

Farmacovigilância no uso de mesilato de imatinibe: atividades do farmacêutico hospitalar na promoção da farmacoterapia racional

Pharmacovigilance in the use of imatinib mesylate: involvement of the hospital pharmacist in the promotion of rational pharmacotherapy

Elisangela da Costa Lima^I
Simone Cataldo de Almeida^{II}
Ana Paula de Almeida Queiroz^{III}

^I Farmacêutica. Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti. R. Frei Caneca, 8 – Centro, CEP: 20221-030, Rio de Janeiro – RJ, Brasil. Doutoranda em Saúde Pública. ENSP / Fundação Oswaldo Cruz. - RJ. Brasil

^{II} Farmacêutica. Faculdade de Farmácia. Centro Universitário Augusto Motta. Rio de Janeiro – RJ. Brasil

^{III} Farmacêutica. Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti, Rio de Janeiro –RJ, Brasil. Doutoranda em Saúde Coletiva. Instituto de Medicina Social. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro – RJ. Brasil

RESUMO - Foram analisados os registros de reações adversas em pacientes em acompanhamento farmacoterapêutico com diagnóstico de Leucemia Mielóide Crônica (228) em uso de mesilato de imatinibe. Observou-se uma frequência maior de reações severas, que são incapacitantes ou significam risco de vida para o paciente, do que a descrita pelo fabricante e a ocorrência de reações raras como confusão mental e trombose que levaram à suspensão do tratamento. A aplicação do algoritmo de Naranjo para estudo da causalidade em uma amostra de pacientes obteve cerca de 3% de reações definidas e 40% de reações prováveis. O envolvimento do farmacêutico na equipe multidisciplinar permitiu sua contribuição em um modelo de prática profissional voltado para o paciente desenvolvido no contexto da Assistência Farmacêutica, na perspectiva da integralidade das ações de saúde.

Palavras-chave: Farmacovigilância. Atenção farmacêutica. Mesilato de imatinibe.

ABSTRACT - *The records of adverse reactions in patients undergoing pharmacotherapeutic follow up after diagnosis of chronic myeloid leukemia (228) and use of imatinib mesylate were analyzed. There frequency of severe (incapacitating or life-threatening) reactions was higher than that described in the administration directions. In some cases, rare reactions such as mental confusion and thrombosis led to the suspension of the treatment. The application of the Naranjo algorithm for studying causality in a patient sample yielded approximately 3% of the defined reactions and 40% of the probable reactions. The involvement of pharmacists in the multidisciplinary team allowed them to contribute to a patient-centered model and to provide provide perspective regarding integration of various health-related actions.*

Keywords: *Drug surveillance. Pharmaceutical care. Imatinib mesylate.*

INTRODUÇÃO

O mesilato de imatinibe é um agente antineoplásico, inibidor dos receptores da tirosino-quinase BCR-ABL (DOBBIN & GADELHA, 2002). Este medicamento, aprovado no Brasil em 2001 pela Portaria nº431 SAS/MS de 3 de outubro de 2001 é indicado para o tratamento de Leucemia Mielóide Crônica (LMC). Geralmente é bem tolerado por via oral, principalmente quando comparado a terapia alternativa com interferon-alfa e citarabina que são injetáveis (BRASIL, 2001; FUNKE *et al.*, 2005).

O fármaco, cujo nome químico é derivado de 2-fenil-aminopirimidina, compete com o ATP (Adenosina Trifosfato) pela ligação ao substrato da tirosino-quinase BCR-ABL inibindo a tradução do sinal celular e conseqüentemente, as reações da enzima alterada. Ocorre inibição seletiva da proliferação e indução de apoptose nas linhagens celulares BCR-ABL positivas - cromossomo *Philadelphia* (Ph). Os receptores da tirosino-quinase também são inibidos para o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e fator estimulante das células germinativas pluripotentes (SCF), assim como os eventos celulares mediados pelos mesmos (ROSTI *et al.*, 2004).

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) decorre de uma lesão adquirida no DNA de uma célula tronco da medula óssea (ABRALE, 2006), cuja principal alteração molecular característica da LMC é a presença do cromossomo Ph, formado por uma translocação 9/22, que tem um tamanho bastante reduzido e é evidenciado em células progenitoras hematopoiéticas (QUINTAS-CARDAMA *et al.*, 2005). Caracteriza-se como uma proliferação de células mielóides granulocíticas, que mantém sua capacidade de diferenciação. O clone anômalo originado da célula precursora se expande e infiltra o parênquima medular, de modo lento, mas progressivo, em detrimento da proliferação das células normais. É uma doença que se manifesta entre os 25 e 60 anos com maior incidência entre os 40-60 anos (COTRAN *et al.*, 1999). Apresenta, clinicamente, em três fases distintas: uma fase crônica ou estável, uma fase acelerada e fase aguda (blástica) (DOBBIN & GADELHA, 2002).

A incidência de LMC em registros internacionais é de um a dois casos por cem mil habitantes, representando 15 a 20% dos casos de leucemias em adultos. No Brasil, a estimativa da incidência de leucemias agudas e crônicas (baseada em 28 Registros de Câncer de Base Populacional que funcionam em capitais e cidades do interior, cobrindo áreas geográficas e populações definidas) varia de 2,68 a 8,32 casos para cem mil habitantes. A subdiagnóstico e subnotificação de LMC estremece a validade dos dados epidemiológicos (NONINO, 2008).

Uma farmacoterapia adequada permite a obtenção da atenção sanitária segura e econômica, tanto que o uso

adequado de medicamentos tem importantes conseqüências para os pacientes e a sociedade em geral. Ao mesmo tempo em que o medicamento é um importante insumo no processo de atenção à saúde, pode também se constituir em fator de risco quando utilizado de maneira inadequada. Não se trata, portanto, de promover o acesso a qualquer medicamento ou de qualquer forma, mas, sim, de promover o uso racional e seguro desses produtos. (BRASIL, 2002). Nesta busca, torna-se extremamente necessário o envolvimento do farmacêutico junto à equipe de saúde no monitoramento do uso de medicamentos pelo paciente (OMS, 1993).

Uma das principais conseqüências negativas do tratamento farmacológico é a ocorrência de reações adversas que são definidas pela Organização Mundial de Saúde como “*resposta nociva não intencional ao uso de um medicamento que ocorre em doses, normalmente utilizadas em seres humanos, para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para a modificação da função fisiológica*” (WHO, 1972)

Com os objetivos de detectar precocemente reações adversas graves e novas, determinar a frequência destas, os fatores de risco, contribuir para a avaliação de efetividade e segurança, informar e educar os profissionais de saúde e subsidiar as autoridades sanitárias na regulamentação (ROZENFELD, 1998; OPAS/OMS, 2003), a Farmacovigilância consiste da ciência e das atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados a medicamentos pós-comercialização (OMS, 2005).

Os ensaios clínicos aos quais são submetidos os medicamentos antes de sua inserção no mercado não são capazes de detectar reações adversas de ocorrência rara, bem como aquelas associadas à administração prolongada do fármaco. O caráter restrito que normalmente possuem os ensaios clínicos também é considerável. Isso acontece quanto à seleção dos pacientes, tornando impossível conhecer os efeitos dos fármacos sobre populações muito jovens ou muito idosas ou nas condições em que podem ocorrer mudanças farmacocinéticas, como a insuficiência renal e a insuficiência hepática, a gravidez ou no caso de distúrbios mentais (ROZENFELD, 1998).

Segundo o fabricante, o mesilato de imatinibe é considerado como um medicamento bem tolerado, principalmente, quando comparado às alternativas terapêuticas preconizadas anteriormente. Entretanto, a realização de estudos sobre a segurança de um produto após a aprovação para comercialização é um dos objetivos da Farmacovigilância. No Brasil, dois trabalhos investigaram a ocorrência de reações adversas. No estado do Paraná, foram observadas taxas similares à literatura no acompanhamento de 98 pacientes (FUNKE *et al.*, 2005) e no estado do Ceará, segundo Aquino *et al.* (2009) apresentaram dados sobre o relato de reações

adversas de dezoito pacientes, sendo que apenas quatro (22,2%) não apresentaram nenhuma queixa.

O presente trabalho teve como objetivo a investigação das reações adversas, a partir do seguimento farmacoterapêutico realizado por farmacêuticos hospitalares, relacionadas ao uso de mesilato de imatinibe para tratamento de LMC por um período de quatro anos no centro com o maior número de pacientes em uso do referido medicamento no estado do Rio de Janeiro.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional descritivo a partir da análise retrospectiva dos dados coletados em consultas mensais farmacêuticas e a partir de busca ativa em prontuário médico e eletrônico (SASH- Sistema de Administração do Serviço de Hematologia) de pacientes do sexo masculino e feminino diagnosticados com Leucemia Mielóide Crônica (Ph+) no Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti. Os pacientes integram o Programa de Atenção Farmacêutica da unidade, onde são realizadas consultas mensais ou trimestrais com um farmacêutico.

Foram incluídos todos os pacientes maiores de 18 anos (n=228) em uso do medicamento antineoplásico inibidor de tirosina-quinase: mesilato de imatinibe no período entre junho de 2003 a maio de 2007 com doses entre 300 e 800 mg/dia (regime posológico indicado para LMC). Foram excluídos pacientes em uso de doses inferiores a 300 mg e dois casos de óbitos cuja busca em prontuário médico não permitiu o levantamento de dados conclusivos sobre a incidência de alguma reação adversa. O referido instituto é o centro que apresenta o maior número de pacientes em uso de mesilato de imatinibe no estado do Rio de Janeiro.

As suspeitas de RAM foram numeradas e codificadas. O medicamento antineoplásico foi classificado de acordo com o *Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification* (ATC Index) (WHO, 2009) como L01XE01, terminologia WHO-ART (2005) para as reações adversas e identificado o CID-10 para as doenças (LMC = C92.1). Não foram consideradas as reações hematológicas, por estarem estreitamente relacionadas ao mecanismo de ação do medicamento e possuírem diagnóstico laboratorial e manejo especificamente médico.

As reações adversas de uma amostra de pacientes foram classificadas pela análise da causalidade de acordo com o Algoritmo de Naranjo (NARANJO et al., 1981) em: definida, provável, possível e duvidosa segundo as informações descritas em prontuário e/ou entrevistas realizadas com estes pacientes. O uso algoritmos para análise de causalidade é uma estratégia sistemática de decisão em condições de incerteza (Quadro 1) cujo resultado foi documentado

em prontuário médico. Optou-se, portanto, em realizar esta análise somente nos casos de confirmação da reação por evidência objetiva ou existência de notificações conclusivas sobre a mesma.

As RAM observadas foram comparadas com a monografia do fármaco, em relação à descrição destas, frequência e gravidade (Quadro 2) (BRASIL, 2001). Foram avaliados o número de pacientes que interromperam o tratamento devido a RAM.

Quadro 1. Escala de probabilidades de Reações Adversas a Medicamentos (RAM)

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	

Fonte: (NARANJO et al., 1981)

Quadro 2. Graus de Toxicidade 3 e 4 pelos critérios de Graduação do NCI/EUA (2006)

TIPO	GRAU 3 (Grave)	GRAU 4 (Incapacitante ou com risco de vida)
Náuseas	Ingestão significativamente diminuída	Sem ingestão significativa
Vômitos	6-10 episódios em 24 horas	Mais de 10 episódios em 24 horas
Diarréia	7-9 evacuações/dia, ou incontinência	Mais de 10 evacuações /dia ou diarréia sanguinolenta
Dermatite	Máculas, pápulas ou erupções vesiculares sintomáticas generalizadas	Dermatite esfoliativa ou ulcerativa
Cefaléia	Refratária grave	
Neuro-sensorial	Perda sensorial objetiva grave	

Fonte: adaptado de BRASIL, 2001.

Os casos de RAM foram notificados em formulário interno da unidade.

O presente estudo, registrado como 098/07 foi iniciado após a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da unidade em 25 de janeiro de 2007.

Resultados e Discussão

No acompanhamento de 228 pacientes em uso de doses terapêuticas, foram relatadas 227 reações adversas não hematológicas ao mesilato de imatinibe por 106 pacientes (Tabela 1).

Destas: prurido, fraqueza muscular, fotossensibilidade, parestesia, hipocalcemia, ressecamento da pele, hipopigmentação, constipação, flatulência, alterações no paladar, pirexia, insônia ocorreram numa frequência aproximada à descrita pelo fabricante do medicamento. Diarréia, edema periorbitário, retenção hídrica, dermatite, dores musculares, dispepsia, cefaléia, eritema e dor abdominal ocorreram numa frequência menor do que a indicada na monografia do produto.

Funke *et al.*, (2005) e Aquino *et al.*, (2009) apresentaram os resultados do acompanhamento de 98 e 18 pacientes, respectivamente, observando a frequência de reações gastrointestinais e câibras musculares em torno de 0,1 menor que a descrita pelo fabricante e um pouco abaixo do que foi encontrado no presente estudo com 228 pacientes.

Kantarjian *et al.* (2004) em um estudo norte-americano realizado com 114 pacientes obteve uma frequência inferior a 0,1 de ocorrência de vômitos, diarréia, fadiga e retenção hídrica

em grau 3 de toxicidade. O mesmo trabalho relatou que não foi necessária a interrupção do tratamento em nenhum caso e que retenção hídrica em grau 2 de toxidade foi a RAM onde o manejo farmacológico se tornou indispensável.

Algumas reações de maior gravidade como: hemorragia gastrointestinal, trombose/embolia, neuropatia periférica, hiperpigmentação e confusão mental foram relatadas em frequência maior que na descrição do fabricante. Trombose e confusão mental eram descritas como reações raras. Funke *et al.* (2005) também citaram ocorrência de um caso de trombose no estudo com 98 pacientes Três pacientes se queixaram de dores no peito, reação não relatada pelo fabricante. Seis pacientes tiveram descontinuidade do tratamento devido a náuseas e vômitos severos, grau 4, (n= 4/ 1,8 %), trombose (n= 1/ 0,4%) e confusão mental (n= 1/ 0,4%). Retenção hídrica, náuseas e vômitos foram as reações adversas onde inevitavelmente se associou diuréticos, antagonistas H2 e antieméticos, respectivamente.

Durante o acompanhamento farmacoterapêutico, observou-se que o relato de transtornos gastrointestinais (n=63) ocorria com maior frequência pelos pacientes que utilizam a apresentação de comprimido de 400 mg, em relação àqueles onde se dispensava a apresentação de 100 mg (75/25%). Em vinte e oito casos com a descrição desta RAM, a mudança da apresentação de 400 mg para 100 mg significou a melhora do paciente. A partir desta observação, preconizou-se a dispensação da apresentação de 100 mg de tantos comprimidos revestidos quanto fossem necessários para a dose diária.

Dois pacientes em crise blástica que tiveram o tratamento suspenso devido à ocorrência de confusão mental e trombose evoluíram ao óbito durante a internação no Instituto. Cerca de 22 % dos pacientes que apresentaram RAM (n= 23) não mantinham adesão ao tratamento.

Os pacientes com intolerância gastrointestinal severa, relatados acima, retornaram ao uso de mesilato de imatinibe em uma dose inferior (300 mg/dia), conforme recomendação do Ministério da Saúde na Portaria nº431 de 2001.

Em comparação com os fármacos interferon e citarabina, utilizados anteriormente para o tratamento de primeira linha da LMC, Funke *et al.*, (2008) numa revisão dos principais estudos clínicos publicados sobre o mesilato de imatinibe, apontaram que o uso deste inibidor de tirosina quinase estaria se consolidando por eficácia e segurança. Tal colocação mostra-se importante e, particularmente, esperada por se tratar de um fármaco de maior seletividade. Porém a ocorrência de descontinuidade no tratamento, durante o acompanhamento por quatro anos, observada neste trabalho, por seis pacientes dentre 228 é importante, principalmente, por se tratar de uma análise de reações exclusivamente não hematológicas.

Tabela 1. Comparação da frequência observada com a frequência descrita pelo fabricante - Pouco Frequente (menor que 0,01) / Frequente (0,01-0,1) / Muito Frequente (maior que 0,1) de reações adversas em uso de mesilato de imatinibe.

Reação Adversa	Frequência descrita pelo fabricante	Frequência observada
Náuseas e Vômitos	Maior que 0,1	0,14
Cãimbras musculares	Maior que 0,1	0,13
Diarréia	Maior que 0,1	0,08
Edema Periorbitário	Maior que 0,1	0,053
Retenção Hídrica	Maior que 0,1	0,075
Dores musculares	Maior que 0,1	0,046
Cefaléia	Maior que 0,1	0,027
Dermatite	Maior que 0,1	0,038
Dispepsia	Maior que 0,1	0,025
Dor Abdominal	Maior que 0,1	0,004
Prurido	0,01 a 0,1	0,043
Fraqueza muscular	0,01 a 0,1	0,03
Eritema	0,01 a 0,1	0,004
Pele Seca	0,01 a 0,1	0,017
Pirexia	0,001 a 0,1	0,009
Insônia	0,01 a 0,01	0,014
Parestesia	0,01 a 0,1	0,009
Constipação	0,01 a 0,1	0,017
Fratulência	0,01 a 0,1	0,017
Alterações no paladar	0,01 a 0,1	0,009
Fotossensibilidade	Menor que 0,01	0,005
Hemorragia gastrointestinal	Menor que 0,01	0,01
Hipocalcemia	Menor que 0,01	0,005
Neuropatia periférica	Menor que 0,01	0,015
Hipopigmentação	Menor que 0,01	0,005
Hiperpigmentação	Menor que 0,01	0,01
Trombose/embolia	Sem valor associado	0,01
Confusão mental	Sem valor associado	0,005

O Algoritmo de Naranjo foi um bom método para estudo da causalidade de 60 reações adversas (30%) de uma amostra de 23 pacientes. Para todas as análises, as questões “A reação reaparece quando um placebo é administrado?” e “A droga foi detectada no sangue ou em outros fluidos biológicos em concentrações sabidamente tóxicas?” não influenciaram no score, uma vez que era inviável a introdução de placebo para uma doença de alta gravidade e não havia possibilidade de dosagem plasmática do fármaco (Quadro 1). O fato de existirem causas alternativas para a ocorrência das reações, como o uso de outros fármacos, também contribuíram para a falta de definição das mesmas.

Houve 2 reações definidas, 24 reações prováveis, 34 reações possíveis e nenhuma reação duvidosa (Gráfico 1).

Do total de 106 pacientes com queixa de reações adversas, 87 relataram melhora após a intervenção do farmacêutico junto ao paciente ou à equipe de saúde.

Causalidade das suspeitas de RAM analisadas

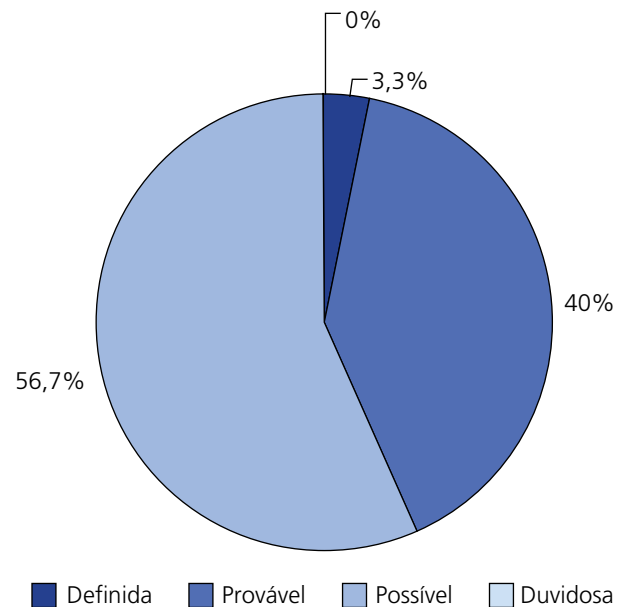


Gráfico 1. Resultado da análise da causalidade pelo método do Algoritmo de Naranjo em 60 reações adversas de uma amostra de 23 pacientes.

CONCLUSÃO

Os resultados demonstraram uma frequência maior de reações graves como hemorragia gastrointestinal, trombose/embolia, neuropatia periférica, hiperpigmentação e confusão mental em relação à descrição do fabricante. A ocorrência de reações severas como trombose e confusão mental, que são incapacitantes ou representam risco de vida para o paciente (Grau 4) numa população de aproximadamente 228 indivíduos, caracterizadas como reações raras pelo fabricante indicam a extrema necessidade de monitoramento destes pacientes. Estas reações são as de maior objetivo para o progresso da Farmacovigilância, uma vez que o monitoramento no uso de medicamentos novos possibilita a avaliação de problemas relacionados a medicamentos que não foram identificados na fase clínica.

O acompanhamento, análise e manejo das RAM apresentados a partir da interface entre a Farmacovigilância e a Atenção Farmacêutica corroboram para a reafirmação da importância do profissional farmacêutico junto à equipe multiprofissional frente à assistência ao paciente.

AGRADECIMENTOS

À Pedro Paulo Magalhães Chrispim pela revisão do texto.

REFERÊNCIAS

- AQUINO, S.S.; GONÇALVES, R.P. & SILVA, L.B. Acompanhamentoarmacoterapêutico dos pacientes com leucemia mielóide crônica em uso de imatinibe na Universidade Federal do Ceará. *Rev. Bras. Hematol. Hemater.* 31(3): 137-142, 2009.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA – ABRALE. **Doenças e Tratamentos Leucemia. Leucemia Mielóide Crônica (LMC).** Disponível em: <<http://www.abrale.org.br/doencas/leucemia/lmc.php>> Acesso em 24 set. 2006.
- BRASIL. Portaria nº431 de 3 de outubro de 2001. Aprova Protocolo e Diretrizes Terapêuticas – Leucemia Mielóide Crônica do Adulto. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil.** Poder Executivo. Brasília, DF. 5 out. 2001. 192-E. Disponível em <http://sna.saude.gov.br/legisla/legisla/alta_canc/SAS_P431_01alta_canc.doc>. Acesso em 26 jun. 2007.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA A SAÚDE. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: medicamentos excepcionais.** Brasília, 2002. 602 p.
- COTRAN, R. S.; KUMAR, V. & COLLINS, T. R. **Pathologic basis of disease.** 6. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999 1400 p.
- DOBBIN, J. A. & GADELHA, M. I. P. **Mesilato de Imatinibe para Tratamento de Leucemia Mielóide Crônica.** *Rev Bras. Cancerol.*, 48(3): 429-438, 2002
- FUNKE, V.A.M.; MEDEIRO, C.R.; LIMA, D.H.. SETUBAL, D.C., BITENCOURT, M.A., BONFIM, C.M., RUIZ, J., NETO, J.Z., PASQUINI, R. **Therapy of chronic myeloid leukemia with imatinibe mesylate in Brazil: A study of 98 cases.** *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, 27(3):159-165. 2005
- FUNKE, V.A.M.; SETUBAL, D.C.; RUIZ, J. AZAMBUJA, A.P., LIMA, D.H., KOJO, T.K., PASQUINI, R. **O tratamento de Leucemia Mielóide Crônica com mesilato de imatinibe.** *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, 30(1):27-3, 2008.
- KANTARIAN, H.; TALPAZ, M.; O'BRIEN S. GARCIA-MANERO G.; VERSTOVSEK S.; GILES F.; RIOS M. B.; SHAN J.; LETVAK L.; THOMAS D.; FADERL S.; FERRAJOLI A.; CORTES J. **High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome–positive chronic phase chronic myeloid leukemia.** *Blood J.*, 103(8): 2004.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE – NCI. **Câncer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events.** Version 3.0. Publicado em 9 de agosto 2006. Disponível em <<http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>> Acesso em 26 jun. 2007.
- NARANJO, C.A.; BUSTO, U.; SELLERS, E.M. SANDOR, P., RUIZ, I., ROBERTS, E.A., JANECEK, E., DOMECK, C., GREENBLAT, D.J. **A method for estimating the probability of adverse drug actions.** *Clin. Pharmacol. Ther.*, 46: 239-245. 1981.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. ORGANIZAÇÃO. **El papel del farmacêutico en el sistema del atención de salud.** Informe de La Reunión de la OMS Tokio, Japón, 31 de agosto al 3 de septiembre de 1993.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OPAS/ OMS. **Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância.** Brasília: 2005.
- QUINTAS-CARDAMA, A.; KANTARIAN H. ; TALPAZ M.; O'BRIEN S.; GARCIA-MANERO G.; VERSTOVSEK S.; RIOS M. B.; HAYES K.; GLASSMAN A.; BEKELE B. N.; ZHOU X.; CORTES J. **Imatinib mesylate therapy may overcome the poor prognostic significance of deletions of derivative chromosome 9 in patients with chronic myelogenous leukemia.** *Blood J.*, 105(6): 2005.
- 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.
- NONINO, A. **Problemas e perspectivas do tratamento da Leucemia Mielóide Crônica no Brasil**. *Rev. Bras. Hematol. Hemater*, 30 (1):66-69, 2008.
- ROSTI, G. A.; MARTINELLI, G.; BASSI, S. AMABILE, M.; TRABACCHI, E.; GIANNINI, B.; CILLONI, D.; IZZO, B.; VIVO, A.; TESTONI, N.; CAMBRIN, G. R.; BONIFAZI, F.; SOVERINI, S.; LUATTI, S.; GOTTARDI, E.; ALBERTI, D.; PANE, F.; SALVATORE, F.; SAGLIO, G.; BACCARANI, M. **Molecular response to imatinib in late chronic-phase chronic myeloid leukemia**. *Blood J.*, 103(6): 2004.
- ROZENFELD, S. **Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas**. *Cad. Saúde Pública*, 14(2): 237-263, 1998.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International drug monitoring: the role of national centers**. (WHO-Technical Reports Series, 498).Geneva: 1972.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **About the UMC**. 2007. Disponível em: <<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=13142&mn=1517>>. Acesso em 01 jul. 2007.
- WHO-ART. **The WHO Adverse Reaction Terminology**. Disponível em: <<http://www.umd-products.com/graphics/3149.pdf>>. Acesso em 10 maio 2008.
- WHO COLLABORATING CENTRE.- NORWEGIAN INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH. **Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification Index**. Disponível em http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ Acesso em 30 de setembro de 2009.

Recebido em 06/10/2009
Revisado em 09/10/2009 e 30/11/2009
Aceito em 26/01/2010

Correspondência:
eclfar@yahoo.com.br
eclima@hucff.ufrj.br
apaqueiroz@ig.com.br
simone_cataldo@hotmail.com