



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



MONOGRAFIA

**O USO DO RUXOLITINIB NA TERAPIA DA
MIELOFIBROSE PRIMÁRIA**

Roberto Santos Silva

Salvador (Bahia)
Maio, 2016

Universidade Federal da Bahia
Sistema de Bibliotecas
Bibliotheca Gonçalo Moniz – Memória da Saúde Brasileira

S586 Silva, Roberto Santos.
O Uso do ruxolitinib na terapia da mielofibrose primária / Roberto Santos
Silva. – 2016.

36 fl. ; il.

Orientador: Prof. Murilo Pedreira Neves Júnior.
Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Federal da Bahia,
Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2016.

1.Mielofibrose primária; 2. Ruxolitinib; 3. Tratamento convencional; 4.
Inibidor de JAK 1 e 2. I.Neves Júnior, Murilo Pedreira. II. Universidade
Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 615



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



MONOGRAFIA

O USO DO RUXOLITINIB NA TERAPIA DA MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

Roberto Santos Silva

Professor orientador: **Murilo Pedreira Neves Júnior**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Maio, 2016

Monografia: *O Uso do Ruxolitinib na Terapia da Mielofibrose Primária* de **Roberto Santos Silva**.

Professor orientador: **Murilo Pedreira Neves Júnior**

COMISSÃO REVISORA: **Murilo Pedreira Neves Júnior** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

- **Maria de Fátima Diz Fernandez**, Professora do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Wania Márcia de Aguiar**, Professora do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Membro suplente

Adson Roberto Santos Neves, Professor do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2016.

“O maior erro que você pode cometer na vida é ficar o tempo todo com medo de cometer algum”

Elbert Hubbard

Agradeço a Deus, aos meus pais e irmãos, a minha esposa **Sílvia** e a meu filho **João Victor**.

EQUIPE

- Roberto Santos Silva, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: rooberty@gmail.com;
- Professor orientador: Murilo Pedreira Neves Júnior. Correio-e: murilo.neves@hotmail.com;

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios

AGRADECIMENTOS

- Ao meu professor orientador **Murilo Pedreira Neves Júnior** pelo otimismo e apoio na execução deste trabalho
- À acadêmica **Ingrid Monteiro Silva** pelo incansável companheirismo e espírito de trabalho em equipe

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS	2
LISTA DE SIGLAS	3
I. RESUMO	5
II. OBJETIVOS	6
II. 1 OBJETIVO GERAL	6
II. 2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	6
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	7
III. 1 ASPECTOS CLÍNICOS E FISIPATOLOGIA	7
III. 2 TRATAMENTO	8
V. METODOLOGIA	11
VI. RESULTADOS	13
VII. DISCUSSÃO	28
VIII. CONCLUSÕES	30
IX. SUMMARY	31
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
XI. ANEXOS	35

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

FIGURAS

FIGURA I - Efeito do ruxolitinib nas vias de sinalização JAK 1, JAK 2 e JAK2V617F	10
FIGURA 1 - Estimativa de sobrevida de Kaplan-Meier	23
FIGURA 2 - Estimativa de sobrevida desde o diagnóstico de pacientes MPF que se tornam IPSS de risco intermediário-2 e alto	23
FIGURA 3 - Efeito da ruxolitinib no tamanho do baço de pacientes com mielofibrose primária	24
FIGURA 4 - Comparação dos níveis de plaquetas e hemoglobina ao longo de 156 semanas nos tratamentos melhor terapia disponível <i>versus</i> terapia com ruxolitinib	25
FIGURA 5 - Comparação da monoterapia do ruxolitinib <i>versus</i> ruxolitinib combinado com a inibição da HSP90	26
FIGURA 6 - Escores de sintomas individuais no início do estudo (em pacientes com sintomas no início do estudo), medida pelo o MFSAF v2.0 e (individual symptoms and Total Symptom Score [TSS])	27

TABELAS

TABELA I - Fatores prognósticos de acordo com a classificação WHO – presença de displasia e grupo de risco de acordo com classificação IPSS	9
TABELA 1 - Características dos estudos selecionados por metodologia	15

LISTA DE SIGLAS

COMFORT-1 - Estudo Controlado da Mielofibrose com Inibidor Oral Jak/ Tratamento-I (*do inglês – Controlled Myelofibrosis Study With Oral JAK InhibitorTherapy 1*).

COMFORT-2 - Estudo Controlado da Mielofibrose com Inibidor Oral Jak/ Tratamento-II(*do inglês – Controlled Myelofibrosis Study With Oral JAK InhibitorTherapy 2*).

DIPSS – Dinâmica do Sistema de Pontuação de Prognóstico Internacional (*do inglês Dynamic International Prognostic Scoring System*)

FDA – Food and Drug Administration (agência americana que regula medicamentos e alimentos).

IBPC QLQ-C30 – Questionário da Organização Europeia de Investigação e Tratamento da Qualidade de Vida no Câncer (*do ingles European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*)

IL-6 - Interleucina 6

IPSS –Sistema de Pontuação de Prognóstico Internacional (*do inglês - International Prognostic Scoring System*)

JAK 1 - Janusquinasas 1 (*do inglês - Janus Kinases 1*)

JAK 2 - Janusquinasas 2 (*do inglês - Janus Kinases 1*)

LDH -Lactato Desidrogenase

LMC - Leucemia Mielóide Crônica

MDP – Mielodisplasias Primárias

MESH – Termos e títulos da área médica pela qual a pesquisa é submetida (*do inglês - Medical Subject Headings Terms*)

MFP – Mielofibrose Primária

MFSAF v2.0 – Questionário Modificado da Avaliação da Mielofibrose (*do inglês - Modified Myelofibrosis Symptom Assessment*)

NMP - Neoplasias Mieloproliferativas

OMS - Organização Mundial de Saúde

PGIC - Escala de Fadiga e Impressão Global de Mudança no Paciente (*do inglês - Fatigue Scale and Patient Global Impression of Change*)

PROMIS – Planilha de Apresentação dos Resultados do Sistema de Informação de Medição (*do inglês – Patient Reported Outcomes Measurement Information System*)

PV – Policitemia Vera

QV– Qualidade de Vida

SMD – Síndrome Mielodisplásicas

STAT- Transdução de Sinal e Ativação de Transcrição (*do inglês - Signal Transducer and Activator of Transcription*)

TYK 2 – Tiroquinase 2 (*do inglês Tyrokinase 2*)

TE - Trombocitemia Essencial

TNF- α - Fator de Necrose de Tumor – alfa (*do inglês -Tumor NecrosisFactor – alfa*)

TSS - Pontuação Total de Sintomas (*do inglês -Total Symptom Score*)

WBC – Glóbulo Branco (*do inglês - White Blood Cell*)

WHO – Organização Mundial de Saúde (*do inglês - World Health Organization*)

I. RESUMO

Fundamentação teórica e justificativa: a mielofibrose primária (MFP), descrita em 1870 por Heuck é uma doença hematológica maligna crônica, caracterizada por um distúrbio clonal no qual ocorre a proliferação de todas as séries hematopoiéticas e fibrose medular progressiva. A incidência estimada é de 0,5 a 1,33 casos por 100.000 habitantes/ano. A idade média ao diagnóstico é de 60 anos (50-69 anos) e a sobrevida é de 54% em 3 anos. Nos Estados Unidos, o ruxolitinib é amplamente administrado em pacientes diagnosticados com a doença desde 2011, no Brasil foi autorizado o uso pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em outubro de 2015.

Objetivo: este estudo objetiva avaliar a eficácia do medicamento ruxolitinib no tratamento da mielofibrose primária como terapia que venha substituir o tratamento convencional. **Metodologia:** através da análise de evidências em um estudo de revisão sistemática de literatura, no qual foram utilizados artigos indexados e publicados nos últimos 20 anos na base de dados PubMed e Web of Science. Na primeira foram incluídos operadores booleanos (“and”, “or”) e utilizaram-se os seguintes descritores com palavras chaves definidas pelo MESH (Medical Subject Headings Terms): "primary myelofibrosis/therapy"[Mesh] OR/ AND ruxolitinib. Na base Web of Science foram utilizados os descritores “treatment of primary myelofibrosis with ruxolitinib”, refinado pelo idioma e o tipo de artigo “article”. **Resultados:** foram avaliados 23 artigos científicos com o ruxolitinib a maioria baseados em ensaio clínicos randomizados, duplo cego, de fase III com placebo (COMFORT-1) e com melhor terapia disponível (COMFORT-2) que evidenciaram uma redução do tamanho do baço $\geq 35\%$; um aumento na sobrevida do paciente de 5 anos com 95% intervalo de confiança [IC]: 2,9-7,8 *versus* 3,5 anos com 95% [IC]: 3,0-3,9 com uma taxa de risco de IC 0,61 (95%: 0,41-0,91; P = 0,0148) e uma maior redução dos sintomas e conseqüentemente melhor qualidade de vida verificada em escalas de pontuações validadas pelo os seguintes instrumentos de medição qualitativa: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) Modified Myelofibrosis Symptom Assessment (MFSAF v2.0); Fatigue Scale and Patient Global Impression of Change (PGIC) e Total Symptom Score (TSS). **Discussão:** todos os trabalhos avaliados demonstraram que o ruxolitinib conferiu condições clínicas superiores aos pacientes, evidenciados na melhoria significativa dos sintomas relacionados com mielofibrose e a qualidade de vida, quando comparados com pacientes que receberam placebo ou melhor terapia convencional, porém, estudos desta droga em combinação com outros medicamentos podem alcançar efeitos ainda melhores. **Conclusão:** o ruxolitinib se constitui como uma esperança factível no tratamento medicamentoso da mielofibrose primária, no entanto, por se tratar de uma droga nova, seus efeitos ainda precisam ser mais aprimorados.

Palavras-chave: 1. Mielofibrose primária; 2. Ruxolitinib; 3. Tratamento convencional; 4. Inibidor de JAK 1 e 2.

II. OBJETIVOS

II. 1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia do medicamento ruxolitinib no tratamento da mielofibrose primária como terapia que venha substituir ou auxiliar o tratamento convencional.

II. 2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Comparar a eficácia do medicamento ruxolitinib em relação ao tratamento convencional;
- 2- Avaliar os efeitos dos medicamentos sobre carga de sintomas e qualidade de vida (QV) do paciente;

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E JUSTIFICATIVA

As síndromes mieloproliferativas crônicas, atualmente denominadas neoplasias mieloproliferativas (NMP), dentre elas a mielofibrose primária (MFP), são classificadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como doenças clonais de célula-tronco hematopoiética, nas quais há a proliferação aumentada de uma ou mais das séries mieloides (granulocítica, eritrocítica, megacariocítica ou mastocítica) com maturação eficaz.¹

A mielofibrose primária, doença clonal, descrita em 1870 por Heuck é originada de uma transformação neoplásica de célula hematopoiética pluripotente (célula-tronco) acompanhada de alterações reacionais intensas do estroma medular com estroma colagênico, osteosclerose e angiogênese, ou seja, a medula óssea se torna extremamente densa e rígida, produzindo células sanguíneas anormais e imaturas.²

Com o desenvolver da doença muitas vezes assintomático, ocorre à proliferação de todas as séries hematopoiéticas e fibrose medular progressiva. Cujo principal sintoma é a esplenomegalia, um quadro leucoeritoblástico no sangue periférico, presença de hemácias em lágrima (daciócitos), vários graus de fibrose medular e hematopoiese extramedular, podendo evoluir com hepatoesplenomegalia, também denominada metaplasia, e acometer vários órgãos.³

III.1 ASPECTOS CLÍNICOS EFISIOPATOLOGIA

A incidência estimada é de 0,5 a 1,5 casos por 100.000 habitantes/ano. A idade média ao diagnóstico é de 60 anos (50-69 anos) e a sobrevida é de 54% em 3 a 10 anos. Homens são ligeiramente mais afetados do que mulheres. Um quarto dos pacientes é assintomático.⁴

O diagnóstico da MFP exige que os critérios de diagnóstico estabelecidos em 2008 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) sejam cumpridos. Os critérios maiores incluem: a proliferação de megacariócitos com reticulina atípica e/ou colágeno fibrosos ou pré-fibróticos características MPF (alterações em megacariocitose aumento da celularidade da medula, a proliferação de granulócitos e geralmente diminuiu eritropoiese) sem fibrose reticulina; ausência de critérios da OMS para a Leucemia Mielóide Crônica (LMC), Policitemia Vera (PV), outras síndromes mielodisplásicas (SMD) ou outra neoplasia mielóide e presença da mutação JAK2 V617F ou outro marcador clonal, ou ausência de causas reativas comprovados de fibroses.⁵ Os critérios menores são: leucoeritroblastose; aumento do nível sérico de lactato desidrogenase (LDH); anemia e esplenomegalia palpável. O diagnóstico MFP exige atender todos os três critérios maiores e dois critérios menores.⁶ Apesar do uso desses critérios, alguns diagnósticos diferenciais permanecem difíceis, particularmente entre algumas formas de fibrose e MFP; e entre Trombocitemia Essencial

(TE) e algumas formas primitivas de MFP (MFP pré- fibrótica). Estas distinções são importantes para o prognóstico.⁷

O quadro clínico caracteriza-se com os pacientes apresentando desconforto abdominal, dificuldade para deambular, compressão pélvica e restrição respiratória, provocada pela elevação da cúpula diafragmática esquerda. Os exames hematológicos apresentam valores que variam desde a normalidade até a pancitopenia grave. A leucopenia e a trombocitopenia geralmente não são acompanhadas de manifestações clínicas, porém a anemia provoca dispneia, taquicardia e adinamia. Em presença de fatores predisponentes, esses pacientes podem também desenvolver insuficiência cardiocirculatória.⁸

Na MFP, a fibrose é devida à proliferação clonal da célula hematopoiética que leva a hiperplasia de megacariócitos e de monócitos que liberam fator de crescimento fibrogênico. A mutação JAK2 v617F é a mais frequente, detectada em 50% dos casos. A JAK2 está incluída em uma família de cinases de tirosina não-receptores citoplasmáticos (janusquinasas), juntamente com JAK1, JAK3 e TYK2. No entanto, alguns autores acreditam que a MFP não seja consequência de uma única mutação e sim o acúmulo de múltiplas lesões genéticas e de evento epigenético.^{3,9}

III.2 TRATAMENTO

O tratamento convencional com o transplante de medula óssea é a única medida curativa, porém não está estabelecido o melhor momento para sua realização durante o curso da doença.¹⁰ Antigamente, limitado a pacientes mais jovens, pode ser indicado hoje para pacientes em idade mais avançada em condições não mieloablastivas ou em regimes com doses reduzidas. Em crianças, altas doses de cortisona auxiliam também no controle da mielofibrose.¹¹

O tratamento convencional para MFP é limitado. Apesar dos esforços de investigação sobre a MFP, o seu tratamento ainda está longe do ideal e a expectativa de vida média desses pacientes continua a ser curta, geralmente de 5 a 7 anos. Dessa forma, a abordagem terapêutica é feita usando como base na dinâmica do sistema de pontuação de diagnóstico internacional (DIPSS) e nas características individuais do paciente.¹² A melhor terapia disponível se resume a terapia sintomática farmacológica e de suporte clínico necessário, com atenção aos os efeitos adversos inerentes a qualquer droga utilizada. Podendo o paciente se beneficiar com andrógenos, danazol ou talidomida, com ou sem prednisona como primeira linha para tratar a anemia. A lenalidomida também pode ser utilizada, principalmente em pacientes que não respondem as opções anteriores. Para o controle de sintomas esplenomegalia, a hidroxiureia é a principal droga utilizada; raramente, esses pacientes podem necessitar de esplenectomia ou irradiação esplênica.¹³ Na busca de novas drogas, particularmente aquelas para o tratamento da MFP e outras MDP, a via JAK-STAT, se destina a

alterar o paradigma de terapia desta doença, com ênfase na potencialmente de mudar a sua história natural, os inibidores de JAK continuam a ser a "grande aposta" para o tratamento MFP, mesmo em pacientes com mutação negativa para JAK2 V617F. E quando testado a eficácia e segurança do ruxolitinib, um potente inibidor seletivo da JAK 1 e 2, e comparado com a melhor terapia disponível para o tratamento da mielofibrose, observou-se uma marcante e duradoura redução da esplenomegalia e principalmente de sintomas relacionados com a enfermidade, proporcionando melhora da qualidade de vida, além de demonstrar menor efeito colaterais ou tóxico para o paciente.¹⁴

Tabela I. Fatores prognósticos de acordo com a classificação WHO – presença de displasia e grupo de risco de acordo com classificação IPSS.

Sistema	Prognóstico	Sobrevida média (meses)	
Linhagem (RA; RARS)	Displasia unilineal	36.3	P= 0.01
	Displasia multilineal	14.9	
IPSS	Baixo	39.1	P< 0.05
	Intermediário 1	25.2	
	Intermediário 2	8.3	
Linhagem + IPSS	Unilineal + baixo	42.5	P< 0.05
	Multilineal + baixo	11.1	
	Unilineal + intermediário - 1	29.6	
	Multilineal + intermediário- 1	10.1	
Grupo de Risco		Pontuação	
Baixo		0	
Intermediário I		0,5 a 1	
Intermediário II		1,5 a 2	
Alto		> 2,5	

FONTE: Apa & Gutz (2006).

Atualmente, o uso dos inibidores JAK 1 e 2 usados no tratamento de mielofibrose (MFP), especialmente o ruxolitinib, medicamento com o nome comercial de Jakafi[®], sendo desenvolvido pelos laboratórios Incyte Corporation e a Novartis AG., consiste em bloquear um grupo de enzimas conhecidas como cinases Janus (JAK), as quais estão envolvidas na produção e crescimento das células sanguíneas.¹⁵

Na mielofibrose, essas enzimas estão sobre ativadas, o que leva à produção de muitas células sanguíneas anormais e imaturas. Estas células sanguíneas imaturas migram para os órgãos, incluindo o baço, o que provoca a sua dilatação. Ao bloquear as enzimas, esta droga diminui a produção de células sanguíneas anormais, reduzindo assim a dilatação do baço e os sintomas da doença, além de proporcionar uma significativa melhora no quadro clínico geral do paciente.¹²

Em novembro de 2011, o ruxolitinib foi aprovado pelo os EUA Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento MFP de intermediária ou de alto risco ,incluindo MF primário, Pócitemia Vera (PV) pós MFP e Trombocitemia Essencial (TE) pós MFP.¹ No Brasil a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) só autorizou o uso do medicamento em outubro de 2015. Em ensaios clínicos randomizados, o ruxolitinib foi mostrado para reduzir o volume do baço e melhorar os sintomas relacionados com o MFP e medidas de qualidade de vida. As evidências também sugerem que a terapia ruxolitinib tem uma vantagem de sobrevida do paciente em relação ao placebo e melhor tratamento disponível.¹⁶

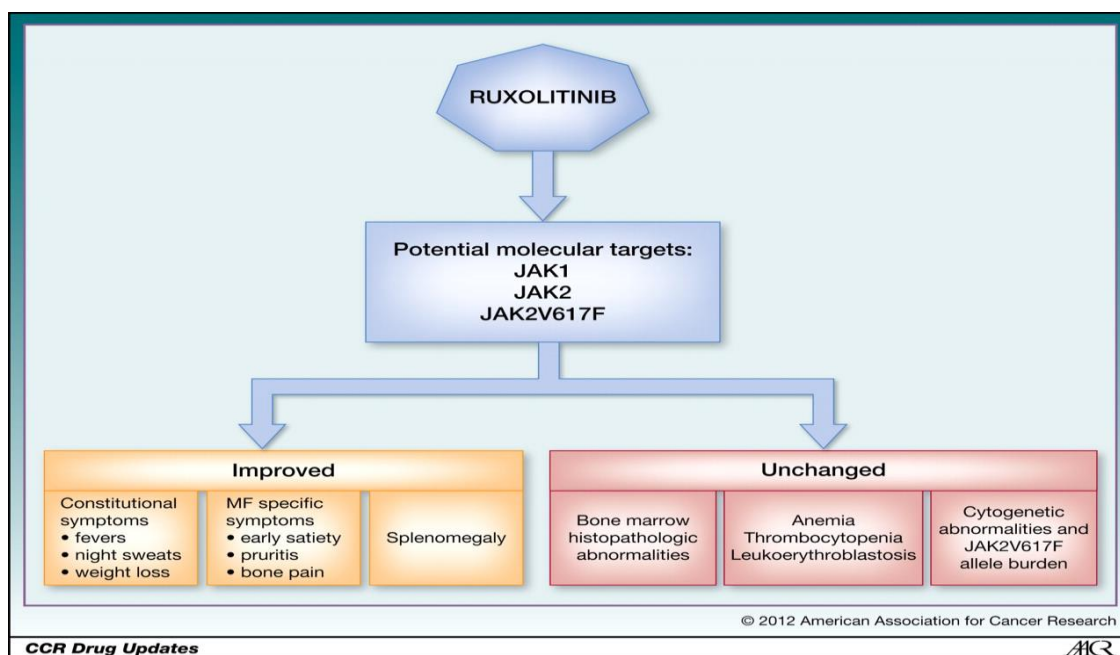


Figura I. Efeito do ruxolitinib nas vias de sinalização JAK 1, JAK 2 e JAK2V617F.

Fonte: Mascarenhas et al (2012).

IV. METODOLOGIA

IV. I - Desenho do estudo

Revisão sistemática da literatura.

IV. II - Critérios de seleção das publicações

IV. II. I - Delineamentos: durante a revisão sistemática foram selecionados ensaios clínicos para a análise da temática em questão.

IV. II. II - Intervenções: avaliar a eficácia do tratamento da mielofibrose primária com o medicamento ruxolitinib.

IV. II. III - População: pacientes compreendidos entre a faixa etária igual ou superior a 60 anos, assim definidos como idosos pela Organização Mundial de Saúde (OMS), ao ser levado em conta dentre outros fatores o nível sócio-econômico dos países em desenvolvimento.

IV. II. IV - Artigos publicados na língua inglesa e portuguesa: Foram selecionados na presente revisão sistemática, artigos da língua portuguesa e inglesa que preencheram os requisitos do delineamento da metodologia para a inclusão das publicações.

IV. III – Critérios de exclusão das publicações

Revisões não sistemáticas; artigos que não atendessem a proposta do conteúdo da presente pesquisa; estudos os quais os experimentos não fossem feitos em humanos; publicações fora do idioma inglês ou português.

IV. IV – Base de dados

A busca de publicações foi realizada nas bases de dados PubMed e Web of Science. Na primeira foram incluídos operadores booleanos (“and”, “or”) e utilizaram-se os seguintes descritores com palavras chaves definidas pelo MESH (Medical Subject HeadingsTerms): "primary myelofibrosis/therapy"[Mesh] OR/ AND ruxolitinib.

Na base de dados Web of Science foram utilizados os descritores “treatment of primary myelofibrosis with ruxolitinib”, refinado pelo idioma e o tipo de artigo “article”.

V. RESULTADOS

V.I - Pubmed

Considerando o método de busca descrito anteriormente foram encontrados 98 artigos na base de dados pubmed, esses foram identificados e listados para a devida análise. Em ato contínuo, foi realizada a triagem em relação aos casos clínicos, e desses sobraram 15 artigos os quais dois foram excluídos por não trazerem informações importantes e pertinentes para a temática. Treze artigos foram selecionados para leitura completa.

V.II- Web of Science

Em decorrência do método de busca já explicitado, foram encontrados 29 artigos nesta base de dados. Desses, 19 artigos foram excluídos por não possuírem relação temática com a pesquisa ora realizada. 10 foram selecionados para a leitura completa.

Fluxograma do processo de seleção dos artigos

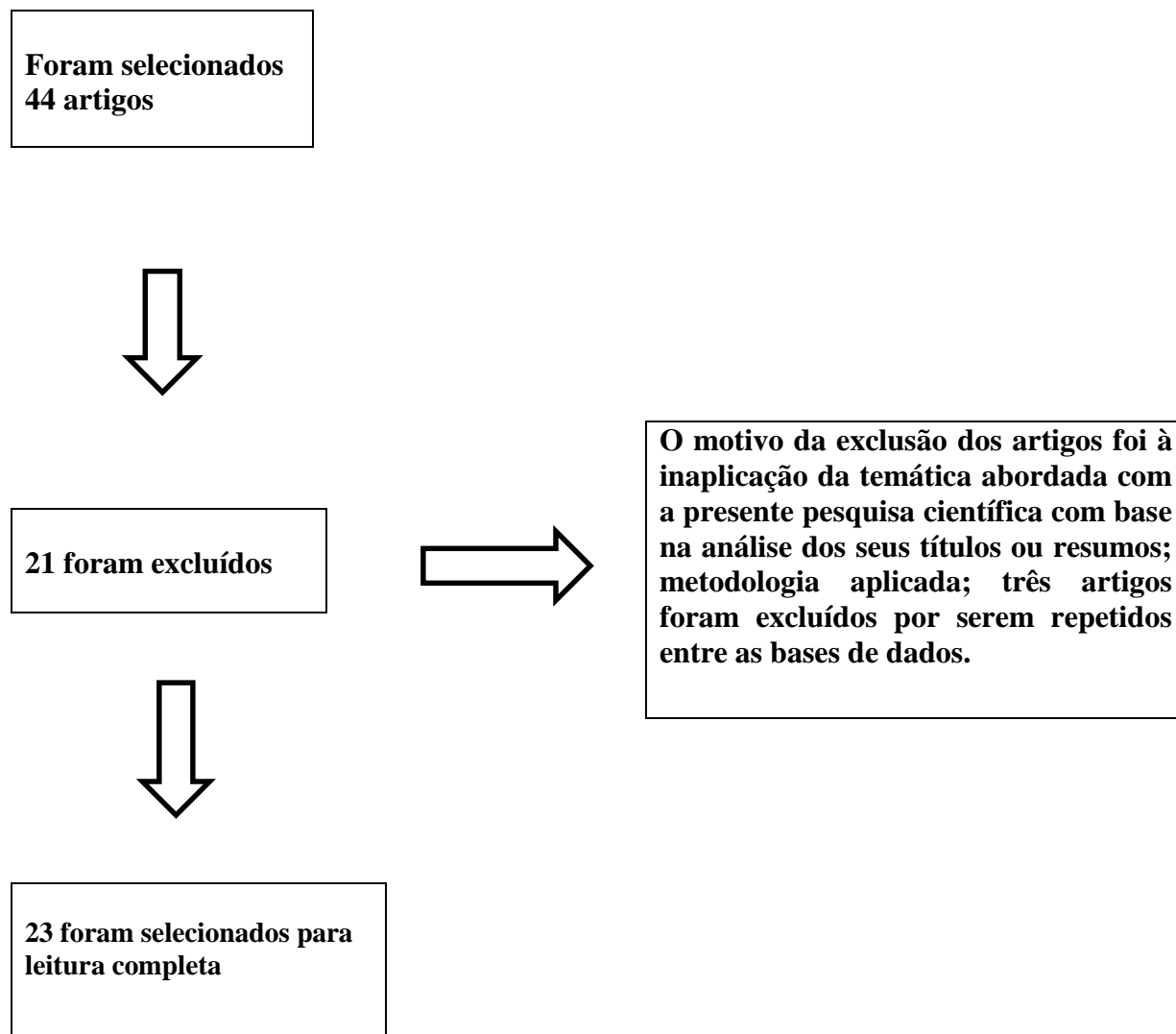


Tabela 1. Características dos estudos selecionados por metodologia

Nº	Artigo	Autor	Ano	Tipo de estudo	Resultados
1	Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib in the COMFORT-II study	Guglielmelli et al.	2014	Ensaio Clínico Randomizado	O ruxolitinib melhorou a sobrevivência independente do perfil de mutação e reduziu o risco de morte em pacientes que abrigam um conjunto de mutações prejudiciais prognostically (ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1 / 2) com uma taxa de risco de 0,57 (intervalo de confiança de 95%: 0,30-1,08) vs melhor tratamento disponível.
2	Impact of ruxolitinib on the natural history of primary myelofibrosis: a comparison of the DIPSS and the COMFORT-2 cohorts.	Passamonti et al.	2014	Ensaio Clínico Randomizado e Estudo de Coorte	Os pacientes que recebem ruxolitinib tiveram maior sobrevida (5 anos, 95% intervalo de confiança [IC]: 2,9-7,8 vs 3,5 anos, 95% CI: 3,0-3,9), com uma taxa de risco de CI 0,61 (95%: 0,41-0,91; P = 0,0148). Esta observação sugere que ruxolitinib pode modificar a história natural da MFP.
3	Interim analysis of safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts.	Talpazet al.	2013	Ensaio Clínico Randomizado	Os resultados sugerem que uma dose inicial baixa de ruxolitinib com escalação para 10 mg BID pode ser apropriado em pacientes com mielofibrose baixa contagem de plaquetas.
4	Three-year efficacy, safety, and survival findings from	Cervantes et al.	2013	Ensaio Clínico	. O ruxolitinib continua a ser bem tolerado. A anemia e

	COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis.			Randomizado	trombocitopenia foram as principais toxicidades, mas eles foram geralmente controláveis, melhorou ao longo do tempo, e raramente levaram à descontinuação do tratamento (1% e 3,6% dos pacientes, respectivamente). Nenhum evento adverso não-hematológica levou à interrupção ruxolitinib definitiva em mais de 1 paciente. Além disso, os pacientes randomizados para ruxolitinib mostrou maior sobrevida global do que aqueles randomizados para BAT (hazardratio, 0,48; IC 95%, 0,28-0,85; teste log-rank, P = 0,009).
5	Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I.	Verstovsek et al.	2013	Ensaio Clínico Randomizado	A incidência de novos casos de grau 3 ou 4 anemia e trombocitopenia diminuiu ao longo do tempo aos níveis observados em pacientes que receberam placebo. Estes dados indicam que o tratamento ruxolitinib proporciona reduções duráveis no volume do baço e melhorias na qualidade de vida e sugerir uma vantagem contínua sobrevivência para ruxolitinib sobre o placebo.
6	Health-related quality of life and symptoms in patients with	Harrison et al.	2013	Ensaio Clínico	O uso do ruxolitinib resultaram em taxas significativamente

	myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy.			Randomizado	mais elevadas de resposta no estado de saúde / QV e Avaliação Funcional do linfoma (FACT-Lym). No geral, estes dados demonstram que ruxolitinib melhora na QV de pacientes com MF.
7	The clinical benefit of ruxolitinib across patient subgroups: analysis of a placebo-controlled, Phase III study in patients with myelofibrosis.	Verstovsek et al.	2013	Ensaio Clínico Randomizado	Nos doentes tratados com ruxolitinib, reduções no volume do baço e TSS e evidência de melhora da sobrevida em relação ao placebo entre os subgrupos foram consistentes com aqueles observados na população COMFORT-I, confirmando que ruxolitinib é uma terapia eficaz para o espectro de pacientes MF estudado em COMFORT -EU.
8	Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	Mesa et al	2013	Ensaio Clínico Randomizado	Pacientes tratados com ruxolitinib alcançaram melhorias clinicamente significativas nos sintomas relacionados com mielofibrose e QV, mas os pacientes que receberam placebo relataram piora dos sintomas e outros profissionais.
9	Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls.	Verstovsek et al.	2012	Estudo de Caso Controle	Os doentes com redução $\geq 50\%$ em esplenomegalia prolongou significativamente a sobrevivência versus aqueles com $<25\%$ de redução (P $<0,0001$).

					Na comparação de taxas de abandono e razões para parar a terapia aos relatados por outros 51 pacientes em ensaio de fase 1/2, e 155 doentes tratados com ruxolitinib em fase 3 COMFORT-I estudo, sugerem que a continuação da terapêutica com ruxolitinib em doses ideais contribui para os benefícios visto, incluindo benefício como sobrevida global.
10	A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis.	Verstovsek et al.	2012	Ensaio Clínico Randomizado	O ruxolitinib, em comparação com placebo, proporcionou benefícios clínicos significativos em pacientes com mielofibrose através da redução do tamanho do baço, melhoria de sintomas debilitantes relacionados com mielofibrose, e melhorar a sobrevida global.
11	JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis.	Harrison et al.	2012	Ensaio Clínico Randomizado	O ruxolitinib na terapia contínua, em comparação com o melhor tratamento disponível, foi associado com reduções acentuadas e duráveis em esplenomegalia e sintomas relacionados com a doença, melhorias no funcionamento e qualidade de vida, e efeitos tóxicos modestos.
12	Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in	TEFFERI et al.	2011	Estudo de Caso Controle	O ruxolitinib é eficaz para aliviar os sintomas constitucionais na

	myelofibrosis.				maioria dos pacientes com mielofibrose.
13	Optimizing the Management of Patients With Myelofibrosis	Manea et al	2014	Ensaio Clínico Randomizado	A terapia com o ruxolitinib oferece vantagens sobre os tratamentos paliativos anteriores e tem mostrado reduções duráveis em esplenomegalia e sintomas de doença, bem como melhorias na qualidade de vida.
14	Improved targeting of JAK2 leads to increased therapeutic efficacy in myeloproliferative neoplasms	Bhagwat et al	2014	Ensaio Clínico Randomizado	A terapia de combinação com a proteína de choque térmico 90 (HSP90) inibidor de PU-H71 e ruxolitinib reduzida total e fosfo-JAK2 e alcançou mais potente inibição da sinalização a jusante do que a monoterapia ruxolitinib. O tratamento combinado na melhoria dos hemogramas, pesos do baço, e fibrose da medula óssea reduzida em comparação com ruxolitinib sozinho.
15	Ruxolitinib for the treatment of primary myelofibrosis	Swaim et al	2014	Ensaio Clínico Randomizado	Ao direcionar diretamente tanto JAK1 e JAK2 através da inibição de pequena molécula, ruxolitinib provoca uma redução da esplenomegalia e sintomas relacionados com a doença em pacientes com mielofibrose de alto risco intermediária ou mantendo um perfil de toxicidade aceitável e uma baixa taxa de interrupção do tratamento.
16	Resolution of bone marrow fibrosis in a patient receiving	Wilkin et al	2013	Ensaio Clínico	Durante o tratamento, o paciente teve melhorias dramáticas na

	JAK1/JAK2 inhibitor treatment with ruxolitinib			Randomizado	esplenomegalia e sintomas logo após o início ruxolitinib. Com um tratamento mais longo, o paciente tinha marcado JAK2 V617F reduções no peso alelo, e fibrose da medula óssea resolvido após cerca de 3 anos de tratamento ruxolitinib. Para nosso conhecimento, este é o primeiro relato de caso detalhado de resolução de fibrose com um inibidor JAK1 / JAK2.
17	Ruxolitinib: An Oral Janus Kinase 1 and Janus Kinase 2 Inhibitor in the Management of Myelofibrosis	Verstovsek et al	2013	Ensaio Clínico Randomizado	As evidências também sugerem que a terapia ruxolitinib tem uma vantagem de sobrevivência em relação ao placebo e melhor tratamento disponível. Trombocitopenia e anemia foram os eventos adversos mais comuns associados ao tratamento. Os estudos em andamento estão avaliando a eficácia e segurança da terapia ruxolitinib em pacientes com PV e ET
18	Advances in the Management of Myelofibrosis	Komrokjiet al	2012	Ensaio Clínico Randomizado	Em estudos clínicos, ruxolitinib produziu um significativamente maior redução no tamanho do baço e melhoria da qualidade de vida em comparação com placebo ou melhor terapia disponível.
19	U.S. Food and Drug Administration Approval: Ruxolitinib for the Treatment of Patients with Intermediate and High-Risk Myelofibrosis	Deisserot et al	2012	Ensaio Clínico Randomizado	A maior proporção de pacientes em estudo uma experimentaram uma redução $\geq 50\%$ na pontuação total de sintomas durante o tratamento com

					mielofibroseruxolitinib do que com placebo (46% vs. 5%, P <0,0001).
20	Ruxolitinib: The First FDA Approved Therapy for the Treatment of Myelofibrosis	Mascarenhas et al	2012	Ensaio Clínico Randomizado	Com base nos resultados de 2 ensaios clínicos randomizados pivot de fase III, ruxolitinib tornou-se a primeira terapêutica a ser aprovado pelo os EUA Food and Drug Administration para o tratamento de pacientes com mielofibrose. Ruxolitinib oferece uma opção terapêutica oral bem tolerado para pacientes com mielofibrose com esplenomegalia sintomática e sintomas relacionados com a doença debilitante
21	JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis	Harrison et al	2012	Ensaio Clínico Randomizado	A terapia contínua com ruxolitinib em comparação com o melhor tratamento disponível, foi associado com reduções acentuadas e duráveis em esplenomegalia e sintomas relacionados com a doença, melhorias no funcionamento e qualidade de vida papel, e efeitos tóxicos modestos.
22	Ruxolitinib In the Treatment of Myelofibrosis	Yanget al	2012	Ensaio Clínico Randomizado	Em ensaios clínicos em pacientes com mielofibrose, o ruxolitinib foi geralmente associada a um perfil de tolerabilidade aceitável. No estudo controlado com

					<p>placebo, as de grau 3 ou 4 eventos adversos mais comumente reportados em receptores ruxolitinib foram trombocitopenia, anemia e neutropenia. Esses eventos adversos hematológicos foram geridos principalmente com interrupções de dosagem / reduções e / ou transfusões, e raramente conduziram a descontinuação da terapia.</p>
23	<p>Ruxolitinib: a new JAK1/2 inhibitor that offers promising options for treatment of myelofibrosis</p>	Ostojic et al	2011	<p>Ensaio Clínico Randomizado</p>	<p>Em resultados preliminares de um Ensaio de Fase III em doentes com primário, postpolycythemia-vera, ou postessential-thrombocythemiामीलो fibrose, a administração em uma dose inicial de 15 ou 20 mg duas vezes por dia levou a uma taxa de resposta baço volume (redução $\geq 35\%$ em 24 semanas) de 41,9 contra 0,7% para o placebo (P <0,0001); Além disso, 45,9% dos receptores tinha ruxolitinib melhoria $\geq 50\%$ na pontuação dos sintomas (na mielofibrose Sintoma Avaliação Forma modificado versão 2.0) contra 5,3% para o placebo (P <0,0001). Destinatários Ruxolitinib também mostrou melhora nos parâmetros de qualidade de vida.</p>

De acordo com estimativa de Kaplan-Meier de sobrevida na população de pacientes do estudo estratificada por grupo de tratamento (melhor terapia *versus* ruxolitinib) e o escore molecular (alto risco *versus* risco intermediário), os pacientes dos dois grupos tratados com ruxolitinib tiveram maior sobrevida com ($p < 0,05$).¹⁷

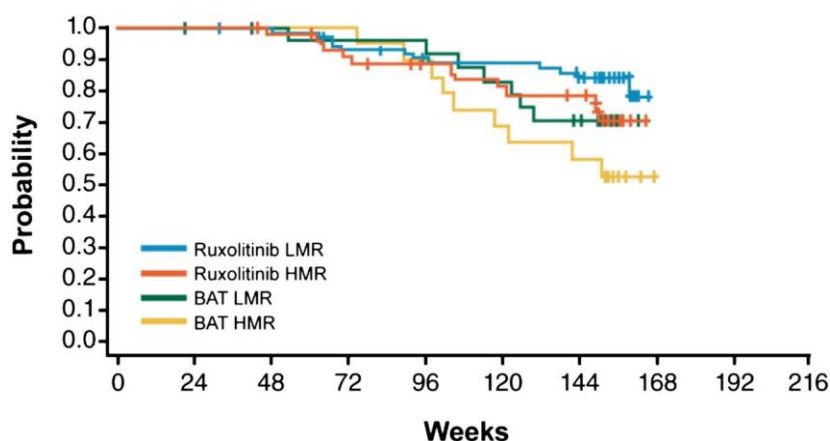


Figura 1. Estimativa de sobrevida de Kaplan-Meier

FONTE: Guglielmelli et al (2014).

Os pacientes que receberam ruxolitinib tiveram maior sobrevida em relação aos outros grupos, placebo e melhor tratamento disponível (5 anos, 95% intervalo de confiança [IC]: 2,9-7,8 vs 3,5 anos, 95% CI: 3,0-3,9 com uma taxa de risco de CI 0,61 (95%: 0,41-0,91; $P = 0,0148$). Esta observação sugere que ruxolitinib pode modificar a história natural de MFP.¹⁸

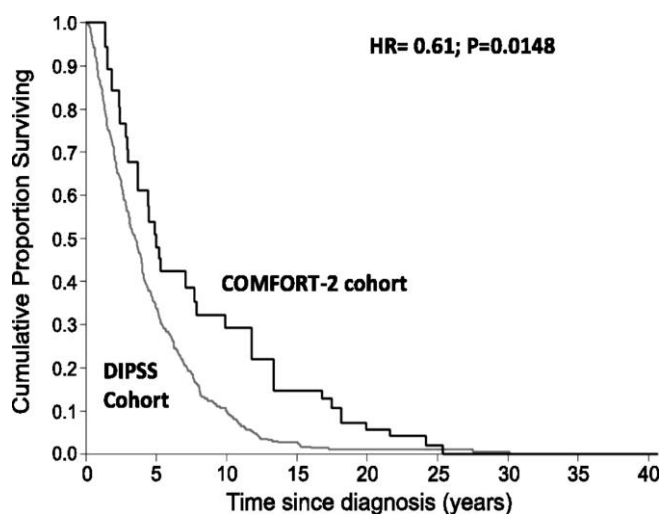


Figura 2. Estimativa de sobrevida desde o diagnóstico de pacientes MPF que se tornam IPSS de risco intermediário-2 e alto.

Fonte: Passamontiet al (2014).

O ruxolitinib em comparação com placebo, proporcionou benefícios clínicos significativos em pacientes com mielofibrose primária através da redução do tamanho do baço $\geq 35\%$ constatado em ressonância magnética (equivalente a redução de aproximadamente 50% por palpação).^{17,19}

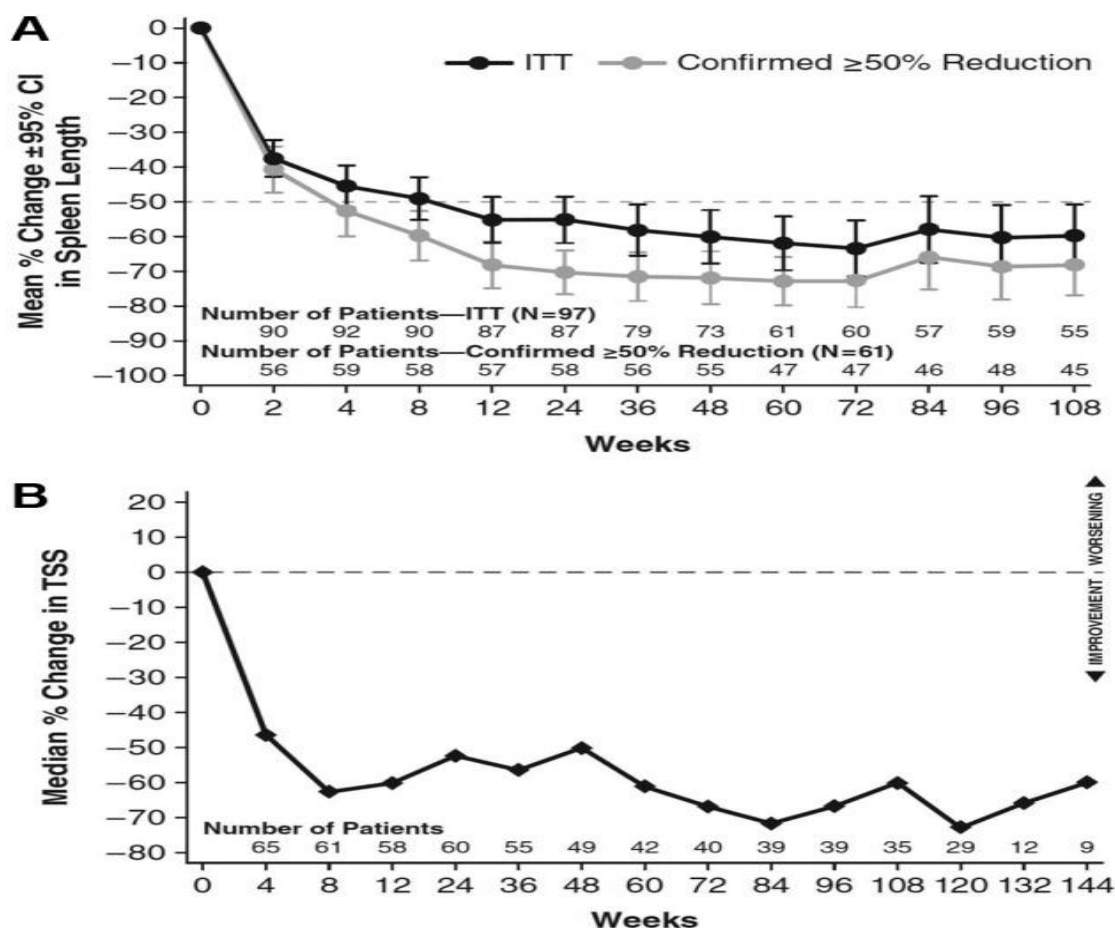


Figura 3. Efeito da ruxolitinib no tamanho do baço de pacientes com mielofibrose primária.
 FONTE: Verstovsek (2012).

O ruxolitinib demonstrou melhorias em termos de volume do baço, sintomas e sobrevivência em relação ao placebo e melhor terapia disponível em pacientes mielofibrose de alto risco intermediário-2 ou com valores basais de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ em estudos de fase III (Talpa et al 2013)¹⁹. Aproximadamente um quarto dos pacientes com MFP tem contagem de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ consequente à sua doença, o ruxolitinib foi avaliado neste subconjunto de pacientes em uso de doses iniciais mais baixas. Os resultados provisórios de um estudo da fase II de ruxolitinib em pacientes mielofibrose com valores basais de plaquetas de $50-100 \times 10^9/L$ são relatados.¹⁷

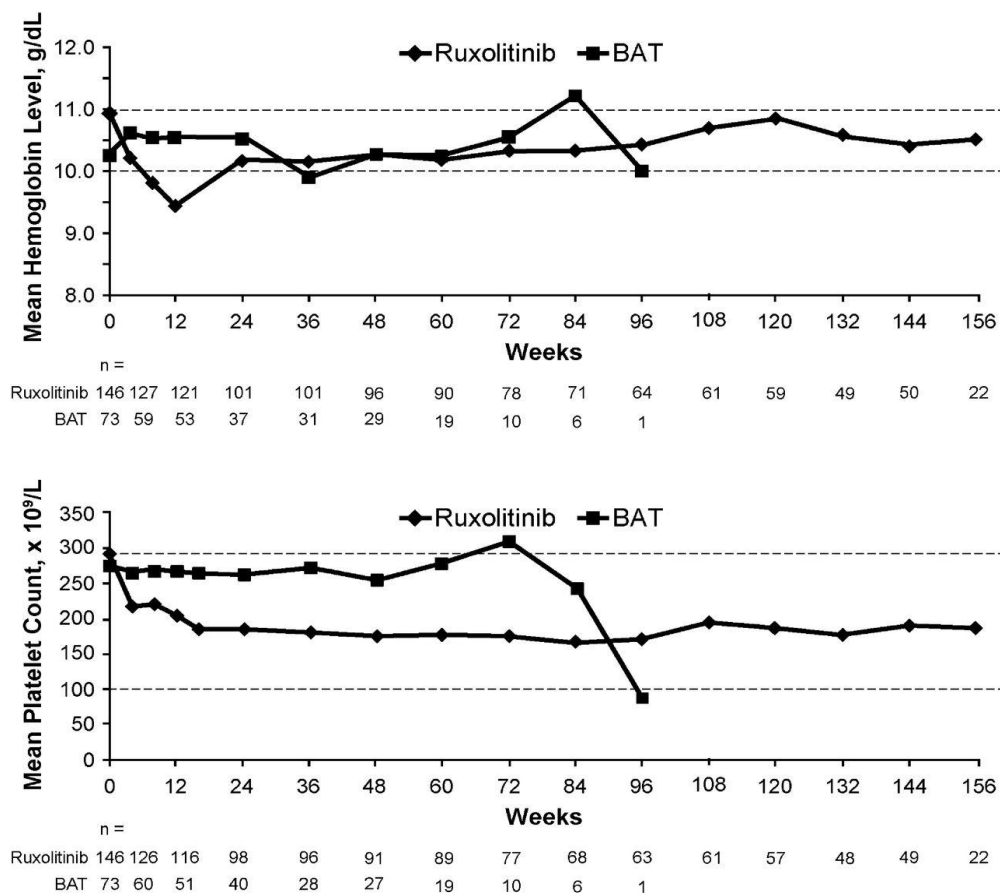


Figura 4. Comparação dos níveis de plaquetas e hemoglobina ao longo de 156 semanas nos tratamentos melhor terapia disponível *versus* terapia com ruxonitilib.

FONTE: Cervantes et al (2013).

Combinação de JAK2 e inibição da HSP90, que é uma proteína chaperona que auxilia outras proteínas para dobrar corretamente além de estabilizar contra o estresse de calor e ajuda na degradação, se mostrou mais eficaz do que a monoterapia com inibidores de JAK. A combinação de ruxolitinib e PU-H71 resultou na degradação JAK2 e inibição da sinalização a jusante em esplenócitos de ratinhos MPLW515L9 (outra mutação relacionada com a MFP). Após 2 semanas de tratamento com drogas, o braço de combinação ruxolitinib e PU-H71, um inibidor de HSP90, tinha significativamente inferior contagem de leucócitos (WBC) e Plaquetas em comparação com ruxolitinib sozinho ($P < 0,0001$, $n = 10$). O tamanho do baço na associação também foi menor. Melhoria da histopatologia e redução da fibrose na medula óssea dos camundongos tratados com a combinação de inibidores de JAK e HSP90. Após 4 semanas de tratamento com drogas, o grupo de combinação de dose que tinha ruxolitinib aumentada para 90 mg / kg durante 2 semanas (Rux90 * +

PU-H71) tinha mais baixas contagens de leucócitos no sangue e do baço em comparação com tratamento com ruxolitinib sozinho. (Os dados são representados a média \pm SEM; n = 4).¹⁰

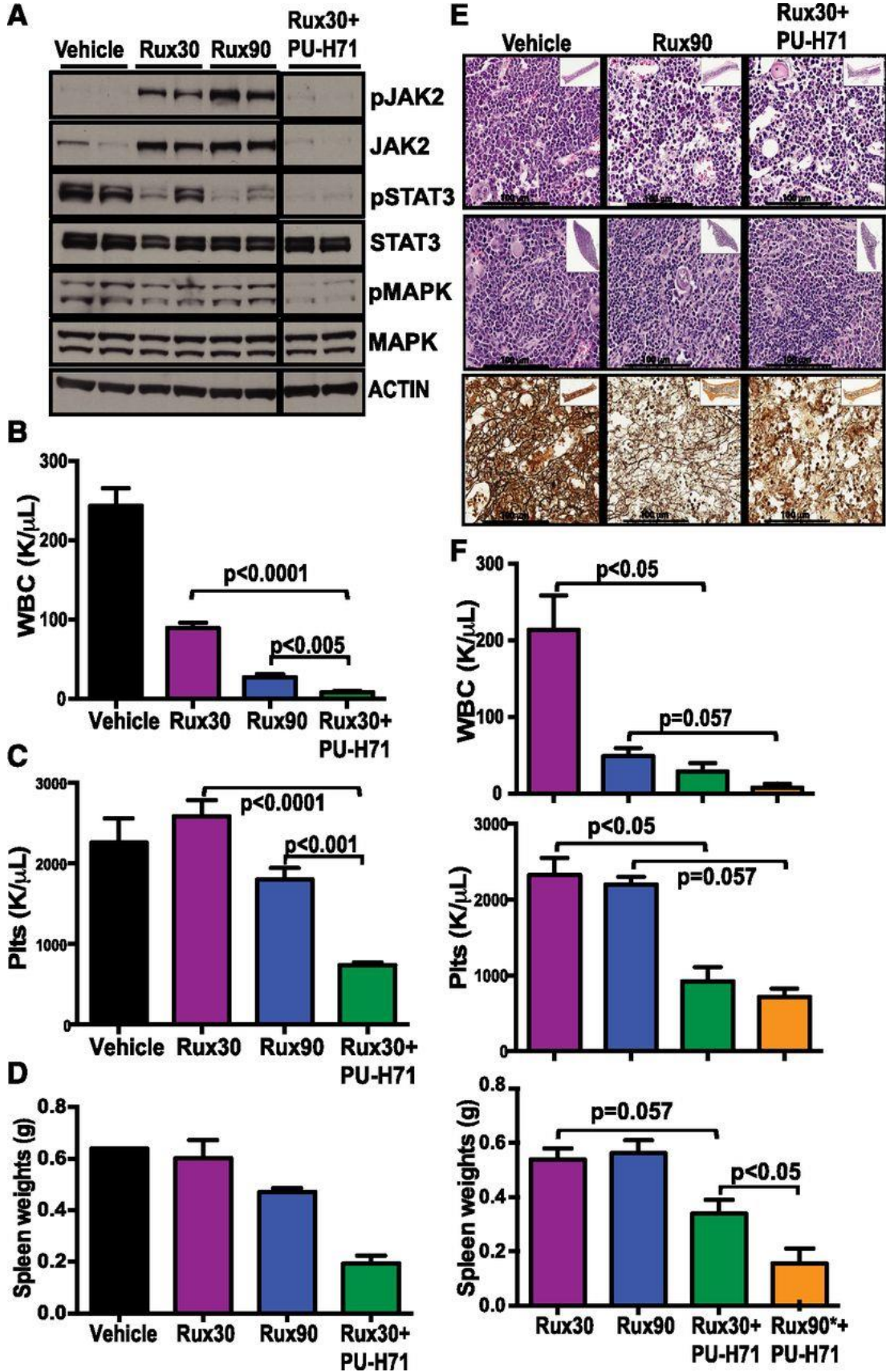


Figura 5. Comparação da monoterapia do ruxonitilíb versus ruxonitilíb combinado com a inibição da HSP90.

FONTE: Bhagwat et al (2014).

No geral, escores de sintomas individuais, como avaliadas pelo v2.0 MFSAF modificado, em cada ponto de tempo de 4 semanas em doentes que receberam ruxolitinib apresentaram melhora em relação à linha de base. Não foi aproximadamente linear piora no escore de sintomas para os pacientes que receberam placebo durante 24 semanas. As diferenças entre os grupos ruxolitinib e tratados com placebo foram significativas em todos os pontos de tempo para todos os sintomas ($P < 0,001$).^{8,20}

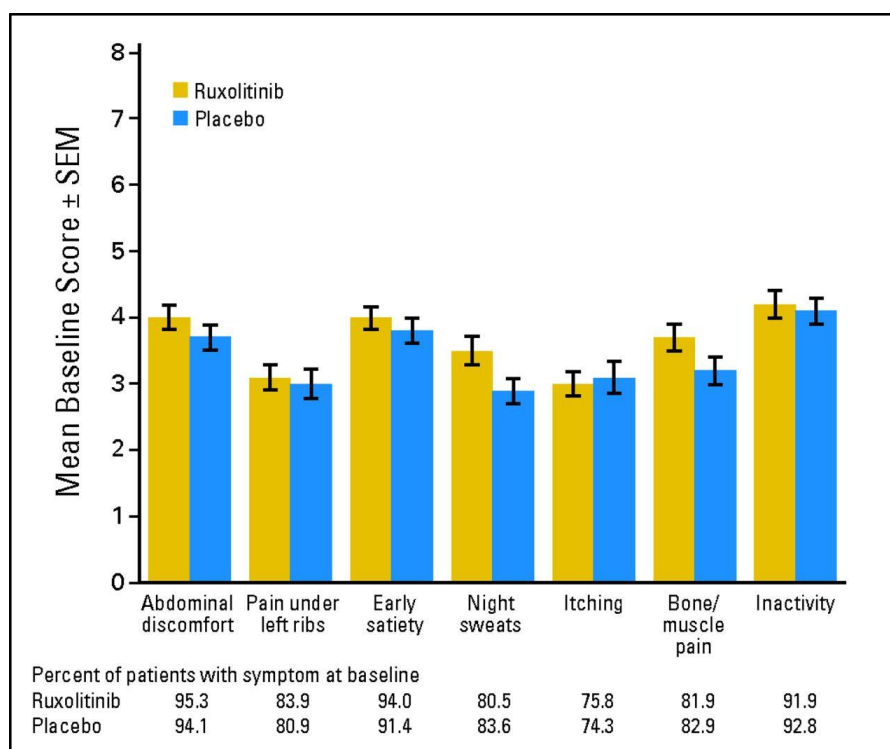


Figura 6. Escores de sintomas individuais no início do estudo, medida pelo o MFSAF v2.0 e (Individual Symptoms and Total Symptom Score [TSS]).

FONTE: Mesa et al (2013).

VI. DISCUSSÃO

Em estudo realizado com ensaio clínico randomizado controlado com placebo, duplo cego COMFORT-1 em 309 pacientes com mielofibrose de alto risco e intermediário-2, o inibidor ruxolitinib têm mostrado uma vantagem de sobrevida e na QV dos pacientes, independentemente do seu estado de mutação JAK2, em comparação com o placebo em estudo COMFORT-I.¹⁶ E com o estudo COMFORT-2, um duplo-cego, de fase III avaliando ruxolitinib controlado com a melhor terapia disponível em pacientes com mielofibrose de alto risco ou intermediário-2.¹⁷

Outros estudos que corroboram com o objetivo deste trabalho respaldados no sistema de pontuação de prognóstico internacional (IPSS), que prevê a avaliação dos riscos confiável em pacientes com mielofibrose primária (MFP), mostram em ensaios clínicos recentes em doentes com risco que receberam o IPSS intermediário (LMR) ou alto (HMR) uma vantagem de sobrevida de ruxolitinib sobre o placebo (COMFORT-I) ou melhor terapia disponível (COMFORT-II).¹⁸

Os pacientes com MFP tem sintomas significativamente debilitantes, deficiência física e má qualidade de vida (QV).¹⁹ Os pacientes tratados com ruxolitinib alcançaram melhorias clinicamente significativas nos sintomas relacionados com mielofibrose e QV, mas os pacientes que receberam placebo relataram piora dos sintomas.¹⁶ O ruxolitinib proporcionou melhoria de sintomas debilitantes (febre, dor e astenia) relacionados com mielofibrose primária, além da melhorada sobrevida global.¹² Estudos realizados nos tratamentos conduzidos em COMFORT-I foram submetidos a análises exploratórias baseados nos seguintes instrumentos qualitativos: o modified MFSAF v2.0 (individual symptoms and Total Symptom Score [TSS]), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (IBPC QLQ-C30), Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Fatigue Scale, and Patient Global Impression of Change (PGIC) e foram constatadas melhorias no quadro geral de sintomas como: desconforto abdominal, dor subcostal esquerda, prurido, suor noturno, saciedade precoce, dor óssea e muscular e fadiga, evidenciando assim melhor qualidade de vida (QV) em pacientes tratados com ruxolitinib, independente de atingir o limite definido pelo protocolo de resposta do baço (redução $\geq 35\%$ no volume do baço às 24 semanas).⁸ Mesmo em pacientes com reduções de volume do baço $\geq 10\%$ que receberam ruxolitinib, obtiveram melhorias significativas na carga geral de sintomas, mudança traduzida na qualidade de vida (QV).¹⁷ O Ruxolitinib é o agente mais estudado para possível impacto no prognóstico de pacientes com MFP nas categorias intermediárias-2 e de alto risco, na qual a sobrevida média é inferior a 4 anos, de modo que prolongar a sobrevida destes doentes em até 95% em 5 anos é claramente um importante objetivo deste medicamento. Alguns estudos de fase II sugerem que a terapia de combinação com a proteína de choque térmico 90 (HSP90) inibidor de PU-

H71 e ruxolitinib, alcançou mais potente inibição da sinalização a jusante do que a monoterapia ruxolitinib, o que poderia se considerar como uma alternativa de tratamento futuro caso fosse constada sua eficácia em estudos de fase III como COMFORT-1 e COMFORT-2.¹⁰

Em relação à segurança e tolerabilidade do medicamento, ensaios clínicos em pacientes com mielofibrose, o ruxolitinib foi geralmente associado a um perfil de tolerabilidade aceitável.^{21,22} O ruxolitinib é um bem tolerado, como inibidor JAK 2 de primeira classe com vários potenciais indicações clínicas.²³ Ambos ruxolitinib e a melhor terapia disponível foram associados com algum grau de eventos adversos não hematológicos, independentemente de se eles foram pensados para ser relacionado com o fármaco do estudo.²⁴ A eficácia na melhoria dos sintomas constitucionais é teoricamente relacionadas com a rápida redução de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).²⁵

A percentagem de doentes que interromperam o tratamento devido a eventos adversos foi pequena em ambos os grupos (8% no grupo ruxolitinib e 5% no grupo com melhor terapia disponível). Os eventos adversos mais frequentemente relatados não hematológicos de qualquer grau no grupo ruxolitinib foram diarreia (diarréia de qualquer grau que ocorreu em 23% dos pacientes e grau 3 ou 4 ocorreu em 1%); a diarreia também foi o único evento adverso com uma diferença de incidência de 10% ou mais entre o grupo de ruxolitinib e o grupo da melhor terapia disponível.¹² Outros estudos relatam que os eventos mais comuns não hematológicos foram diarreia (28,0%), edema periférico (26,0%), náusea (24,0%), dor abdominal (24,0%) e fadiga (22,0%). Seu uso resultou também no ganho de peso corporal e, em um aumento no colesterol total, o que é vantajoso para combater o estado catabólico típico da MFP.^{19, 26, 27, 28}

VII. CONCLUSÃO

1. A MFP é uma doença crônica de difícil manejo e de terapia bastante limitada a qual traz muito sofrimento ao paciente tanto relacionado aos sinais e sintomas da própria doença quanto nos efeitos adversos de medicamentos e procedimentos usados em seu suporte terapêutico.
2. Uma possível cura para a MFP seria um transplante de medula autóloga, porém, para maioria dos pacientes, devido à faixa etária avançada que esta doença acomete, não teriam suporte clínico para se submeterem a este procedimento.
3. O ruxolitinib através dos estudos apresentados nesta pesquisa mostrou indícios em experimentos de ensaio clínico randomizados (COMFORT-1 e COMFORT-2), de ser a única droga, no momento, a mudar a história natural da doença e consequentemente trazer esperança para a cura medicamentosa desse mal.
4. Foi comprovado em experimentos conduzidos por vários autores que o ruxolitinib conferiu de modo estaticamente significativa melhor QV e maior sobrevida, com amenização dos sinais e sintomas, quando comparados com o placebo e melhor terapia disponível respectivamente.
5. As pesquisas trouxeram evidências significativas de que o ruxolitinib apresentou uma tolerabilidade e segurança maior que os medicamentos utilizados na melhor terapia disponível.
6. Existem também evidências científicas confirmadas em estudos aqui apresentados que o ruxolitinib quando associado com outra droga pode apresentar um efeito melhor quando em monoterapia, porém, a tendência é que pesquisas futuras possam trazer melhores resultados sobre estas associações.

VIII. SUMMARY

Theoretical background: the primary myelofibrosis (PMF), described in 1870 by Heuck is a chronic haematological malignancy characterized by a clonal disorder in which there is a proliferation of all hematopoietic series and marrow fibrosis progressiva. The estimated incidence is 0.5 to 1.33 cases per 100,000 inhabitants / year. The average age at diagnosis is 60 years (50-69 years) and survival is 54% at 3 years. In the United States, ruxolitinib is widely used in patients diagnosed with the disease since 2011. In Brazil authorized the use by Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) in October 2015. **Aim:** this study aimed to evaluate the efficacy of ruxolitinib drug in the treatment of primary myelofibrosis as a therapy that may replace the conventional treatment. **Methodology:** by analyzing evidence in a systematic review of literature study, which were used articles indexed and published in the last 20 years in the database PubMed and Web of Science. In the first it was included Boolean operators ("and", "or") and used the following descriptors with keywords defined MESH (Medical Subject Headings Terms): "primary myelofibrosis / therapy" [Mesh] OR / AND ruxolitinib. In Web of Science, the descriptor "treatment of primary myelofibrosis with ruxolitinib" refined the language and the type of article "article". **Results:** a total of 23 scientific articles with ruxolitinib most based on randomized clinical trial, double-blind, phase III placebo (COMFORT-1) and best available therapy (COMFORT-2) showed a reduction in spleen size $\geq 35\%$; an increase in 5-year patient survival with 95% confidence interval [CI]: 2.9 to 7.8 versus 3.5 years with 95% [CI]: 3.0 to 3.9 with a hazard ratio CI 0.61 (95% 0.41 to 0.91; $P = 0.0148$) and a further reduction of symptoms and consequently better quality of life seen in scores of scales validated by the following qualitative measurement instruments: Modified Myelofibrosis Symptom Assessment (MFSAF v2.0); Fatigue Scale and Patient Global Impression of Change (PGIC) and Total Symptom Score (TSS). **Discussion:** all studies performed demonstrated that ruxolitinib given clinical conditions higher than those patients evidenced in significant amelioration of the symptoms associated with myelofibrosis and quality of life when compared with patients receiving placebo or best conventional therapy, however, studies of this drug combination with other drugs can achieve even better effects. **Conclusion:** ruxolitinib is constituted as a feasible hope in the drug treatment of primary myelofibrosis, however, because it is a new drug, its effects still need to be further improved.

Key words: 1. Primary myelofibrosis; 2. Ruxolitinib; 3. Conventional treatment; 4. JAK inhibitor 1 and 2.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger MW, Miller CB, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy MO, Hexner EO, Lyons RM, Paquette R, Raza A, Vaddi K, Erickson-Viitanen S, Sun W, Sandor V, Kantarjian HM. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2013 Dez;98(12):1865-71.
2. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy RS, Passamonti F, Barbui T, Barosi G, Harrison CN, Knoops L, Gisslinger H; COMFORT-II investigators. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013 Dez 12;122(25):4047-53.
3. Chauffaille, M. de L. LF. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. *Rev. bras. hematol. Hemoter.* 2010 Abr 32(4):308-316.
4. Tefferi A, Litzow MR, Pardanani A. Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2011 Out 13;365(15):1455-7.
5. Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, Cortes JE, Thomas DA, Kadia T, Pierce S, Jabbour E, Borthakur G, Rumi E, Pungolino E, Morra E, Caramazza D, Cazzola M, Passamonti F. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood*. 2012 Ago; 9;120(6):1202-9.
6. Deisseroth A, Kaminskas E, Grillo J, Chen W, Saber H, Lu HL, Rothmann MD, Brar S, Wang J, Garnett C, Bullock J, Burke LB, Rahman A, Sridhara R, Farrell A, Pazdur R. U.S. Food and Drug Administration approval: ruxolitinib for the treatment of patients with intermediate and high-risk myelofibrosis. *Clin Cancer Res*. 2012 Jun 15;18(12):3212-7.
7. Ostojic A, Vrhovac R, Verstovsek S. Ruxolitinib: a new JAK1/2 inhibitor that offers promising options for treatment of myelofibrosis. *Future Oncol*. 2011 Set;7(9):1035-43.
8. Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano JV, Deininger MW, Shields AL, Miller CB, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH, Hare T, Erickson-Viitanen S, Sun W, Sandor V, Levy RS, Kantarjian HM, Verstovsek S. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2013 Abr 1;31(10):1285-92.
9. Hoffman R, Rondelli D. *ASH Education Program Book*. 2007 Jan; 2007 (1): 346-354.
10. Bhagwat N, Koppikar P, Keller M, Marubayashi S, Shank K, Rampal R, Qi J, Kleppe M, Patel HJ, Shah SK, Taldone T, Bradner JE, Chiosis G, Levine RL. Improved targeting of JAK2 leads to increased therapeutic efficacy in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014 Mar 27;123(13):2075-83.

11. Tefferi, A, Mesa, R, A. Nagorney, D, M. Schroeder, G, Silverstein, M, N. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2000 Jul 95(7):2226-2233.
12. Harrison CN, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoops L, Cervantes F, Vannucchi AM, Barbui T, Barosi G. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):787-98.
13. Kremyanskaya M, Mascarenhas J, Rampal R, Hoffman R. *Br J Haematol*. 2014 Oct;167(1):144-6.
14. Wilkins BS, Radia D, Woodley C, Farhi SE, Keohane C, Harrison CN. Resolution of bone marrow fibrosis in a patient receiving JAK1/JAK2 inhibitor treatment with ruxolitinib. *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):1872-6.
15. Manea PJ. Optimizing the management of patients with myelofibrosis. *Clin J Oncol Nurs*. 2014 Jun;18(3):330-7.
16. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger M, Miller C, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy MO, Hexner E, Lyons RM, Paquette R, Raza A, Vaddi K, Erickson-Viitanen S, Koumenis IL, Sun W, Sandor V, Kantarjian HM. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):799-807.
17. Guglielmelli P, Biamonte F, Rotunno G, Artusi V, Artuso L, Bernardis I, Tenedini E, Pieri L, Paoli C, Mannarelli C, Fjerza R, Rumi E, Stalbovskaya V, Squires M, Cazzola M, Manfredini R, Harrison C, Tagliafico E, Vannucchi AM; COMFORT-II Investigators; Associazione Italiana per La Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative (AGIMM) Investigators. Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib in the COMFORT-II study. *Blood*. 2014 Apr 3;123(14):2157-60.
18. Passamonti F, Maffioli M, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Barbui T, Caramazza D, Pieri L, Rumi E, Gisslinger H, Knoops L, Kiladjian JJ, Mora B, Hollaender N, Pascutto C, Harrison C, Cazzola M. Impact of ruxolitinib on the natural history of primary myelofibrosis: a comparison of the DIPSS and the COMFORT-2 cohorts. *Blood*. 2014 Mar 20;123(12):1833-5.
19. Talpaz M, Paquette R, Afrin L, Hamburg SI, Prchal JT, Jamieson K, Terebelo HR, Ortega GL, Lyons RM, Tiu RV, Winton EF, Natrajan K, Odenike O, Claxton D, Peng W, O'Neill P, Erickson-Viitanen S, Leopold L, Sandor V, Levy RS, Kantarjian HM, Verstovsek S. Interim analysis of safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts. *J Hematol Oncol*. 2013 Oct 29;6(1):81.
20. Harrison CN, Mesa RA, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoops L, Squier M, Sirulnik A, Mendelson E, Zhou X, Copley-Merriman C, Hunter DS, Levy RS, Cervantes F, Passamonti F, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br J Haematol*. 2013 Jul;162(2):229-39.
21. Mascarenhas J, Hoffman R. Ruxolitinib: the first FDA approved therapy for the treatment of myelofibrosis. *Clin Cancer Res*. 2012 Jun 1;18(11):3008-14.

22. Komrokji RS, Verstovsek S, Padron E, List AF. Advances in the management of myelofibrosis. *Cancer Control*. 2012 Out;19(4):4-15.
23. Yang, L.P,H., Keating, G.M. RuxolitinibIn the Treatment of Myelofibrosis. *Adis Drug Profile*. 2012. Dez;72(16): 2117-127.
24. Ostojic A, Vrhovac R, Verstovsek S. RuxolitinibIn the Treatment of Myelofibrosis. *Drugs of today (Barcelona, Spain: 1998)*. 2011 Nov; 47 (11): 817-27.
25. Swaim SJ. Ruxolitinib for the treatment of primary myelofibrosis. *Am J Health Syst Pharm*. 2014 Mar 15;71(6):453-62.
26. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV,Deininger M, Miller C, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy MO, Hexner E, Lyons RM, Paquette R, Raza A, Vaddi K, Erickson-Viitanen S, Sun W,Sandor V, Kantarjian HM. The clinical benefit of ruxolitinib across patientsubgroups: analysis of a placebo-controlled, Phase III study in patients with myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2013 Mai;161(4):508-16.
27. Verstovsek S. Ruxolitinib: an oral Janus kinase 1 and Janus kinase 2 inhibitorin the management of myelofibrosis. *Postgrad Med*. 2013 Jan;125(1):128-35.
28. Apa, A. G., Gutz, C. N. R. M.. Fatores prognósticos nas síndromes mielodisplásicas. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2006 Set 28 (3); 98-200.

ANEXO 1. ARTIGOS EXCLUÍDOS DA MONOGRAFIA

Nº	Artigo	Autor	Ano	Motivo de exclusão
01	A randomized dose-escalation study to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ruxolitinib (INC424) in healthy Japanese volunteers.	Ogama et al	2013	Resumo
02	Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis.	Verstovsek et al	2011	Título
03	Molecular Pathways: Molecular Basis for Sensitivity and Resistance to JAK Kinase Inhibitors	Meyer et al	2014	Título
04	Ruxolitinib and Tofacitinib Are Potent and Selective Inhibitors of HIV-1 Replication and Virus Reactivation In Vitro	Gavegnano et al	2014	Resumo
05	Jakpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases	Ghoreschiet al	2014	Título
06	Co-targeting the PI3K/mTOR and JAK2 signalling pathways produces synergistic activity against myeloproliferative neoplasms	Bartalucci et al	2013	Título
07	Safety and efficacy of CYT387, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis	Pardanani et al	2013	Título
08	A phase II study of Givinostat in combination with hydroxycarbamide in patients with polycythaemia vera unresponsive to hydroxycarbamide monotherapy	Finazzi et al	2013	Título
09	Acute Myeloid Leukemia Following a Myeloproliferative Neoplasm: Clinical Characteristics, Genetic Features and Effects of Therapy	Heaney et al	2012	Título
10	Dual PI3K/AKT/mTOR Inhibitor BEZ235 Synergistically Enhances the Activity of JAK2 Inhibitor against Cultured and Primary Human Myeloproliferative Neoplasm Cells	Fiskus et al	2013	Metodologia
11	Molecular Pathways: JAK/STAT Pathway: Mutations, Inhibitors, and Resistance	Quintas-Cardama et al	2013	Metodologia
12	A phase I study of panobinostat (LBH589) in patients with primary myelofibrosis (PMF) and post-polycythaemia vera/essential thrombocythaemia myelofibrosis (post-PV/ET MF)	Mascarenhas et al	2013	Resumo
13	JAK Inhibitors: Pharmacology and Clinical Activity in Chronic Myeloproliferative Neoplasms	Trelnski et al	2013	Título
14	mTOR Inhibitors Alone and in Combination with JAK2 Inhibitors Effectively Inhibit Cells of Myeloproliferative Neoplasms	Bogani et al	2013	Título
15	Tyrosine Kinase Targeted Treatment of Chronic Myelogenous Leukemia and Other Myeloproliferative Neoplasms	Bisenet et al	2013	Título
16	JAK inhibitors for myeloproliferative neoplasms: clarifying facts from myths	Tefferi et al	2012	Metodologia
17	Ruxolitinib, a selective JAK1 and JAK2 inhibitor for the treatment of myeloproliferative neoplasms and psoriasis	Mesa et al.	2010	Metodologia
18	Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera	Vannucchi et al	2015	Título

19	Review of Treatment Options for Myelofibrosis: Focus on Ruxolitinib	McLornan et al	2013	Metodologia
20	Results of a randomized study of the JAK inhibitor ruxolitinib (INC424) versus best available therapy (BAT) in primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF).	Harrison et al	2011	Título
21	Ruxolitinib, a selective JAK1 and JAK2 inhibitor for the treatment of myeloproliferative neoplasms and psoriasis.	Mesa et al	2010	Título