

# LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC): ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS, DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTOS

## CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML): PHYSIOPATHOLOGICAL, DIAGNOSTIC AND TREATMENT ASPECTS

Rodrigo Franco de Oliveira<sup>1</sup>, Marcelia Moreira Maia<sup>2</sup>, Rafaela Diniz Sousa<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Graduando em Biomedicina, Centro Universitário São Lucas, e-mail: rodrigofrancopyh@hotmail.com, lattes: <http://lattes.cnpq.br/4118454006634985>;

<sup>2</sup>Graduanda em Biomedicina, Centro Universitário São Lucas, e-mail: marceliamoreira@hotmail.com; <sup>3</sup> Docente do curso de Biomedicina, Centro Universitário São Lucas, mestrado e doutorado em Biologia Experimental pela Universidade Federal de Rondônia/UNIR, e-mail: raf.dinizs@gmail.com, lattes: <http://lattes.cnpq.br/3577367760914649>.

DOI: <https://doi.org/10.37157/fimca.v8i2.237>

### RESUMO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença genética caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia, decorrente da translocação recíproca dos genes ABL do cromossomo 9 no seguimento 3' e do gene BCR do cromossomo 22 no seguimento 5'. A LMC apresenta-se em três fases: fase crônica (FC), que progride lentamente com hiperplasia na medula óssea (MO) e maturação as células mielóides; fase acelerada (FA), com evolução do paciente para um quadro mais agressivo; e fase de crise blástica (FB), onde há predomínio de blastos na corrente sanguínea ou MO maior que 20%, na qual a leucemia evolui para um quadro agudo da doença. Fatores genéticos, ambientais e radioativos vêm sendo sugeridos no desenvolvimento dessa neoplasia. Os principais fármacos utilizados no tratamento terapêutico da LMC baseiam-se nos inibidores de tirosina-quinase (ITKs), assim como quimioterapia e radioterapia. A incidência desta leucemia é de 1 a 2 casos diagnosticados por 100.000 habitantes ao ano, acometendo pessoas entre 45 e 55 anos de idade. No Brasil, estimou-se 10.800 casos em 2018; a Região Norte ocupou a 5ª posição de neoplasias malignas incidentes estimados no ano de 2018 para o sexo masculino e 6ª posição para o sexo feminino. Inespecificamente, a LMC pode ser detectável em exames como: hemograma, exames com métodos de citogenética, PCR (Reação de cadeia de polimerase) para ABL/BCR, ou o exame de FISH (Hibridização in situ por fluorescência, sigla em inglês). Portanto, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a fisiopatologia, o diagnóstico laboratorial, o tratamento e a conduta frente à Leucemia Mieloide Crônica.

**Palavras-chave:** Fisiopatologia da LMC. Alterações Hematológicas da LMC. Cromossomo Philadelphia. Leucemia Mieloide Crônica. BCR-ABL.

### ABSTRACT

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a genetic disease characterized by the presence of the Philadelphia chromosome, resulting from the reciprocal translocation of the ABL genes of chromosome 9 in the 3' segment and the BCR gene on chromosome 22 in the 5'. CML is presented in three phases: chronic phase (CF), which progresses slowly with bone marrow (MO) hyperplasia and maturation as myeloid cells; accelerated phase (AF), with the patient's evolution to a more aggressive condition; and blast crisis phase (FB), where there is a predominance of blasts in the bloodstream or OM greater than 20%, in which leukemia evolves to an acute condition of the disease. Immediate genetic, environmental and radioactive factors being suggested in the development of this neoplasia. The main drugs used in the therapeutic treatment of CML are based on tyrosine kinase inhibitors (ITKs), as well as chemotherapy and radiotherapy. A record of this leukemia is 1 to 2 cases diagnosed per 100,000 inhabitants per year, affecting people between 45 and 55 years of age. In Brazil, 10,800 cases were estimated in 2018; the North Region occupied the 5th position of incident malignant neoplasms estimated in 2018 for males and 6th place for females. Nonspecifically, CML can be detectable in tests such as: complete blood count, tests with cytogenetic methods, PCR (polymerase chain reaction) for ABL / BCR, or the FISH (fluorescence in situ hybridization) test. Therefore, the present study aimed to conduct a bibliographic review on the pathophysiology, laboratory diagnosis, treatment and management of chronic myeloid leukemia.

**Key words:** Pathophysiology of CML. Hematological changes of CML. Philadelphia chromosome. Chronic myeloid leukemia. BCR-ABL.

## INTRODUÇÃO

co (pluripotentes) da medula óssea (MO), a qual tem a função de se diferenciar nas linhagens mielóides, linfóides, monocíticas, eritroides e megacariocíticas. Consequentemente, há um aumento na linhagem mieloide na porcentagem periférica sanguínea (NARDINELLI, 2008).

Em bases citogenéticas e moleculares a Leucemia Mieloide Crônica (LMC) foi a primeira neoplasia hematológica a ser definida pela ocorrência da translocação recíproca entre os genes nos braços longos dos cromossomos 9 e 22, resultante do aparecimento do cromossomo Philadelphia (Ph), incentivando a expressão gênica de um gene híbrido, devido a junção do gene *abl* no segmento 3' do cromossomo 9 e do gene *bcr* no segmento 5' do cromossomo 22, ocasionando uma mutação maligna com uma intensa atividade da tirosina-quinase (TK) ininterruptamente ativa (APPERLEY, 2015).

O cromossomo philadelphia está presente especificamente em 90% das LMCs diagnosticadas, de todas as leucemias, 20% estão associadas ao cromossomo philadelphia. A LMC apresenta-se em três estados: fase crônica (estável), fase acelerada (de metamorfose ou transformação) e fase aguda (fase de crise blástica) (INCA 2015).

A proteína tirosina-quinase (TK) em estado normal regula as vias de sinalização do processo da hematopoiese, responsável pela fosforilação de substratos e controla o ciclo celular induzindo a mitose. A expressão gênica do gene *abl-bcr*

sintetiza a proteína TK com atividade acelerada, ocasionando a produção de inúmeras vias de sinalização, desregulando o processo hematopoiético (CHAUFFAILLE et al., 2015).

Com esta desregulação do processo hematopoiético a medula óssea se excitará a proliferar excessivamente clones da linhagem mieloide, resultando numa deficiência na diferenciação das demais linhagens celulares do processo hematopoiético e ocasionando a diminuição da função do sistema imunológico, assim o indivíduo ficará suscetível a infecções oportunistas. (SILVA et al., 2016).

O tratamento indicado no tratamento da LMC em quaisquer umas das fases é a base de mesilato imatinibe. É considerado o tratamento mais eficaz de primeira linha no tratamento da LMC após o diagnóstico, hematologicamente e citogeneticamente demonstra uma resposta eficaz em mais de 65% dos casos (CRUZ et al., 2017).

Epidemiologicamente, fatores genéticos e ambientais são sugestões do desenvolvimento de sua patogênese, onde participam ativamente nas alterações genéticas cumulativas desenvolvidas do fenótipo neoplásico (ARAÚJO, 2018). Outro fator de risco que contribui para o desenvolvimento da LMC é a radioatividade que atua na função gênica dos cânceres (INCA 2015).

Para Maciel e cols (2017), a incidência da LMC é de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes/ano, correspondente a 15% das leucemias. A faixa etária para o acometimento da doença é entre

45 e 55 anos de idade.

O número de novos casos de leucemia estimados para o Brasil no ano de 2018 foi de 5.940 casos para o sexo masculino, ocupando a nona posição de neoplasias malignas incidentes estimadas no ano de 2018, e 4.860 casos no sexo feminino, ocupando a décima posição de neoplasias malignas (INCA 2018).

A leucemia em homens é a quinta mais frequente na Região Norte. Na Região Nordeste ocupa a oitava posição e nas Regiões Sudeste e Sul, a décima posição. Na Região Centro-Oeste é a décima primeira mais frequente (INCA 2018).

Para as mulheres é a sexta com maior frequência na Região Norte, e a nona na Região Sul. Na Região Nordeste ocupa a décima posição e nas Regiões Sudeste e Centro-Oeste a décima primeira posição (Tabela 1) (INCA 2018).

A inovação de novas técnicas de diagnóstico precoce e tratamentos eficazes demonstrou um quantitativo significativo de sobreviventes, assim a comunidade científica volta sua atenção à qualidade de vida dos pacientes (CRUZ et al., 2017).

**TABELA 1:** Estimativa de Leucemia no Brasil, 2018

Região	% por 100 mil habitantes		Posição estimada em 2018	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
Norte	4,17	3,29	5 <sup>o</sup>	6 <sup>o</sup>
Nordeste	4,90	3,66	8 <sup>o</sup>	10 <sup>o</sup>
Centro-Oeste	4,88	3,93	11 <sup>o</sup>	11 <sup>o</sup>
Sudeste	5,79	4,86	10 <sup>o</sup>	11 <sup>o</sup>
Sul	8,67	6,50	10 <sup>o</sup>	9 <sup>o</sup>

## FISIOPATOLOGIAS DO CÂNCER

Para poder compreender a evolução do câncer é necessário ter conhecimento do ciclo celular (Figura 1). O ciclo celular compreende um evento de sequências da vida da célula, composto por cinco fases: G1, S, G2, M e G0. A ocorrência dos processos ocorridos no interior da célula no ciclo celular é igual pra qualquer tipo de célula, cada fase do ciclo celular tem sua duração de reprodução controlada (OLIVEIRA, 2018).

Na fase G1 ou fase pré-sintética, ocorre à mobilização das bases púricas ou pirimídicas, riboses e fosfatos, para a síntese dos nucleotídeos e aminoácidos para a organização das bases nitrogenadas de DNA ou RNA, para produção de proteínas e enzimas (OLIVEIRA, 2018).

Na fase S, uma proteína é sintetizada para que ocorra a interação do DNA e a enzima duplicase de DNA, com a finalidade de duplicar a fita de DNA de cada cromossomo (OLIVEIRA, 2018).

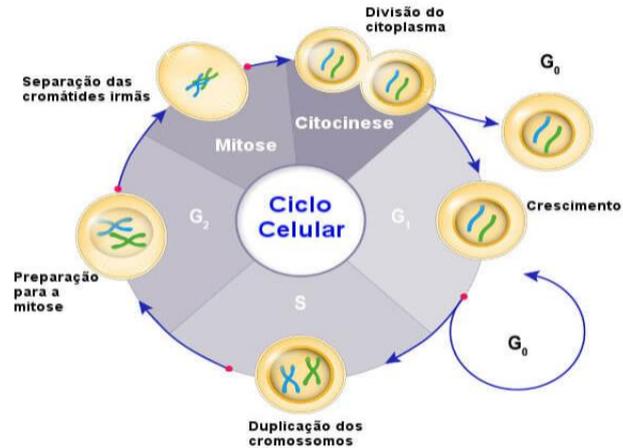
Na fase G2 ou pré-mitótica, as fitas de DNA de cada cromossomo estão completamente duplicados, onde se arranjam no núcleo e preparando-se para a divisão celular (OLIVEIRA, 2018).

A fase M é um processo rápido e corresponde ao processo de mitose. O resultado desta fase é a distribuição das maquinarias celulares e dos pares de cromossomos com a movimentação cromossômica e ocorrendo a clivagem da célula, gerando duas células filhas, com função de morte celular ou entrando nas fases do ciclo celular (OLIVEIRA, 2018).

Na fase G0, as células apresentam atividade metabólica reduzida, por estarem num período em repouso, até serem estimuladas a se reproduzirem novamente (OLIVEIRA, 2018). As células cancerígenas têm seu processo de divisão celular de forma desordenada, tendo um aumento acentuado da massa e tamanho do tecido que está sendo afetado com a divisão celular (gerando o tumor) (CARDARELLI et al., 2016).

Na maioria das vezes, o tumor é descoberto depois de anos, quando o paciente passa por problemas de saúde com os primeiros sintomas suspeitos de câncer, que com exames

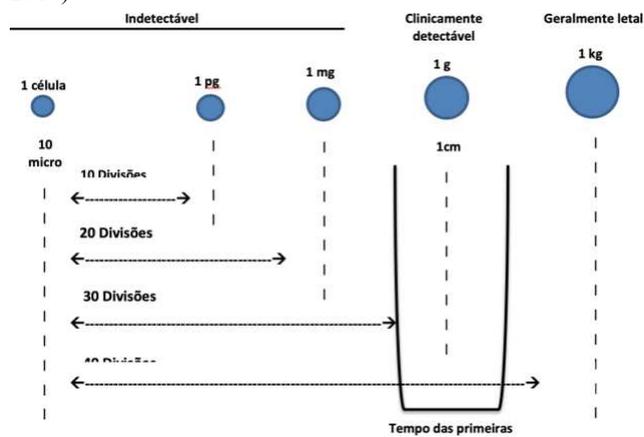
específicos poderá ser diagnosticado o tumor (CARDARELLI et al., 2016).



**Figura 1.** Fases do ciclo celular. FONTE: Brasil escola, 2020.

O ciclo celular ocorre em torno de 24h à 48h em células humanas normais, em células tumorais o ciclo ocorre num período de 72h a 120h (OLIVEIRA, 2018).

O tumor somente é possível ser detetável a partir de uma determinada fonte de crescimento, após sua evolução (Figura 2), dificultando seu diagnóstico precoce (CARDARELLI et al., 2016).



**Figura 2.** Evolução do tumor maligno. FONTE: Oliveira, 2018.

Os tumores malignos evoluídos podem invadir os tecidos adjacentes e compromete outros órgãos (metástase) (LAGO et al., 2017).

A metástase é um processo de distribuição de células tumorais (do tumor primário evoluído) para um ou mais sítios teciduais distintos do que se deu origem, por vasos linfáticos e sanguíneos. Para que isto seja possível, as células se desprenderem do tumor primário por escamação (interação célula-célula), com potencial de migrar e invadir os tecidos adjacentes, assim a chance para crescimento de um novo tumor em um novo local distante é aumentada (MEDEIROS et al., 2018).

A hematopoiese (Figura 3) é um processamento de produção, proliferação, maturação e renovação das células sanguíneas do organismo, a partir de células-tronco (ou *Stem cells*) (pluripotentes) que terão estímulos de fatores hormonais (OLIVEIRA, 2018; SILVA, 2017).

As *stem cells* têm competência na diferenciação de suas linhagens sanguíneas (mielóides e linfóides), viabilizando a reprodução hematopoiética a partir de uma única célula (OLIVEIRA, 2018; SILVA, 2017).

As células mielóides irão gerar as linhagens eritrócitaria, plaquetária, monócitaria, neutrófitaria, eosinófitaria e basófitaria; e as células linfóides geram as linhagens dos linfócitos B,

linfócitos T e células NK (Natural Killer Cells) (OLIVEIRA, 2018; SILVA, 2017).

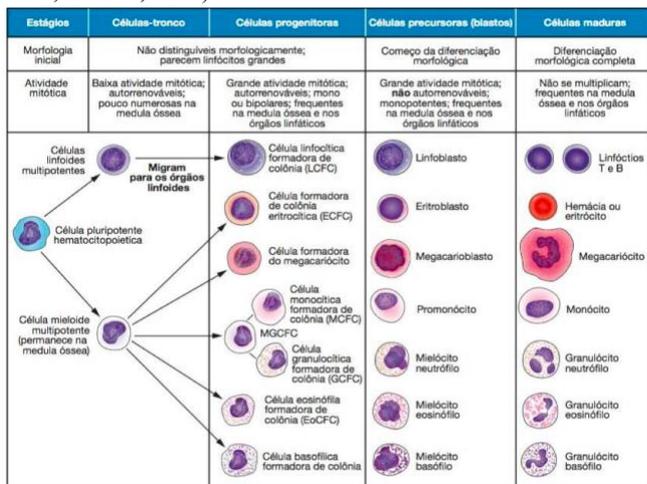


Figura 3. Processo da hematopoiese. FONTE: Medpri, 2019.

## LEUCEMIAS

Segundo Peixoto (2017), a partir de mortes decorrentes de uma consequência de leucocitose e hepatoesplenomegalia, relatou-se a primeira leucemia em 1856: a Leucemia Mieloide Crônica; sua fisiopatologia, diagnóstico e tratamento refletem sobre sua descoberta com o enorme avanço em distintas áreas da ciência.

Porém, somente em 1960, dois pesquisadores americanos - Peter C. Nowell, da Universidade de Medicina da Pensilvânia e David Hungerford do Instituto de Pesquisa do Câncer, descreveram a translocação entre os cromossomos 9 e 22, associando uma anormalidade cromossômica a uma doença oncológica (PEIXOTO, 2017).

Compreendendo o *American Cancer Society*, a leucemia é uma doença maligna. Estimou-se 61.780 novos casos de leucemia diagnosticados e 22.840 mortes decorrentes de leucemias em 2019. A leucemia ainda não tem sua origem definida, mas afeta à síntese de glóbulos pela medula óssea, podendo se espalhar por todo o corpo (VOGADO et al., 2019)

A leucemia é definida a partir de uma proliferação neoplásica de forma generalizada ou com um aumento de células hamatopoéticas, prejudicando ou impedindo o processamento do desenvolvimento das hemácias, levando o paciente a severas complicações como anemia. A leucemia pode acometer qualquer classe de leucócitos de linhagens granulocítica, monocítica ou mielóide, sofrendo mutações malignas que com sua evolução pode aparecer de forma aguda ou crônica (BURNATT et al., 2017; VALERO et al., 2017; RODRIGUES et al., 2019).

## LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

As leucemias são um conjunto de doenças malignas, na maior parte das vezes de origem desconhecida, caracterizada pelo acúmulo acentuado de células anormais na medula óssea. As células leucêmicas deixam a medula óssea de forma imatura para a corrente sanguínea, aumentando o número de glóbulos brancos e escapando da morte celular (RIBEIRO, 2019).

Segundo Godoy (2016), o cromossomo identificado em 1960 em pacientes com LMC, foi descrito pela primeira vez por conter uma alteração cromossômica resultante de uma translocação recíproca e balanceada entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22 t(9;22)(q34;q11): o gene ABL (Abelson Murine Leukemia) localizado no cromossomo 9, com o gene BCR (Breakpoint Cluster Region) no cromossomo 22, sendo denominado cromossomo Philadelphia (Ph) por ter sido descoberto na cidade de Philadelphia, estado norte-americano da Pensilvânia.

O gene híbrido resultante, o BCR-ABL, codifica uma proteína de fusão anormal que contém atividade tirosina-quinase (TK) continuamente ativada na região ABL, sendo responsável pelo desenvolvimento da leucemia (GODOY, 2016).

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença genética caracterizada como neoplasia hematológica pela razão da grande quantidade de eritrócitos, granulócitos e plaquetas na medula óssea, no sangue periférico e nos tecidos (WILLIG, 2019).

Esta doença genética resulta numa oncoproteína com função citoplasmática de tirosina-quinase mutante, a qual induz de forma excitatória as vias de sinalização no processo de sobrevivência celular, impedindo o processo de apoptose e ativação de fatores de transcrição como JAK/STAT (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription), PI3K/AKT (fosfatidilinositol 3-quinase, regula funções celulares importantes como crescimento, sobrevivência e proliferação) e RAS/MEK (conhecida como via Ras-Raf-MEK-ERK, MAPK proteínas quinases ativadas por mitogênio, originalmente chamadas ERK quinases extracelulares reguladas por sinal), (WILLIG, 2019).

A principal característica dessa doença é a formação do cromossomo Philadelphia (Ph+) por meio da fusão do gene ABL na região q34 do cromossomo 9 com o gene BCR na região q11 do cromossomo 22 (Figura 4), gerando um gene híbrido BCR-ABL t(9;22)(q34;q11). A pesquisa do cromossomo Ph+ para fins de diagnóstico é feita por análises de biologia molecular convencional ou por método de FISH (hibridização *in situ* com fluorescência), (ZHOU; MEDEIROS; HU, 2018).

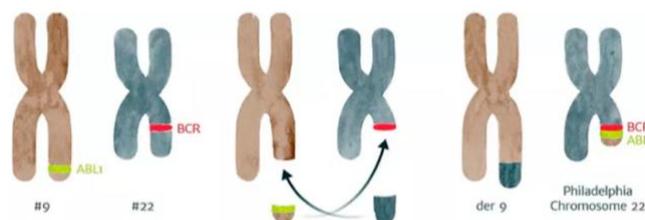


Figura 4. Translocação do cromossomo 9 e 22, com a formação do cromossomo Philadelphia. FONTE: INGOH, 2019.

O quadro evolutivo da LMC apresenta-se em três fases (WILLIG, 2019):

1. *Fase crônica*, a qual progride lentamente, evidenciada por hiperplasia na medula óssea e função de maturação das células mielóides nesta fase, a maioria dos pacientes são diagnosticados e submetidos a tratamento terapêutico com inibidores de tirosina-quinase de escolha;
2. *Fase acelerada* ocorre à evolução do quadro do paciente para uma fase mais agressiva, da fase crônica para a fase blástica num período de 2 a 15 meses, caracterizado por um número exacerbado de 10-19% de blastos no sangue periférico, basofilia maior que 20% e trombocitopenia (nesta fase há necessidade de administrações terapêuticas mais agressivas); e
3. *Fase da crise blástica*, onde existe um predomínio de blastos na corrente sanguínea ou na MO maior que 20%, na qual a leucemia evolui para um quadro agudo da doença.

## EXAMES LABORATORIAIS REALIZADOS

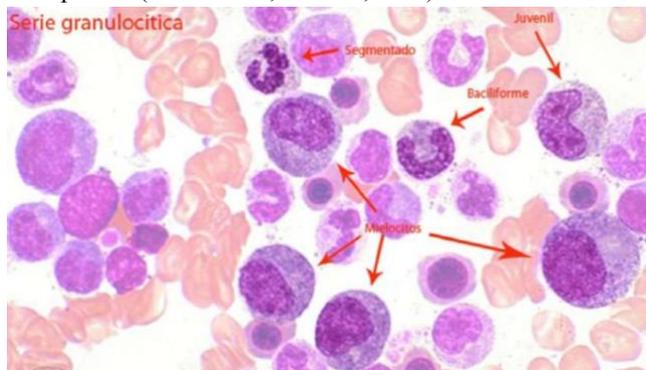
O diagnóstico da LMC é concretizado a partir de uma avaliação clínica e laboratorial, realizados por diversos métodos, disposto pelo sangue periférico e pela medula óssea (biópsia e mielograma); citometria de fluxo celular, citogenética e biologia celular (PEIXOTO, 2017).

Para Godoy (2016), além do hemograma ser crucial para o diagnóstico da LMC, exames bioquímicos também são necessários para o diagnóstico e monitoramento evolutivo da doença, como os marcadores renais: uréia e creatinina; os de função hepática como: TGO, TGP e LDH; ácido úrico, amilase, triglicerídeos, colesterol, os exames sorológicos como HIV 1 e 2, HTLV, Hepatites B e C e sífilis e análise citogenética com finalidade de estudar as alterações cromossômicas.

Exames bioquímicos, como marcadores hepáticos (bilirrubina total e fracionada, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase), marcadores renais (uréia e creatinina), eletrólitos e proteínas totais e fracionadas, são solicitados para

avaliação da resposta dos órgãos, possivelmente acometidos pelo tratamento (OLIVEIRA, 2018).

O hemograma avalia as células do sangue, permitindo diagnósticos e prognósticos de várias patologias (NAOUM, 2020). Na LMC, o hemograma pode ser utilizado como um exame laboratorial de triagem, pela observação de hiperleucocitose (Figura 5), com acentuado número de granulócitos, com desvio a esquerda. Isoladamente o hemograma não fecha um diagnóstico para LMC, sendo necessário associar outros exames confirmatórios como mielograma, biópsia de MO, cariótipo da MO, FISH (hibridização in situ por fluorescência) e/ou PCR (reação em cadeia da polimerase) para um diagnóstico mais preciso (CALDATO, ALVES, 2019).



**Figura 5.** Distensão sanguínea em LMC, no exame de hemograma com hiperleucocitose com neutrófilos em várias fases de maturação. FONTE: Medscape, 2019.

O exame mielograma avalia o material extraído da MO por punção de aspirado medular do osso íliaco ou do esterno. Devido à proliferação acentuada de granulócitos, a análise da MO apresenta uma hiperplasticidade em LMC, com predominância de células jovens como pro-mielócitos e mielócitos. Na biópsia também apresenta uma hiperplasticidade de granulócitos (SILVA et al., 2016).

A citogenética analisa os cromossomos, a sua função, a sua estrutura, seu comportamento biológico, patológico e hereditário (ALIKIAN et al., 2017). A análise citogenética é usada como método de monitoramento do tratamento quimioterápico, pela sensibilidade de detecção do cromossomo Ph<sup>+</sup>, denominando um método altamente sensível no diagnóstico da LMC (BONAVIGO et al., 2018). Devido à existência do cromossomo Ph<sup>+</sup>, avaliará a evolução das alterações citogenéticas. Além de tudo, técnicas como o FISH e PCR são importantes no diagnóstico e no monitoramento do tratamento, diferenciando a LMC de outras doenças mieloproliferativas (CALDATO, ALVES, 2019).

## ANÁLISE DOS ÍNDICES DE HEMOGRAMA

O PNCQ (Programa Nacional De Controle De Qualidade) profere os valores hematológicos de referência normal do hemograma de um adulto de série branca (Tabela 2) e de série vermelha (Tabela 3).

**Tabela 2.** Valores hematológicos de referência – série branca.

Leucócitos	Neutrófilos	Linfócitos	Monócitos	Eosinófilos	Basófilos	Plaquetas
x 10 <sup>9</sup> /L						
7,0	2,0-7,0	1,0-3,0	0,2-1,0	0,02-0,5	0,02-0,5	150-400
(4,0 -10,0)						

Fonte: PNCQ, 2019.

## ALTERAÇÕES DOS ÍNDICES DE HEMOGRAMA

O hemograma designa-se como um importante recurso para o diagnóstico da LMC, e a eficácia de sua interpretação é imprescindível. Neste contexto, algumas circunstâncias devem ser observadas (Tabela 4) (SOSSELA, 2017). No diagnóstico da

LMC, um hemograma tem capacidade de revelar tipicamente um desvio à esquerda da linhagem mieloide (granulócitos), com a presença de mielócitos imaturos, metamielócitos, basófilos e eosinófilos. Estas células granulocíticas devem estar quantificadas de forma precisa na hematoscopia, em virtude de que o resultado diferencial determinará com precisão a evolução do estágio da doença (APPERLEY, 2015).

**Tabela 3.** Valores hematológicos de referência em adultos – série vermelha.

Parâmetro	Escala de concentração	Homens	Mulheres
Hemácias	x 10 <sup>12</sup> /μL	5,00 ± 0,5	4,3 ± 0,5
Hemoglobina	g/dL	15,0 ± 2,0	13,5 ± 1,5
Hematócrito	(%)	45 ± 5	41 ± 5
VCM – Volume Corpuscular Médio	fL (fentilitro)		92 ± 9
HCM – Hemoglobina Corpuscular média	pg (picograma)		29,5 ± 2,5
CHCM – Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média	g/dL		33 ± 1,5
RDW – Red Cell Distribution Width	Coefficiente de Variação, CV (%)		12,8 ± 1,2

Fonte: PNCQ, 2019.

**Tabela 4.** Perfil do hemograma nas diferentes fases da LMC.

Fase da doença	Parâmetros analisados	Valores encontrados
Fase Crônica	Leucograma	Leucocitose (>50.000 leucócitos/mm <sup>3</sup> ), com desvio a esquerda.
	Diferencial	Predomínio de neutrófilos e mielócitos Contagem diminuída de metamielócitos Raros promielócitos Presença de até 10% de blastos Basófilos e Eosinófilos aumentados Anemia normocítica e normocrômica Presença de eritroblastos Valor normal ou aumentado
	Eritrograma	
	Plaquetas	
Fase Acelerada	Leucograma	Leucocitose crescente (> 100.000 leucócitos/mm <sup>3</sup> )
	Contagem de leucócitos	Blastos aumentados (10 a 19%) Basófilos aumentados (≥ 20%) Anemia crescente <100.000 ou >1.000.000
	Diferencial	
	Eritrograma	
Crise Blástica	Leucograma	
	Diferencial	Blastos aumentados (>20%)

Fonte: SOSSELA, 2017.

No estágio inicial da doença observa-se alguns aspectos no sangue periférico como basofilia (aumento do número de basófilos), trombocitose (aumento do número de plaquetas) e fosfatase alcalina leucocitária diminuída, teste que vem sendo usado poucas vezes no diagnóstico da LMC devido a eclosão das análises moleculares e citogenéticas. Após, ocorre uma leucocitose (aumento do número de leucócitos) com neutrofilia (aumento do número de neutrófilos), aparecendo às células imaturas. Com o avanço da doença para a crise blástica a contagem de blastos é o critério vital para diagnosticar este estágio sendo igual ou superior a 20% a partir da contagem diferencial (SOSSELA, 2017).

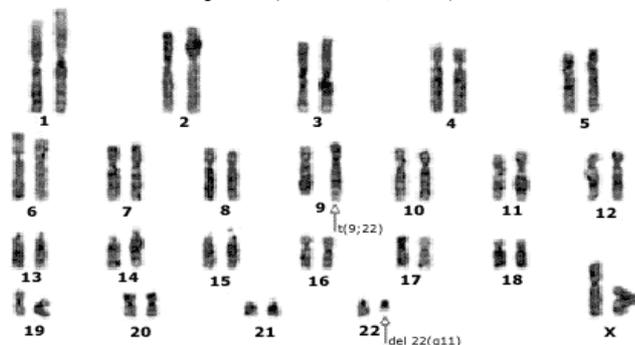
## ANÁLISE CITOGENÉTICA

O convencional cariótipo por banda G é a análise citogenética que permite a identificação de inúmeras alterações celulares e requer estruturas celulares que estejam em estágio de metáfase para poder ter uma confirmação diagnóstica pelo material biológico de MO. É necessário realizar uma cultura de células por um período de tempo até que atinja o estágio de metáfase, para se observar a translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 (MILAGRES, 2018).

## ALTERAÇÕES CITOGENÉTICAS

A análise do cariótipo de banda G consiste nos bandeamento dos cromossomos interrompidos na fase metáfase, esta metodologia permite o pareamento dos cromossomos, facilitando a identificação estrutural e numérica dos pares de bases, podendo ser detectada a principal alteração de pares de bases relacionadas à LMC, que é a translocação dos genes t(9;22) (BCR/ABL) - Ph

(q34;q11) p210>p190 (Figura 6), ocorrendo nos íntrons dos dois genes que se fusionaram para um gene anormal, originando o gene híbrido BCR/ABL, que sintetiza proteínas com propriedades oncológicas, responsável pelo aumento da atividade tirosina-quinase, o diagnóstico positivo se dá entre 90% e 95% dos casos suspeitos (REIS et al., 2017).



**Figura 6.** Cariótipo com presença recíproca do cromossomo Ph (as setas indicam a deleção dos genes quiméricos). FONTE: Revista brasileira de hematologia e hemoterapia, 2017.

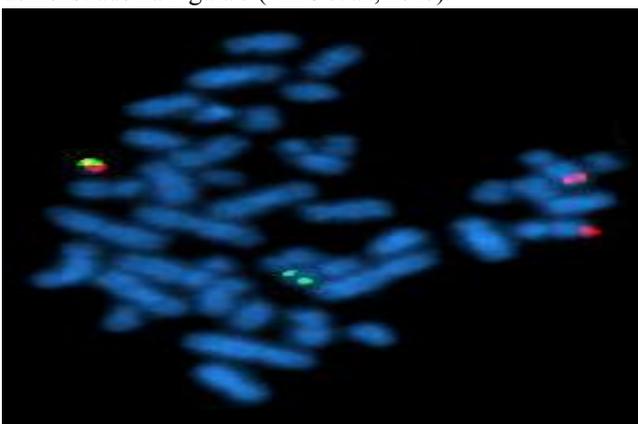
Na suspeita de LMC é indispensável à ação do cromossomo Philadelphia para a confirmação do diagnóstico (REIS et al., 2017).

### ANÁLISE DE FISH (HIBRIDIZAÇÃO IN SITU POR FLUORESCÊNCIA)

É utilizada na detecção do rearranjo BCR/ABL, sendo realizada a partir do sangue total periférico ou aspirado da MO, sem necessidade das células estarem em metástase. Este exame é realizado com rapidez, sensibilidade e especificidade, utilizando sondas com DNA marcado com fluoróforo que se liga ao DNA complementar (REIS et al., 2017).

### ALTERAÇÕES DE FISH

As hibridizações in situ por fluorescência permitem a visualização de sondas fluorescentes como sinal corresponde ao gene ABL (cor vermelho) e ao gene BCR (cor verde); a junção destas cores (verde e vermelho) dá origem a uma cor amarelada correspondente ao gene híbrido ABL/BCR, confirmando a presença do cromossomo Ph<sup>+</sup> e o diagnóstico da LMC. A presença de cores fluorescentes (verde e vermelho) isoladamente corresponde aos cromossomos homólogos 9 e 22 normais como demonstrado na Figura 7 (REIS et al., 2017).



**FIGURA 7.** Exame realizado pelo método de FISH na LMC. FONTE: Philadelphia chromosome – Wikipedia, 2020.

### ANÁLISE DE PCR (REAÇÃO EM CADEIA DE POLIMERASE).

O PCR é amplamente utilizado na análise de expressão gênica, pela rapidez e baixo custo, possibilitando um diagnóstico de várias doenças genéticas. É uma técnica simples e precisa, que utiliza moléculas de RNA específicos do DNA original convertidos em DNA complementar (cDNA) por transcriptase reversa, sendo amplificado em múltiplas cópias do gene original,

contribuindo no diagnóstico das leucemias mieloproliferativas como a LMC, principalmente quando o cromossomo Philadelphia não é detectado no cariótipo de banda G pela baixa quantidade de células leucêmicas (REIS et al., 2017).

### ALTERAÇÕES DE PCR.

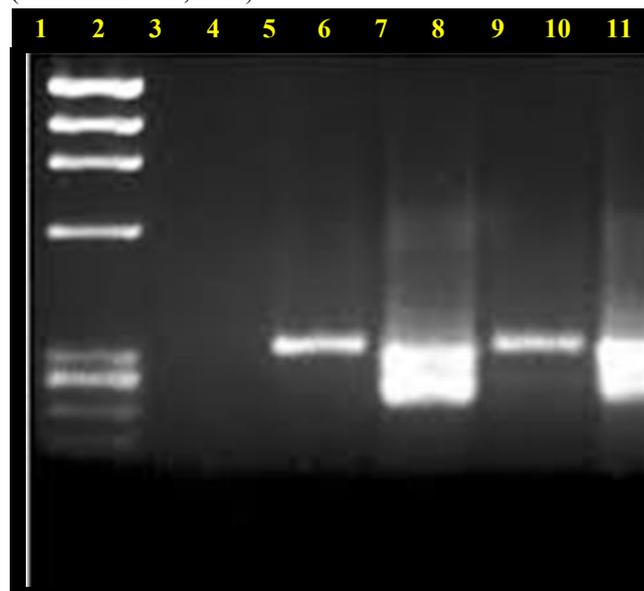
A técnica de PCR baseia-se na extração, amplificação e sequenciamento do cDNA dos genes mutantes, (BCR/ABL por primers específicos), por meio da atividade catalítica da DNA polimerase; sua visualização é possibilitada em eletroforese monodimensional (BONAVIGO et al., 2018).

Nesta técnica, a quebra no M-bcr ocorre no interior dos íntrons localizados entre os éxons b2 e b3 ou éxons b3 e b4, que se unem ao éxon a2 do ABL formando o gene quimérico b2a2 ou b3a2, sendo 75 pares de bases diferentes um do outro (Figura 8). A proteína sintetizada a partir do ponto de quebra que se encontra no M-bcr, p210, é característica de LMC (BONAVIGO et al., 2018).

### PRINCIPAIS TIPOS DE TRATAMENTOS:

#### QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia é a que tem maior índice de cura no tratamento de diferentes tipos de tumores cancerígenos, sendo o recurso terapêutico com maior incidência na sobrevida dos portadores de câncer. Os quimioterápicos são classificados em mielosupressores e mielotóxicos (OLIVEIRA, 2018). De acordo com a American Cancer Society (2018), a quimioterapia significa tratamentos com drogas citotóxicas, que matam as células que estão se proliferando rapidamente. A consequência do uso dos quimioterápicos é a diminuição da função da medula óssea aparecendo a leucopenia, a trombocitopenia e a anemia (AMARAL et al., 2016).



**Figura 8.** Eletroforese em gel de agarose 1,5% corado com brometo de etídio dos produtos gênicos amplificados. Em 1: Marcador de peso molecular; 2: Linhagem celular CEMO-I (controle negativo); 3 e 4: Linhagem celular K562 (controle positivo), com primers externos (3) e com primers internos (4); 5: b3a2 amplificado com primers externos; 6: b3a2 amplificado com primers internos (Nested PCR); 7: b2a2 amplificado com primers internos (Nested PCR); 8: b2a2 amplificado com primers externos; 9: Marcador de peso molecular; 10: b3a2/b2a2 amplificado com primers externos; 11: b3a2/b2a2 amplificado com primers internos. FONTE: BONAVIGO et al., 2018.

Ainda de acordo com American Cancer Society (2018), a quimioterapia era o principal recurso terapêutico para LMC. Com os avanços científicos e tecnológicos, foi substituída pelo tratamento com os inibidores de tirosina-quinase como o Imatinibe (Gleevec), que possui baixo índice de toxicidade, além de apresentar melhora significativa e rápida na evolução do quadro clínico do paciente. A quimioterapia ainda pode ser usada no tratamento da LMC, quando o organismo do indivíduo

apresenta uma resistência aos inibidores da tirosina-quinase (OLIVEIRA, 2018).

## RADIOTERAPIA

A radioterapia é um método exclusivamente de tratamento local, sendo associados a outros tipos de tratamentos terapêuticos (OLIVEIRA, 2018).

De acordo com a American Cancer Society (2018), a radiação é pouco usada no tratamento de pacientes com LMC, mas pode ser empregada em algumas situações quando há necessidade, por exemplo, no caso de alguns órgãos que estão edemasiados e pressionando outros órgãos, impedindo sua funcionalidade; a radiação para diminuição do órgão edemasiado pode ser usada como uma opção terapêutica, e também é muito útil no tratamento de dor óssea, pelo crescimento de células leucêmicas na MO.

## TERAPIA COM MESILATO DE IMATINIBE

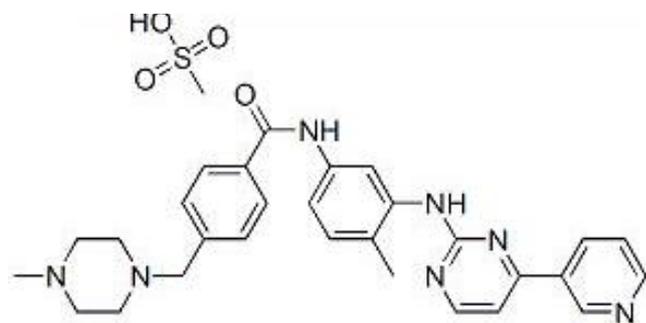
Mesilato de imatinibe foi o primeiro inibidor de tirosina-quinase a ser aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), consistindo na primeira linha de tratamento terapêutico para LMC (Figura 9) (WILLIG, 2019).

Para Rezende et al. (2017), a LMC foi a primeira doença a se submeter a Terapia-alvo, já que o imatinibe não atua de forma direta na base genética da doença, impossibilitando a codificação do gene híbrido BCR-ABL.

O imatinibe compete pelo sítio de ligação do ATP da tirosina-quinase, reestabelecendo seu mecanismo de morte celular (REZENDE et al. 2017).

Nos estudos realizados *in vivo* e *in vitro*, observaram que esta droga reduz de 92 a 98% do quantitativo de clones BCR-ABL codificados, sem comprometer a codificação das células normais (REZENDE et al. 2017).

O Imatinibe apresenta uma superioridade em relação a outras drogas usadas no tratamento da LMC segundo os estudos da IRS (*International Randomized Study of Interferon and STI 571*). O imatinibe é o tratamento de primeira escolha para pacientes com LMC.



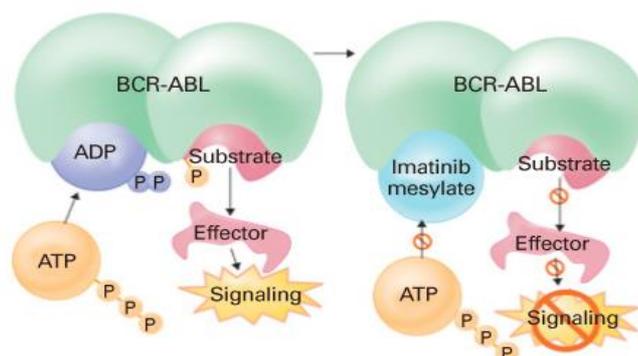
**Figura 9.** Estrutura química do Mesilato de Imatinibe. FONTE: Willing, 2019.

O mecanismo de ação do mesilato de imatinibe consiste na competição pelo receptor de ATP da tirosina-quinase de ABL, inibindo a atividade da proteína tirosina-quinase BCR/ABL em enviar grupos de fosfato do ATP e resíduos fosforilados de tirosina, impedindo a interpretação de sinais da fosforilação celular e da apoptose (Figura 10). O mesilato de imatinibe também inibe sinalizações de outras proteínas como o receptor de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator estimulante das células germinativas pluripotentes (SCF), mas não atua na inibição de outras proteínas tirosina-quinases como na mutação da proteína T315I do cromossomo 9 da porção ABL, responsável pela resistência do tratamento terapêutico com mesilato de imatinibe (CORTES; REA; LIPTON, 2018).

O tratamento terapêutico com mesilato de imatinibe engloba o objetivo de obter uma resposta hematológica significativa até o terceiro mês do tratamento, seguindo de uma resposta variável ou

completa entre 0-35% de cromossomo Ph<sup>+</sup> detectável ou não detectável até o sexto mês de tratamento, e concluindo com uma resposta molecular sem transcritos de BCR/ABL entre o décimo segundo até o décimo oitavo mês de tratamento (ROSSARI; MINUTOLO; ORCIUOLO, 2018).

Se no decorrer do tratamento, o paciente não evoluir satisfatoriamente, serão necessários outros métodos alternativos com outros inibidores de tirosina-quinase de segunda geração (desatinibe, nilotinibe e bosutinibe) ou de terceira geração (ponatinibe) (ROSSARI; MINUTOLO; ORCIUOLO, 2018).



**Figura 10.** Mecanismo de ação do mesilato de imatinibe. FONTE: JKMA, 2019.

## RESISTÊNCIA TERAPÊUTICA

Com a grande evolução do tratamento da LMC e com o aperfeiçoamento dos inibidores de tirosina-quinase, pacientes ainda podem apresentar resistência terapêutica, classificada como primária e secundária (ARRIGONI et al., 2018).

A resistência primária caracteriza-se por uma resposta ineficaz ao tratamento, onde a proteína TK cancerígena não está sendo desativada de forma eficiente apresentando mecanismos independentes de BCR/ABL ou com aparecimento de mutações secundárias ocasionando proliferação celular (ARRIGONI et al., 2018).

Na resistência secundária ou adquirida, conhecida com BCR/ABL dependente, inicialmente apresenta uma resposta eficaz ao tratamento, com o passar do tempo quando o fármaco entra em contato com o organismo passa a ter uma resistência, diminuindo os efeitos esperados pelo fármaco (ARRIGONI et al., 2018).

## CONCLUSÃO

A LMC é uma doença mieloproliferativa, na qual há produção de células leucocitárias sem necessidade, perdendo o controle da divisão celular. O diagnóstico é de fácil acesso a partir do exame de hemograma, onde pode ser perceptível mediante a alteração, com desvio à esquerda, da linhagem mieloide (granulócitos), com presença de mielócitos imaturos, metamielócitos, basófilos e eosinófilos. O resultado diferencial permitirá uma precisão e exatidão da evolução da doença; qualquer suspeita da neoplasia realizam-se exames confirmatórios como a citogenética, PCR para ABL/BCR e FISH.

Com o avanço da ciência, podemos ter um diagnóstico precoce e submeter o indivíduo a tratamentos menos agressivos ao organismo, impedindo dessa maneira que as células cancerosas invadam outros tecidos. O tratamento de primeira escolha são os inibidores de tirosina-quinase, na fase inicial da doença, por ser menos tóxico e com maior probabilidade de cura quando se tem um diagnóstico precoce.

Epidemiologicamente, o sedentarismo e os hábitos de vida não saudáveis contribuem para o aumento da LMC. A incidência de casos aumenta a cada ano, mediante a comodidade das pessoas, expostas a substâncias carcinogênicas, como fumo, conservantes de carnes e embutidos, radiações ionizantes, luz ultravioleta do sol, herbicidas, pesticidas e fungicidas, este último utilizado por agricultores em seus cultivos (em geral de forma discriminada),

onde estas substâncias chegam a mesa de diversas pessoas. É de extrema importância o conhecimento da evolução da LMC, visando um diagnóstico precoce e a possibilidade de um tratamento eficaz para a cura do paciente, pois os sintomas começam a surgir quando a leucemia está no seu estágio final, ou seja, na crise blástica.

A descoberta dessa alteração genética não apenas aperfeiçoou o diagnóstico da LMC, também potencializou o desenvolvimento de terapias dirigidas contra a doença e métodos de monitoração mais eficientes.

## REFERÊNCIAS

- ALIKIAN, M.; GALE, R.P.; APPERLEY, J.F.; FORONI, L. Molecular techniques for the personalised management of patients with chronic myeloid leukaemia. **Biomolecular Detection And Quantification**, [S.L.], v. 11, p. 4-20, mar. 2017. Elsevier BV. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bdq.2017.01.001>
- AMARAL, R.; DINIZ, E.; CARNEIRO, C.; TOBIAS, A. Quality Indicators of Cervical Cytopathology Tests in the Public Service in Minas Gerais, Brazil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria / Rbgo Gynecology And Obstetrics**, [S.L.], v. 38, n. 02, p. 065-070, 1 fev. 2016. Georg Thieme Verlag KG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1571175>
- APPERLEY, J.F. Chronic myeloid leukaemia. **The Lancet**, [S.L.], v. 385, n. 9976, p. 1447-1459, abr. 2015. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(15)02120-0>
- ARAÚJO, G.V.S. de. **Significado clínico do número relativo de cópias de DNA mitocondrial (mtDNA) em neoplasias hematológicas de origem mielóide** / Guilhermy Victor Sousa de Araújo - 2018. 94 folhas: il., fig., tab. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/32688>
- ARRIGONI, E.; RE, M.; GALIMBERTI, S.; RESTANTE, G.; ROFI, E.; CRUCITTA, S.; BARATTE, C.; PETRINI, M.; DANESI, R.; PAOLO, A. Concise Review: chronic myeloid leukemia. **Stem Cells Translational Medicine**, [S.L.], v. 7, n. 3, p. 305-314, 8 fev. 2018. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/scmt.17-0175>
- AWELINO, J.F.; AGUERA, R.G.; FERREIRA-ROMANICHEN, F.M.D. Fatores epidemiológicos das leucemias mielóide e linfóide. **Revista uninga**, [S.L.], v. 56, n. 3, p. 9-19, set. 2019. ISSN 2318-0579. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/2810>
- BONAVIGO A.G.; CARDOSO M.M.; SANTANA M.C.; SARTURI P.R. Comparação entre o diagnóstico citogenético e por biologia molecular das leucemias mielóides crônicas (LMC): uma revisão bibliográfica. **RBAC**. 2018; 50(2 supl.2):S47-50. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2018/10/RBAC-2018502-Supl-2-revista-completa.pdf>
- BURNATT G.; LICÍNIO M.A.; GASPARG P.C.; FERREIRA A.S.; REIS M.L.; MORAES A.C.R.; SINCERO T.C.M.; SILVA M.C.S. Analysis of the presence of FLT3 gene mutation and association with prognostic factors in adult and pediatric acute leukemia patients. **Brazilian Journal Pharmaceutical Sciences**. Braz. J. Pharm. Sci. 53 (02), 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902017000216105>
- CALDATO T.C.; ALVES J.C.P. Terapia celular no tratamento da leucemia mielóide crônica. **Revista Saúde Unitoledo** - Araçatuba, SP, v. 3, n. 2, p. 50-61, dez. 2019. Disponível em: <http://www.ojs.toledo.br/index.php/saude/article/view/3328/563>
- CARDARELLI, F.; BIJOL, V.; CHANDRAKER, A.; VARGA, C.; RIELLA, L.V. Acute myeloid leukemia after kidney transplantation: a case report and literature review. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [S.L.], v. 38, n. 4, p. 455-461, abr. 2016. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20160072>
- CASTRO, M.A.; CASTRO, M.A.; PELEJA, S.B.; BARBOSA, A.P.; TAVARES, R.S.; ROBERTI, M.R.F. Ocorrência de Múltiplas Neoplasias em Paciente Portador de Leucemia Mielóide Crônica: relato de caso. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S.L.], v. 58, n. 2, p. 251-255, 29 jun. 2012. Revista Brasileira De Cancerologia (RBC). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.32635/2176-9745.rbc.2012v58n2.627>
- CORTES, J.; REA, D.; LIPTON, J.H. Treatment-free remission with first- and second-generation tyrosine kinase inhibitors. **American Journal Of Hematology**, [S.L.], p. 346-357, 25 nov. 2018. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25342>
- CRUZ P.S.; SANTOS M.L.S.C.; SANTOS W.A.; TROVATTI, P.; FULY, P.S.C. Qualidade de vida dos pacientes com leucemia mielóide crônica em uso de imatinibe. **Rev enferm UFPE on line**, Recife, 11(6): 2423-31, jun. 2017. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/23406/19072>
- GODOY F.S.P. Crise blástica na leucemia mielóide crônica. **Universidade federal do paraná**, Curitiba, 2016. Disponível em: <https://hdl.handle.net/1884/51455>
- Instituto Oncoguia. **Causas da Leucemia Mielóide Crônica**. Data de atualização: 26/09/2018. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/causas-da-leucemia-mielóide-cronica-lmc/7985/926/>
- LAGO C.; PETRONI T.F. Fisiopatologia e diagnóstico da leucemia mielóide crônica. **Revista Saúde Unitoledo**, Araçatuba, SP, v. 01, n. 01, p. 121-133, mar./ago. 2017. Disponível em: <http://www.unitoledo.br/repositorio/handle/7574/143>
- MACEDO, L. C.; SILVA, D. M. Aplicação das técnicas moleculares no diagnóstico das neoplasias mieloproliferativas. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, [S. L.], v. 12, n. 1, p. 57-65, 2018. Disponível em: <http://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios/article/view/2224> Acesso em: 14 ago. 2021.
- MACIEL J.B.; CASTRO J.A.S.; LIMA M.L.C.; CARVALHO W.V.F. Leucemia mielóide crônica: aspectos básicos e diagnósticos laborais. **Anais da Mostra de Biomedicina da Uicatólica** v.2, n.1. (2017). Disponível em: <http://publicacoesacademicas.uicatoicaquixada.edu.br/index.php/mostrabiomedicina/article/view/1579>
- MEDEIROS AS, JORDÃO LAAR, FIGUEREDO CRLV. O Papel da Transição Epitélio-Mesenchimal no Potencial Metastático de Tumores Malignos. **Revista Saúde e Ciência online**, v. 7, n. 2, (maio a agosto de 2018). 502 p. Disponível em: <https://rsc.revistas.ufcg.edu.br/index.php/rsc/article/view/97/93>
- MILAGRES, V.G. Leucemia: Características, Classificação e Importância do hemograma no diagnóstico. **Analista Científica de Produtos – Diagnó, Diagnó. All rights reserved**. 2018. Disponível em: <https://diagnó.ind.br/leucemia-caracteristicas-classificacao-e-importancia-do-hemograma-no-diagnostico/>
- NAOUM, P. C.; NAOUM, F.A. **Interpretação laboratorial do hemograma**. Disponível em: <http://www.cienciaisnews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/Artigos\_cientificos/Interphemo.pdf> Acesso em: 02/01/2020.
- NOGUEIRA, H.S.; LIMA, W.P. Câncer, sistema imunológico e exercício físico: uma revisão narrativa. **Corpoconsciência**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 40-52, 2018. Disponível em: <https://periodicoscientificos.ufmt.br/ojs/index.php/corpoconsciencia/article/view/5636>
- OLIVEIRA, F.A.S. **Análise da alteração de incidência de hemogramas de pacientes com leucemia linfóide crônica: uma revisão**. 2018. 40 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité - Pb, 2018. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/bitstream/riufcg/6702/1/FRANCISCO%20ANDERSON%20SILVA%20DE%20OLIVEIRA%20-%20TCC%20FARM%20C3%81CIA%202018.pdf> Acesso em: 13 ago. 2021.
- PEIXOTO, P.P.A. **leucemia mielóide crônica: uma revisão de literatura**. 2017. 53 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Universidade Federal do Rio Grande do Norte - Ufrrn, Natal-Rn, 2017. Disponível em: <https://monografias.ufrrn.br/jspui/bitstream/123456789/5894/1/LeucemiaMiel%20c3%81deCr%20c3%81nica\_Peixoto\_2017.pdf> Acesso em: 13 ago. 2021.
- PNCQ. **Programa Nacional De Controle De Qualidade**. Provedor dr ensaios de proficiência para Laboratórios Clínicos, Bancos De Sangue, Organizações de Diagnóstico In Vitro E Alimentos. 2019. Disponível em: <https://pncq.org.br/certificacoes/>
- REINATO M.H.; MARTINI T.G. Diagnóstico diferencial e atualização em relação ao tratamento da leucemia mielóide crônica: revisão da literatura especializada. **International Journal of Health Management** – Edição nº 3 – Ano: 2019. Disponível em: <https://ijhmreview.org/ijhmreview/article/view/179/115>
- REIS, A.L.O.; VASCONCELOS, J.S.; SILVA, L.C.A.; AREDES, L.H.S.; NANTES, M.C.; GUEDES, R.A.; JÚNIOR A.J.B.; SANTOS, J.L.; PARO, M.O. Expressão do gene híbrido bcr-abl resultante da translocação entre os cromossomos 9 e 22 na ocorrência da leucemia mielóide crônica. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, Vol.26,n.1,p.35-41 (Mar - Mai 2019). Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190306\_115032.pd>
- REZENDE, V.M. Monitoramento terapêutico de mesilato de imatinibe: relação entre níveis séricos e alcance de resposta molecular maior na leucemia mielóide crônica. **Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Usp**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-111, 03 jul. 2017. Universidade de São Paulo, Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica (AGUIA). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.11606/t.5.2018.tde-02072018-151415> Acesso em: 06 abr. 2020.
- RIBEIRO, E.K.M.; ALVES, G.S.A. papel das mutações para as síndromes mieloproliferativas. **Programa de Iniciação Científica - Pic/Uniceub - Relatórios de Pesquisa**, [S.L.], v. 1, n. 2, p. 1-35, 3 ago. 2018. Centro de Ensino Unificado de Brasília. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5102/pic.n2.2016.5607>
- RIBEIRO, N.D.B.; INUMARO, R.S.; STEFANO, E.A.B.; CAPRIOLLI, J.C. Qualidade de vida de pacientes portadores de leucemia mielóide crônica tratados com mesilato de imatinibe. **XI EPCC Encontro Internacional de Produções Científicas (29 a 30 de outubro de 2019)**, Repositório digital UNICESUMAR, 2019. Disponível em: <http://rdu.unicesumar.edu.br/handle/123456789/3864>
- RODRIGUES, J.V.C.; SANCHES, A.M.; OLIVEIRA, A.T.D.; RIBEIRO, L.A.; PARAÍSO, R.M.R.; FRANÇA, D.S. Leucemia e gastos hospitalares: uma análise do impacto econômico para o sistema público de saúde de montes claros, mg. **Revista de Atenção À Saúde**, [S.L.], v. 17, n. 59, p. 33-38, 22 maio 2019. USCS Universidade Municipal de Sao Caetano do Sul. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-018-0624-2>
- ROSSARI F.; MINUTOLO, F.; ORCIULOLO, E. Past, present, and future of Bcr-Abl inhibitors: from chemical development to clinical efficacy. **Journal Of Hematology & Oncology**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-84, 20 jun. 2018. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-018-0624-2>
- SILVA, J.S. **Descrição da hematopoiese clonal de potencial indeterminado como diagnóstico diferencial para pacientes hematológicos**. 2017. 19 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2017. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/2351/1703> Acesso em: 04 maio 2020.
- SILVA, P.H. da et al. **Hematologia laboratorial: teoria e procedimentos**. Porto Alegre - Rs: Artmed, 2016. 446 p. Disponível em: <https://docero.com.br/doc/v1/xex1> Acesso em: 27 abr. 2020.
- SOSELA, F.R.; ZOPPAS, B.C.A.; WEBER, L.P. Chronic Myeloid Leukemia: clinical aspects, diagnosis and main changes observed in complete blood count. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [S.L.], v. 49, n. 2, p. 127-130, 2017. Revista Brasileira de Análises Clínicas. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.201700543>
- VALERO L.V.; SAAVEDRA F.J.P. Leucemia Linfocítica Crônica. **Societat Catalana de Farmàcia Clínica**. Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida. 42pp. 2017. Disponível em: <http://www.acmbc.es/files/425-11567-DOCUMENT/Vallez521Feb17.pdf>
- VIEIRA, T.H.M. **Análise dos nichos da medula óssea na Leucemia Mielóide Crônica**. 2019. 88 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Patologia, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho Faculdade de Medicina, Botucatu, 2019. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/181582/vieira\_thm\_me\_bot.pdf?sequence=3&isAllowed=y> Acesso em: 06 set. 2020.
- VOGADO, L.H.S.; VERAS, R.M.S.; ARAUJO, F.H.D.; SILVA, R.R.V.; AIRES, K.R.T. Rede Neural Convocional para o Diagnóstico de Leucemia. **In: SIMPÓSIO BRASILEIRO DE COMPUTAÇÃO APLICADA À SAÚDE (SBCAS)**, 19., 2019, Niterói. **Anais [...]** Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Computação, 2019. p. 46-57. ISSN 2763-8952. Disponível em: <https://doi.org/10.5753/sbcas.2019.6241>
- WILLIG, J.B. **Influência do tratamento com imatinibe sobre a sinalização purinérgica em linhagem celular de Leucemia Mielóide Crônica e avaliação do efeito citotóxico de sua combinação com derivado do ácido betulínico**. 2019. 141 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul Faculdade de Farmácia Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, 2019. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/201181> Acesso em: 30 jul. 2020.
- ZHOU, T.; MEDEIROS, L.J.; HU, S. Chronic Myeloid Leukemia: beyond BCR-ABL1. **Current Hematologic Malignancy Reports**, [S.L.], v. 13, n. 6, p. 435-445, 29 out. 2018. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11899-018-0474-6>