

Editorial / Editorial

## Imatinibe mesilato no Brasil

### *Imatinibe mesylate in Brazil*

Marcos Lima

*It was the best of times, it was the worst of times,  
it was the age of wisdom, it was the age of foolishness,  
it was the epoch of belief, it was the epoch of incredulity,  
it was the season of Light, it was the season of Darkness,  
it was the spring of hope, it was the winter of despair;  
we had everything before us, we had nothing before us,  
we were all going direct to heaven, we were all doing direct the  
other way ..."*

Charles Dickens, *A Tale of Two Cities*.

O tratamento da leucemia mielóide crônica (LMC) passou por uma revolução nos últimos anos, para o benefício de nossos pacientes e desespero das contas do sistema de saúde. O desenvolvimento do inibidor específico da Bcr-Abl tyrosine kinase, *imatinib mesylate*, marcou o início do que se espera será uma mudança drástica na maneira pela qual nós tratamos as neoplasias em geral, e as leucemias em particular.<sup>1</sup> A incorporação de novas medicações no contexto dos cânceres hematológicos está progredindo com uma rapidez cada vez maior, e o clínico é confrontado com decisões difíceis em termos de quando e onde usar os novos recursos disponíveis.

Aqueles médicos que, como eu, lidam com o transplante de medula óssea, sentem diretamente o efeito destas revoluções no dia a dia, exemplificadas aqui pelo processo das decisões terapêuticas no contexto da LMC. Neste volume da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, a Dra. Vaneza Funke e colaboradores, em Curitiba, reportam um estudo prospectivo investigando o uso do *imatinib mesylate* para pacientes com LMC. O artigo de Funke et al mostra que, apesar de todas as barreiras que a realidade brasileira impõe, é possível conduzir estudos prospectivos de alta qualidade no Brasil.

A experiência com o tratamento da fase crônica inicial com imatinibe tem mostrado altas taxas de remissão citogenética completa, enquanto a taxa anual de progressão de doença é de aproximadamente 3%, com uma mortalidade de 2%. Os mecanismos de resistência à droga são, em geral, ligados ao Bcr-Abl, tais como *point mutations* no kinase domain, amplificação ou *overexpression* do Bcr-Abl, mas podem também ser independentes do Bcr-Abl (por exemplo, *overexpression* das Src kinases).

Imatinibe é, em geral, bem tolerado, e diversos grupos

reportaram em estudos de fase II uma correlação entre a dose e a resposta terapêutica, com remissões citogenéticas completas em até 90% dos casos em pacientes recebendo 800 mg diários *upfront*. A eficácia destas altas doses, no entanto, ainda não foi comparada com a dose *standard* de 400 mg diários em estudos controlados.<sup>2</sup>

Novas questões são levantadas também em relação aos pacientes que atingem uma remissão molecular com o tratamento com imatinibe. Estarão estes pacientes perto de uma 'cura' da doença? Recaídas depois da suspensão da medicação, em alguns casos selecionados, parecem indicar que este não é o caso, infelizmente.<sup>3</sup> Faz sentido coletar e congelar células progenitoras hematopoiéticas de pacientes em remissão molecular, para possível uso no futuro (transplante autólogo) em caso de recaída? Existe algum lugar na terapêutica dos pacientes em remissão molecular com tratamentos imunológicos? E possível que o interferon tenha (de novo!) um papel em potencial neste cenário?

As vacinas podem vir a ser uma parte importante neste contexto de doença residual mínima. Jeffrey Mouldrem et al estão conduzindo um ensaio clínico investigando o uso do peptídeo PR-1 (que não é específico da LMC), derivado da proteinase 3 e da proteína elastase (e apresentado por HLA-A2, sendo restrito aos pacientes que expressam este tipo de HLA). Outras vacinas em investigação são baseadas em antígenos que são específicos da LMC, usando seqüências de aminoácidos formadas pela fusão de Bcr com Abl, ou estão relacionadas a *heat shock protein*. *Heat shock proteins* participam do metabolismo e degradação de diversas proteínas intracelulares, incluindo vários peptídeos que podem agir como antígenos ligados à doença.

O surgimento de resistência ao imatinibe é um incentivo a mais ao desenvolvimento de novas medicações com atividade cada vez maior em LMC. Modificações na molécula do imatinibe levaram ao desenvolvimento de AMN107, o qual é um inibidor muito potente da kinase Bcr-Abl, com atividade várias vezes mais forte que o composto do qual foi derivado. A dose máxima é provavelmente 600 mg duas vezes ao dia, e estudos que estão sendo conduzidos em diversos centros mostram atividade clínica em todas as fases da doença. *Dasatinib* é um inibidor da Src kinase e da Abl kinase, que também parece ser até 100 vezes mais potente que o imatinibe. O papel destas medicações em relação ao transplante de medula óssea depois da perda de resposta ao imatinibe não está definido ainda, mas a eficácia destas drogas vai adicionar ainda mais complexidade ao cenário clínico do tratamento da LMC.<sup>4</sup>

Hoje, para o paciente com o diagnóstico de LMC em fase crônica inicial com acesso ao *imatinib mesylate*, parece razoável propor um ano de tratamento; para aqueles que não atingem uma resposta citogenética completa neste intervalo de tempo, o transplante alogeneico de células hematopoiéticas é provavelmente a opção terapêutica seguinte, já que é a única modalidade terapêutica comprovadamente curativa. E importante lembrar que o risco inerente ao transplante tem que ser considerado. Por exemplo, um paciente jovem, com um doador compatível na família, tem uma expect

tativa de mortalidade e morbidade secundária ao transplante que é certamente muito menor que a de um paciente, digamos, de 60 anos, com um doador não aparentado. O número de transplantes de medula óssea para LMC em fase crônica caiu dramaticamente tanto na Europa quanto nos Estados Unidos, indicando que, apesar de qualquer consideração teórico-estatística da comunidade médica, os pacientes estão claramente optando pelo tratamento com imatinib, quando a opção existe em função do sistema de saúde, investimento governamental e poder aquisitivo e de pressão da sociedade.

O artigo de Funke et al<sup>5</sup> ilustra vários aspectos do tratamento com imatinibe na realidade brasileira, mas o mais importante são as similaridades com a experiência internacional, em termos de resposta e tolerância à medicação. Apesar de algumas diferenças no espectro de efeitos colaterais, a mensagem 'subliminar' deste artigo é clara: pesquisa clínica é importante e fundamental para o desenvolvimento tecnológico e humano de uma nação. Investigação clínica pode (e deve!) ser realizada como uma parceria do governo, indústria farmacêutica e a universidade, uma associação que garanta a ética da pesquisa, clareza dos resultados e, acima de tudo, beneficie nossos pacientes.

## References

1. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-1037.
2. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2003; 101: 473-475.
3. Cortes J, O'Brien S, Kantarjian H. Discontinuation of imatinib therapy after achieving a molecular response. *Blood* 2004;104: 2.204-2.205.
4. Cortes J, Faderl S, Estey E et al. Phase I study of BMS-214662, a farnesyl transferase inhibitor in patients with acute leukemias and high-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2005;23: 2.805-2.812.
5. Funke VAM et al. Therapy of chronic myeloid leukemia with imatinib mesylate in brazil: A study of 98 cases. *Rev bras hematol hemoter* 2005; 27(3):159-165.

---

**Correspondence to:** Marcos de Lima  
 Department of Blood and Marrow Transplantation  
 1515 Holcombe Blvd, unit 423  
 M D Anderson Cancer Center  
 Houston, Texas 77033  
 USA

---

## A medicina transfusional e o paciente crítico

### *Transfusional medicine and the critically ill patient*

---

Milton A. Ruiz

Neste fascículo dois temas de medicina transfusional são abordados e nos remetem a considerações em relação a esta atividade médica. A primeira contribuição, de Bastos & Hoeltge,<sup>1</sup> do Departamento de Patologia Clínica da Cleveland Clinic Foundation, do estado americano de Ohio, realiza um estudo retrospectivo de um ano em 11.197 pacientes. Foram avaliados todos os pacientes internados no período e selecionados aqueles com resultados de hemoglobina inferiores a 8 g/dL. Dentre estes, foram determinados todos os que apresentaram evidências clínicas e laboratoriais de isquemia com o objetivo de caracterizar e correlacionar a demora na indicação de transfusão como possível desencadeante do evento cardíaco. O estudo concluiu pelo achado de cinco casos em que o retardo na indicação transfusional pode ter colaborado no evento isquêmico cardíaco e remete aos comitês de auditoria transfusional o alerta para o dado, visto que as comissões se preocupam pelos casos em que o uso transfusional seja superestimado ou excedido, ficando no esquecimento a sub-indicação da transfusão.

A segunda contribuição, de Ferreira e colaboradores,<sup>2</sup> do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, apresenta os resultados do uso de transfusões em 654 pacientes durante o período de um ano em uma unidade de terapia intensiva. Determina valores, como taxa transfusional, e discute aspectos como critérios de indicação baseados nos valores de hemoglobina pré-transfusional e, nos pacientes graves, determinam o valor de corte em 7g/dL para indicação transfusional.

A publicação destas duas contribuições propicia ilações que devemos colocar aos leitores com a finalidade de refletirmos sobre a medicina transfusional em nosso país.

Como exposto na primeira contribuição, os resultados alertam os comitês transfusionais e a pergunta que nos vem à mente é sobre os Comitês de Auditoria Transfusional e de como atuam em nosso país. Existem recomendações e normas para o funcionamento destes comitês intra-hospitalares, mas, salvo raras informações, como as do Hospital Albert Einstein, de S.Paulo, e as do Hemope, em Pernambuco, isto não ocorre na prática.<sup>3</sup>

Outra ilação repousa sobre o valor de corte para indicação de transfusão, o que nos leva a conjecturar da necessidade de elevação dos valores de corte para pacientes críticos a fim de se evitar o risco de isquemia cardíaca.

Concluindo, recomendo a todos os leitores a leitura criteriosa destas contribuições que muito cooperam com a medicina transfusional.