2006.

PHILLIPS K. M.; PINILLA-IBARZ, J.; SOTOMAYOR, E. 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, Berlin, 2013.

PINHEIRO, H.C. G.; PEPE, V. L. E. Reações adversas a medicamentos: conhecimento e atitudes dos profissionais de saúde em um hospital sentinela de ensino do Ceará-Brasil, 2008. **Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde**. v. 20, n. 1, p. 57-64, 2011.

RANG, D. et al. **Farmacologia**. [Tradução de Raimundo Rodrigues Santos e outros]. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007, p. 719-721, 731.

RAY, A.; COWAN-JACOB, S.; MANLEY, P. et al. Identification of BCR-ABL point mutations conferring resistance to the Abl Kinase inhibitor AMN 107 (nilotinib) by a random mutagenesis study. **Blood**. v.109, n. 11, p.5011-5015, 2007.

REIS, A.M. M. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS. In: CAPUCHO, H.C.; CARVALHO, F.D.; CASSIANI, S.D.B, (Orgs). **Farmacovigilância**. São Caetano do Sul, SP: Yendis Editora, 2011.

REIS, S.R.; QUIXADÁ, A.T.; NUNES, S.T. et al. Adherence to treatment with imatinib in chronic myeloid leukemia: a study of the first decade of responses obtained at a Brazilian hospital. **Revista Brasileira de Hematologia Hemoterapia**, v.35, n.3, p.174-9, 2019.

ROSTI, G.; PALANDRI, F.; CASTAGNETTI, F. et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph+ chronic myeloid leukemia. **Blood**, v.114, n.24, p. 4933-38, 2009.

ROSS, D.M.; ARTHUR, C.; BURBURY, K.; KO, B.S. et al. Chronic myeloid leukaemia and tyrosine kinase inhibitor therapy: assessment and management of cardiovascular risk factors. **Intern Med J**, n. 48, p. 5-13, 2018.

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

SANTOS, F. P.; CORTES, J. Dasatinib for the treatment of Philadelphia Chromosome positive eukemias (review). **Expert Opin Pharmacother.**, p. 2381-2395, 2012.

SANTOS, J.C. **Estudo do polimorfismo no codon 72 do gene tp53 na leucemia mielóide crônica e associação com possível resposta ao tratamento com imatinibe**. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas, 2013.

SANTOS, J.C.; LACERDA, E.P.L.; SAM, C.A. et al. **Farmacogenética aplicada ao câncer no sus: quimioterapia individualizada e especificidade molecular para o tratamento da leucemia mielóide crônica**. 2013. Disponível em: <<http://www.sbpnet.org.br/livro/63ra/conpeex/mestrado/trabalhos-mestrado/mestrado-jeany-camelo.pdf>>. Acesso em: 20 jan. 2015.

SANTOS, M.S.; ABREU P.H.; GARCIA-LAENCINA P.J.; SIMÃO A.; CARVALHO, A. A new cluster-based oversampling method for improving survival prediction of hepatocellular carcinoma patients. **Journal of Biomedical Informatics**, v. 58, p. 49-59, 2015.

SCHEINBERG, P.; ALENCAR, A.; BUZAID, A. C. et al. **MOC-Hemato - Manual de Oncologia Clínica do Brasil- Hematologia e Transplante**. 4. ed. São Paulo: Dendrix Edição e Design Ltda., 2016.

SCOTTI, L.; TAVARES, J. F.; SILVA, M. S. Chemotaxonomy of Three Genera of the Annonaceae Family Using Self-Organizing Maps and ¹³C NMR data of Diterpenes. **Química Nova**. v.35, n.11, p. 2146-2152, 2012.

SEIDL, E. M. F; ZANNON C. M. L. C. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. **Caderno Saúde Pública**, v.20, n. 2, p.973-88, 2004.

SIVA, L.B.; GONÇAVES, R.P.; AQUINO, S.S. Acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes com leukemia mielóide crônica em uso de melisato de imatinibe na Universidade Federal do Ceará. **Revista Brasileira Hemoterapia**, v. 31, n. 3, p.137-142, 2009.

SILVA, A.B.A.; RODRIGUES NETO, E. M.; GIRÃO JUNIOR, F. J. et al. Acompanhamento farmacoterapêutico em leucemia mielóide crônica: avaliação das intervenções farmacêuticas. **Boletim Informativo Geum.**, v.7, n.1, p. 82-92, jan./mar., 2016.

SILVEIRA, C. A.; FERRARI, I. First-line treatment with imatinib mesylate in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: experience of a public hospital in

developing country of South America. **Leuk Lymphoma**, v.53, n. 7, p.1417-1419, 2012.

SOBRAFO. **Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA**. 2. ed. São Paulo: Conectfarma Publicações Científicas, 2011.

SUH, K.J.; LEE, J.Y.; SHIN D.Y. et al. Analysis of adverse events associated with dasatinib and nilotinib treatments in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients outside clinical trials. **Int. JHematol.**, n.106, p. 229-239, 2017.

SWERDLOW, S.H.; CAMPO, E.; HARRIS, N. L. et al. **Organization Classifications of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. IARC Press, Lyon, France, 2008.

TABACHNICK, B. G.; FIDELL, L.S. **Using Multivariate Statistics**. 6. ed. Boston: Allyn and Bacon, 2013.

TERRA F.S. et al. Avaliação da qualidade de vida de pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia. **Revista Brasileira Clínica Medica**, v. 11, n. 2, p.112-117, 2013

TORRIANI, M.S. F. **Avaliação da tolerância ao mesilato de imatinibe nos pacientes em tratamento oral da leucemia mieloide crônica no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2008.

THIENELT, C. D.; GREEN, K.; BOWLES, D.W. New and established tyrosine kinase inhibitors for Chronic myeloid leukemia. **Drugs Today**, v. 48, n.9, p. 601-13, 2012.

THOTTAKKARA, P.; BASLANTI, T.O.; HUPF, B.B. et al. Application of machine learning techniques to high-dimensional clinical data to predict postoperative complications. **PLOS ONE**. Published: May 27. 2016.

TRUST, P.C.B. **Incidência de reações adversas a medicamentos em um Hospital Universitário do Sul do Brasil**. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2011.

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**, v. 95, n. 4, p. 409-419, 2012.

VARDIMAN, J.; HARRIS, N.; BRUNNING, R. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. **Blood**, v. 100, n. 7, p. 2282-2302, 2002.

VARDIMAN, J.W.; THIELE J.; BRUNNING, R.D. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**, v.114, n. 5, p. 937-951, 2009.

VERSANTO, J.; HIMBERG, J.; ALHONIEMI, E. et al. **Self-Organizing Map in Matlab: the SOM Toolbox**, 2000. Disponível em: <<http://www.cis.hut.fi/projects/somtoolbox/package/papers/toolbox2paper.pdf>>. Acesso em: 20 jan. 2015.

VENA, C. et al. Sleep-wake disturbances in people with cancer part II: evaluating the evidence for clinical decision making. **Oncol Nurs Forum**, v.31, n.4, p.747-767, 2004.

WAHIDUZZAMAN, M.; PUBALAN, M. Oral and cutaneous lichenoid reaction with nail changes secondary to imatinib: report of a case and literature review. **Dermatology Online Journal**, v. 14, n. 12, 2008.

WEI, G.; RAFIYATH, S.; LIU, D. First-line treatment for chronic myeloid leukemia: dasatinib, nilotinib, or imatinib. **J. Hemat Onc**, v.47, n. 3, p. 1-6, 2010.

WEISBERG, E.; COWAN-JACOB, S.W., MANLEY, P. et al. Second generation inhibitors of BCRABL for the treatment of imatinibresistant chronic myeloid leukaemia. **Nature Reviews Cancer** 7, p. 345-356, may, 2007. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/James_Griffin/publication/6372503_Second_generation_inhibitors_of_BCR-ABL_for_the_treatment_of_Imatinib-resistant_chronic_myeloid_leukaemia/links/0912f512623c56972b000000/Second-generation-inhibitors-of-BCR-ABL-for-the-treatment-of-Imatinib-resistant-chronic-myeloid-leukaemia.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2015.

WINSLOW, T. **Philadelphia Chromosome National Cancer Institute**. 2013. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/cml-treatment-pdq>>. Acesso em: 20 jan. 2015.

XAVIER, N. G. **Perfil epidemiológico da leukemia mieloide crônica no sul do Brasil**. 2010. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Biomedicina) – Instituto de Ciências da Saúde, Feevale, Novo Hamburgo, 2010.

YU, C.H. et al. Factors associated with the quality of life of family caregivers for leukemia patients. **Health and Quality of Life Outcomes**, v15, n.55, p.2-11, 2017.

ZHANG, Q.;AIRES-DE-SOUSA, J. Kohonen Self Organizing Maps. **Journal of Chemical Information Modeling**, v.45, p.1775-1783, 2005.

ZHU, L.; YE, Y.; LUO, W. et al. Model for Malignant Discrimination from Benign Thyroid Nodules Using Artificial Neural Network. **PLOS ONE**. Published: December 16, 2013.

ZUPAN, E.; GASTEIGER, J.; **Neural Networks for Chemists - An Introduction**, VCH Verlagsgesellschaft: Weinheim, 1993. ISBN 3-527-28592-X/1-56081-791-7;3-527-28603-9//1-56081-793-3.

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Prezado (a) Senhor (a)

Convidamos para participar da pesquisa **MONITORAMENTO PÓS-COMERCIALIZAÇÃO DAS RESPOSTAS HEMATOLÓGICAS, CITOGENÉTICA E MOLECULAR DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM USO DE INIBIDORES DE TIROSINAQUINASE EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA** que está sendo desenvolvida pela pesquisadora Patrícia Maria Simões de Albuquerque aluna do Doutorado Desenvolvimento e Inovação de Tecnologia em Medicamentos da Universidade Federal da Paraíba, sob a orientação da Prof.(a) Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz e Prof.(a) Flávia Cristina Fernandes Pimenta.

Os objetivos do estudo são Monitoramento das respostas hematológicas, citogenética e molecular da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) de acordo com a resposta ao tratamento com os medicamentos Imatinibe, Dasatinibe e Nilotinibe utilizados no tratamento de pacientes com (LMC) junto ao Serviço de Hematologia do Hospital Napoleão Laureano (HNL). Como também avaliar as reações adversas e a qualidade de vida em pessoas portadoras de LMC.

A pesquisa será realizada no período de agosto de 2013 a agosto de 2017. Ao ser retirado o medicamento mensalmente na farmácia satélite do HNL, solicitamos a sua colaboração por meio de uma entrevista com algumas perguntas relativas ao seu tratamento e resultados de exames. Se necessário, o seu familiar ou responsável pode auxiliar na resposta. No início, no 6º e 12º 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. Gostaríamos de pedir autorização para verificar seu prontuário. Como também caso decida aceitar participar do estudo informo que:

- a)Essa atividade não é obrigatória e, caso você não queira participar ,isso em nada mudará o seu tratamento.
- b)Caso não se sinta à vontade com alguma questão, estará ciente que poderá deixar de responder sem que implique em qualquer prejuízo ou risco para seu tratamento ou perda de benefícios.
- c) Na publicação dos resultados desta pesquisa, sua identidade será mantida nos mais rigoroso sigilo. Serão omitidas todas as informações que permitam identificá-lo(a). Seu nome, idade, endereço, resultado dos exames e respostas dos questionários serão avaliados apenas pelos pesquisadores.
- d) Estará livre para desistir da participação em qualquer momento da entrevista.
- e)Não haverá despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo todo processo. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação.

Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Em caso de dúvida, entre em contato com a pesquisadora responsável. A pesquisa está de acordo com a resolução 466/12 que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos.

Diante do exposto, declaro que fui devidamente esclarecido(a) e dou o meu consentimento para participar da pesquisa e para publicação dos resultados. Estou ciente que receberei uma cópia desse documento.

Assinatura do Participante da Pesquisa
ou Responsável Legal



Eu, Patrícia Maria Simões de Albuquerque, declaro que forneci todas as informações referentes ao estudo aos participantes e/ou responsável.

João Pessoa, _____ de _____ de _____.

Patrícia Maria Simões de Albuquerque

Assinatura do responsável pela Pesquisa

Endereço: Av. Capitão Jose Pessoa, 1140 - Jaguaribe João Pessoa-PB CEP 58.014-170 –

Contato: (83) 3015-6291. (83) 99371-1237 E-mail: patsimoesalbuquerque@ig.com.br

Ou

**Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da
Paraíba Campus I - Cidade Universitária - 1º Andar – CEP 58051-900 – João Pessoa/PB**

☎ (83) 3216-7791 – E-mail: eticaccsufpb@hotmail.com

APÊNDICE 2

1

FICHA DE ACOMPANHAMENTO AO TRATAMENTO DA LMC

1ª PARTE – DADOS SÓCIO DEMOGRÁFICOS

Paciente nº : _____ Prontuário : _____ Dt. 1º cons : ____/____/____

Encaminhado: _____

Plano de Saúde: () SUS () Particular () Convênio _____

Nome: _____

Data. Nasc.: ____/____/____ Idade: _____ Sexo: () F () M

Endereço: _____

Cidade: _____ UF origem: _____ CEP: _____

Telefone para contato: (____) _____ (____) _____

Cor: () Branca () _____ () Negra () Amarela

Estado civil: () Solteiro () Casado () Separado () Viúvo

Escolaridade/ Grau de instrução: () Ensino superior () Completo () Incompleto

Qual? _____

Ensino médio () Completo () Incompleto

Ensino fundamental () Completo () Incompleto

Nenhuma escolaridade (Analfabeto): () Sim () Não

Observação : _____

Ocupação : () Atividades administrativas, comerciais () Profissional liberal () Do lar

() Atividades de ensino () Estudante () _____

Renda familiar (salários mínimos): () 1|-5 () 5|-10 () 15|- 20 () >20

Moradia:

Religião:

2ª PARTE: DIAGNÓSTICO DO PACIENTE

Diagnóstico primário do encaminhamento:_____

RESULTADOS DE EXAMES AO DIAGNÓSTICO

G		TGO		DHL	
UREIA		TGP		PT	
CREATININA		FAL		AB	
ÁCIDO ÚRICO		GGT		GB	

G ; **U** ureia ; **C** creatinina; **AU** acido úrico; **TGO** transaminase glutâmico-oxalacética; **TGP** transaminase glutâmico-pirúvica; **FAL** fosfatase alcalina; **GGT** gama glutamina transferase; **DHL** desidrogenase láctica; **PT** proteína total ; **AB** albumina; **GB** glóbulos branco.

ÓRGÃOS PALPÁVEIS

ÓRGÃOS	SIM	NÃO	DATA
Baço			
Fígado			
Fígado/Baço			

EXAMES DIFERENCIAL:

EXAME	SIM	NÃO	RESULTADO
CTG Dx			
PCR Dx			

DIAGNÓSTICO DO SERVIÇO (QUEIXAS):

Diagnóstico:----- Data: -----/-----/----- CID:-----

Idade ao Diagnóstico:-----

FASES DA LMC:

FASES	SIM	NÃO	PERÍODO
CRÔNICA			
ACELERADA			
BLÁSTICA			

Tempo transcorrido entre o diagnóstico e inclusão no protocolo para LMC início do tratamento com inibidores de tirosina cinase (meses): -----

TRATAMENTOS (PROSPROSTAS):

Medicação em uso para LMC (nome comercial)	Dose	Posologia	Período

Uso de Hormônios? () Sim () Não

No último mês tomou alguma bebida alcoólica? () Sim () Não

Tipo: () Cerveja () Vinho () Vodka () Outros _____

Fuma ? () Sim () Não () Já fumei, mas parei

Tempo de câncer (diagnóstico até hoje): _____

Tempo de tratamento com inibidores de tirosina cinase: _____

Para Mulheres:

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

Usa método anticoncepcional? () Sim () Não

Qual? _____

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

Avaliação Farmacoterapêutica

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 Qual? _____

FASE	MEDICAMENTO		DISTÚRBIO		MANIFESTAÇÃO		INTENSIDADE			
							L V	M	G	L T
FA		Inatinibe		Hematológico	Neutropenia					
FC		Desatinibe			Anemia					
CB		Nilotinibe			Trombocitopenia					
					Outros					
			Psiquiátrico		Depressão					
					Outros					
			Neurológicos		Cefaléia					
					Insônia					
					Outros					
			Oculares		Conjuntivite					
					Fotofobia					
					Hiperlacrimação					
					Edema periorbital					
					Outros					
			Auditivos e Labirínticos		Vertigens					
					Outros					
			Cardíacos		Insuficiência cardíaca					
					Taquicardia					
					Outros					
			Trato Gastro Intestinal		Náuseas					
					Vômitos					
					Diáreia					
					Dor Abdominal					
					Odinofagia					
					Plenitude gástrica					
					Outros					
			Pele e mucosa		Dermatite					
					Mancha hipercrônica					
					Prurido					
					Petéquia					
					Mucosite					
					Edema facial					
					Edema palpebral					
					Outros					
			Esqueléticos		Dor articular					
					Dor óssea					
					Câimbra muscular					
					Dor muscular					
					Outros					
			Estado geral		Febre					
					Edema periférico					
					Fadiga					
					Fraqueza					
					Calafrio					
					Mal-estar					
					Outros					

LEGENDA: LV (LEVE); M (MODERADO); G (GRAVE); LT (LETAL)

6

Causas de interrupção

NÃO INTENCIONAL	INTENCIONAL
Indisponibilidade de Medicamento no Serviço	Falta a consulta
Suspensão devido Trombocitopenia	Tomou dose menor que prescrita
Suspensão devido Trombocitopenia e Leucopenia	Interrupção devido a eventos sociais
Reação Adversa (exceto Hematológica e TGI)	Abandono
Suspensão devido Leucopenia	Suspensão devido Gravidez ou Suspeita de Gravidez
Intolerância do Trato Gastrointestinal (TGI)	Tomou dose maior que prescrita
Esquecimento	Deixou de tomar o medicamento por melhora de sintomas
Suspensão devido Trombocitopenia, Leucopenia e Anemia	
Intercorrência de outra (s) Patologia(s), Suspenso por Médico do Serviço	
Dependência de Terceiros	
Suspensão devido Anemia	
Dificuldade Financeira	
Suspensão devido Plaquetose	

Observações:This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Hemograma	Dx	3m	6m	12m	18m	24m
Hemoglobina						
Leucócitos						
Blastos (10-19)						
Promielócitos						
Neutrófilos						
Basófilo (< 20)						
Eosinófilos						
Plaquetas						

CTG	DATA	%	[-]	Resp	Tx
06 meses					
12 meses					
18 meses					
24 meses					
30 meses					
36 meses					
42 meses					
48 meses					
54 meses					
60 meses					
66 meses					

RQ PCR	DATA	Valor	Resp	Tx
06 meses				
12 meses				
18 meses				
24 meses				
30 meses				
36 meses				
42 meses				
48 meses				
54 meses				
60 meses				
66 meses				

APÊNDICE 3



Como Tomar E Cuidar dos Seus Medicamentos

Medicamento: Melisato de Imatinibe

Nome comercial: Glivec; Melisato de Imatinibe (genérico)

Apresentação: comprimidos de 100 mg e 400 mg

Quando Tomar o Medicamento:

Dose única com almoço com um copo grande de água.



Caso você tenha dificuldade para deglutir os comprimidos revestidos inteiros, você pode dissolvê-los em um copo de água ou suco de maçã, aproximadamente 200 ml para um comprimido de 400 mg. Misture com o auxílio de uma colher para dissolução completa do comprimido. Beber imediatamente o conteúdo do copo. Você pode deixar traços de comprimido desintegrado no corpo.

Por Quanto Tempo Tomar Mesilato de Imatinibe:

Tome mesilato de imatinibe diariamente até seu médico pedir para você parar ou trocar a medicação. O tratamento visa à melhora da qualidade de vida, com diminuições das complicações decorrentes da doença. Caso seja retirada, sem autorização do médico a doença voltará e poderá progredir para outras fases. Não interrompa seu tratamento sem comunicar ao seu médico.

Informações Importantes:

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

Evite bebidas alcoólicas durante o tratamento. Poderá causar reações desagradáveis.

Em caso de esquecimento ou ocorrer vômito, não compense a dose. Ao invés disso, aguarde até o horário para próxima dose. Na próxima dose tomar um antiemético antes da refeição, caso vômito.

Evite Erva de São João (um produto fitoterápico utilizado para tratamento de depressão e outras condições)

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

Reações Adversas:

Apesar dos benefícios que os medicamentos podem trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis. Vamos acompanhá-las juntos você, seu médico e seu farmacêutico para uma diminuição destas reações desagradáveis. Não interrompa seu tratamento sem comunicar ao seu médico.

Realizações 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 importante alterar a dose ou até suspender o tratamento por um período ou trocar de medicação.

Onde guardar o medicamento:

Em local seco, arejado e protegido da luz. Não necessita guardar em refrigeração. Feche imediatamente a embalagem após uso e lave as mãos. Manter longe dos alimentos, das crianças e animais domésticos.

Em Caso de Dúvida:

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

Sua participação e responsabilidade pelo tratamento são de grande importância.

Contato com a Farmacêutica Patrícia, telefone 30156291; 993711237.



SERVIÇO DE QUIMIOTERAPIA, FICHA PARA ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE

FARMÁCIA HOSPITALAR - ATENÇÃO FARMACÊUTICA - REAÇÕES ADVERSAS

NOME: _____ PACIENTE Nº: _____
MÉDICO: _____ IDADE: _____ MÊS/ANO: _____
PESO: _____ MEDICAÇÃO: _____

REAÇÕES / DIAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	GRAU/INTENSIDADE	
Inchaço das extremidades																																	●●●●●
Fraqueza/Falta de ar/ Cansaço																																	●●●●●
Náuseas/Vômitos																																	●●●●●
Mucosite (afita na boca)																																	●●●●●
Diarréia																																	●●●●●
Dor de cabeça																																	●●●●●
Dor abdominal/Indigestão																																	●●●●●
Alterações da pele e unhas																																	●●●●●
Febre																																	●●●●●
Dificuldade de controlar a urina/Urina escura																																	●●●●●
Dificuldade de Visão/Vista turva																																	●●●●●
Sangramento																																	●●●●●
Prurido/coceira/erupção/vermelhidão na pele																																	●●●●●
Cálbras																																	●●●●●
Dor nos ossos/articulações/musculares																																	●●●●●
Inchaços da pálpebras ou ao redor dos olhos																																	●●●●●
Aperto ou dor no peito/rítmo cardíaco irregular																																	●●●●●
Vermelhidão e/ou inchaço nas palmas das mãos e nas solas dos pés/formigação/queimação																																	●●●●●
Descoloração nas unhas																																	●●●●●
Queda do cabelo																																	●●●●●
Outros:																																	●●●●●

Legenda:

● LEVE
● RUIM
● PÉSSIMO
● GRAVE

OUTROS: _____

OBS: MARQUE COM UM X NO DIA QUE OCORREU A REAÇÃO E CIRCULE A CARINHA DE ACORDO COM A INTENSIDADE DO EVENTO.
CONTATO: (03) 9 9371-1237

APÊNDICE 4



Como Tomar E Cuidar dos Seus Medicamentos

Medicamento: Dasatinibe

Nome comercial: Sprycel

Apresentação: comprimidos de 20 mg e 100 mg

Quando Tomar o Medicamento:

Engula o comprimido inteiro, com um copo grande de água.

Não quebre, corte ou esmague os comprimidos.

Pode ser tomado junto ou não com a alimentação, pela manhã ou pela noite.



Por Quanto Tempo Tomar o Sprycel:

Tome Sprycel diariamente até seu médico pedir para você parar ou trocar a medicação. O tratamento visa à melhora da qualidade de vida, com diminuições das complicações decorrentes da doença. Caso seja retirada, sem autorização do médico a doença voltará e poderá progredir para outras fases. Não interrompa seu tratamento sem comunicar ao seu médico.

Informações Importantes:

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



Evite bebidas alcoólicas durante o tratamento. Poderá causar reações desagradáveis.



Em caso de esquecimento ou ocorrer vômito, não compense a dose. Ao invés disso, aguarde até o horário para próxima dose. Na próxima dose tomar um antiemético antes.

Evite Erva de São João (um produto fitoterápico utilizado para tratamento de depressão e outras condições).



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

Reações Adversas:

Apesar dos benefícios que os medicamentos podem trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis. Vamos acompanhá-las juntos você, seu médico e seu farmacêutico para uma diminuição destas reações desagradáveis. Não interrompa seu tratamento sem comunicar ao seu médico.

Realizações 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 importante alterar a dose ou até suspender o tratamento por um período ou trocar de medicação.

Onde guardar o medicamento:

Em local seco, arejado e protegido da luz. Não necessita guardar em refrigeração. Feche imediatamente a embalagem após uso e lave as mãos. Manter longe dos alimentos, das crianças e animais domésticos.



Em Caso de Dúvida:

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

Sua participação e responsabilidade pelo tratamento são de grande importância.

Contato com a Farmacêutica Patrícia, telefone 30156291; 993711237.



SERVIÇO DE QUIMIOTERAPIA, FICHA PARA ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE

FARMÁCIA HOSPITALAR - ATENÇÃO FARMACÊUTICA - REAÇÕES ADVERSAS

NOME: _____ PACIENTE Nº: _____
MÉDICO: _____ IDADE: _____ MÊS/ANO: _____
PESO: _____ MEDICAÇÃO: _____

REAÇÕES / DIAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	GRAU/INTENSIDADE		
Inchaço das extremidades																																	+	+
Fraqueza/Falta de ar/ Cansaço																																	+	+
Náuseas/Vômitos																																	+	+
Mucosite (afita na boca)																																	+	+
Diarréia																																	+	+
Dor de cabeça																																	+	+
Dor abdominal/Indigestão																																	+	+
Alterações da pele e unhas																																	+	+
Febre																																	+	+
Dificuldade de controlar a urina/Urina escura																																	+	+
Dificuldade de Visão/Vista turva																																	+	+
Sangramento																																	+	+
Prurido/cociceira/erupção/vermelhidão na pele																																	+	+
Cálbras																																	+	+
Dor nos ossos/articulações/musculares																																	+	+
Inchaços da pálpebras ou ao redor dos olhos																																	+	+
Aperto ou dor no peito/rítmo cardíaco irregular																																	+	+
Vermelhidão e/ou inchaço nas palmas das mãos e nas solas dos pés/formigação/queimação																																	+	+
Descoloração nas unhas																																	+	+
Queda do cabelo																																	+	+
Outros:																																	+	+

Legenda:

LEVE
RUIM
PÉSSIMO
GRAVE

OUTROS:

OBS: MARQUE COM UM X NO DIA QUE OCORREU A REAÇÃO E CIRCULE A CARINHA DE ACORDO COM A INTENSIDADE DO EVENTO.
CONTATO: (83) 9 9371-1237

APÊNDICE 5



Como Tomar E Cuidar dos Seus Medicamentos

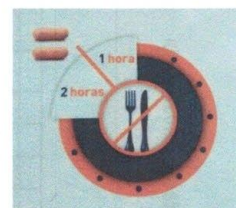
Medicamento: Nilotinibe

Nome comercial: Tasigna

Apresentação: cápsulas de 200 mg

Quando Tomar o Medicamento:

A dose recomendada do Tasigna é de 400 mg (2 cápsulas) duas vezes por dia, com intervalo de 12 horas. Devem ser engolidas inteiras, com um copo grande de água. Nenhum alimento deve ser consumido por pelo menos duas horas antes e uma hora após ser ingerida.



Por Quanto Tempo Tomar o Tasigna:

Tome Tasigna diariamente até seu médico pedir para você parar ou trocar a medicação. O tratamento visa à melhora da qualidade de vida, com diminuições das complicações decorrentes da doença. Caso seja retirada, sem autorização do médico a doença voltará e poderá progredir para outras fases. Não interrompa seu tratamento sem comunicar ao seu médico.

Informações Importantes:

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



Evite bebidas alcoólicas durante o tratamento. Poderá causar reações desagradáveis.



Em caso de esquecimento ou ocorrer vômito, não compense a dose. Ao invés disso, aguarde até o horário para próxima dose. Na próxima dose tomar um antiemético antes.

Evite Erva de São João- um produto fitoterápico utilizado para tratamento de depressão e outras condições.



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

Reações Adversas:

Apesar dos benefícios que os medicamentos podem trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis. Vamos acompanhá-las juntos você, seu médico e seu farmacêutico para uma diminuição destas reações desagradáveis. Não interrompa seu tratamento sem comunicar ao seu médico.

Realizações 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 importante alterar a dose ou até suspender o tratamento por um período ou trocar de medicação.

Onde guardar o medicamento:

Em local seco, arejado e protegido da luz. Não necessita guardar em refrigeração. Feche imediatamente a embalagem após uso e lave as mãos. Manter longe dos alimentos, das crianças e animais domésticos.



Em Caso de Dúvida:

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

Sua participação e responsabilidade pelo tratamento são de grande importância.

Contato com a Farmacêutica Patrícia, telefone 30156291; 993711237.



SERVIÇO DE QUIMIOTERAPIA, FICHA PARA ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE

FARMÁCIA HOSPITALAR - ATENÇÃO FARMACÊUTICA - REAÇÕES ADVERSAS

NOME: _____ PACIENTE Nº: _____
MÉDICO: _____ IDADE: _____ MÊS/ANO: _____
PESO: _____ MEDICAÇÃO: _____

REAÇÕES / DIAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	GRAU/INTENSIDADE			
Inchaço das extremidades																																	++	++	
Fraqueza/falta de ar/ Cansaço																																		++	++
Náuseas/Vômitos																																		++	++
Mucosite (afita na boca)																																		++	++
Diarréia																																		++	++
Dor de cabeça																																		++	++
Dor abdominal/Indigestão																																		++	++
Alterações da pele e unhas																																		++	++
Febre																																		++	++
Dificuldade de controlar a urina/Urina escura																																		++	++
Dificuldade de Visão/Vista turva																																		++	++
Sangramento																																		++	++
Prurido/cociceira/erupção/vermelhidão na pele																																		++	++
Cálbras																																		++	++
Dor nos ossos/articulações/musculares																																		++	++
Inchaços da pálpebras ou ao redor dos olhos																																		++	++
Aperto ou dor no peito/rítmo cardíaco irregular																																		++	++
Vermelhidão e/ou inchaço nas palmas das mãos e nas solas dos pés/formigação/queimação																																		++	++
Descoloração nas unhas																																		++	++
Queda do cabelo																																		++	++
Outros:																																		++	++

Legenda:

LEVE
RUIM
PÉSSIMO
GRAVE

OBS: MARQUE COM UM X NO DIA QUE OCORREU A REAÇÃO E CIRCULE A CARINHA DE ACORDO COM A INTENSIDADE DO EVENTO.
CONTATO: (83) 9 9371-1237

OUTROS:

APÊNDICE 6

Algoritmo de Naranjo

Avaliação Da Tolerância Dos Inibidores De Tirosina Cinase Nos Pacientes Em Tratamento Oral Da Leucemia Mielóide Crônica No Ambulatório Do Hospital Napoleão Laureano De João Pessoa

Nome do Paciente : _____ nº _____

Idade do Paciente: _____ Período Do Evento: entre ____/____/____ e ____/____/____

Reação: _____

Tipo de Relato: Prontuário ; Verbal do Paciente Medicação : _____

Classificação Da Reação Adversa

Questões	Sim	Não	Desconhecido	Soma Scores
1. Existem notificações conclusivas sobre esta reação ?	1	0	0	
2. A reação apareceu após a administração do fármaco ?	2	-1	0	
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso ?	1	0	0	
4. A reação reapareceu quando da sua re-administração ?	2	-1	0	
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco) ?	-1	2	0	
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo ?	-1	1	0	
7. A Concentração plasmática está em nível tóxico ?	1	0	0	
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor ?	1	0	0	
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco ?	1	0	0	
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva ?	1	0	0	
			Total	

Tipo de Relação de Causalidade Segundo a Pontuação do Algoritmo de Naranjo

Somatório dos Escores	Classe de Causalidade (Categoria)
Maior ou igual a 9	Definida
5 a 8	Provável
1 a 4	Possível
0 ou menos	Duvidosa

Resultado	Categoria

ANEXO1**DECLARAÇÃO**

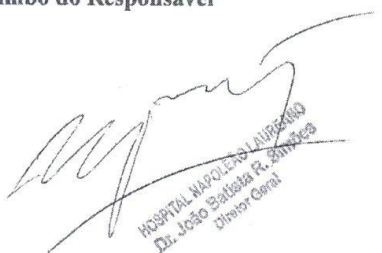
Declaramos para os devidos fins que o HOSPITAL NAPOLEÃO LAUREANO participa, como Instituição Colaboradora, do Projeto de Pesquisa

“ AVALIAÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS AO DASATINIBE E NILOTINIBE PÓS – COMERCIALIZAÇÃO EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA EM JOÃO PESSOA -PB”, sob a orientação de Profª.Drª . Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz e Profª.Drª.Flávia Cristina F. Pimenta.

Confirmamos também, ter ciência do projeto, seus objetivos e metodologia, estamos de acordo em disponibilizar os dados solicitados e receber, nos termos ali estipulados, os pesquisadores envolvidos.

João Pessoa – PB, 30 de Janeiro 2013.

Jaizemary de Lima Ramos
Nome e Carimbo do Responsável
Jaizemary de Lima Ramos
Coord. Enfermagem MNL
COREN/PB 124871


HOSPITAL NAPOLEÃO LAUREANO
Dr. João Batista R. Santos
Diretor Geral

ANEXO 2



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CERTIDÃO

Certifico que o Comitê de Ética em Pesquisa, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba – CEP/CCS aprovou por unanimidade na 7ª Reunião realizada no dia 22/07/2013, o projeto de pesquisa intitulado: “AVALIAÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS AO DESATINIBE E NILOTINIBE PÓS-COMERCIALIZAÇÃO EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA EM JOÃO PESSOA - PB” da Pesquisadora Patrícia Maria Simões de Albuquerque. Prot. nº 0189/13. CAAE: 114025313.6.0000.5188.

Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à apresentação do resumo do estudo proposto à apreciação do Comitê.


Teresa Cristina Cunha
Mat. SIAPE 0331417
CEP-CCS-UFPB

ANEXO 3

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.

	Nada	Muito Pouco	Médio	Muito	Completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número que 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 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 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 atividades 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 você está com 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) está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito(a) está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio e 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 Frequente	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