



Academia de Ciência e Tecnologia

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

INSTITUTO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA CLÍNICA E
IMUNOHEMATOLOGIA DE BANCO DE SANGUE

FLÁVIA MENDES LEITE

LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA: ANÁLISE DE PERIÓDICOS

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-SP

2018

FLÁVIA MENDES LEITE

LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA: ANÁLISE DE PERIÓDICOS

Artigo de revisão apresentado ao Instituto de Pós Graduação em Hematologia Clínica e Imunohematologia de Banco de Sangue na Academia de Ciência e Tecnologia como requisito para a obtenção do título de Especialista em Hematologia Clínica, Laboratorial e Banco de Sangue.

Coorientador (a): Prof. Dr.Paulo Cesar Naoum

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-SP

2018

RESUMO

LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA: ANÁLISE DE PERIÓDICOS

Flávia Mendes Leite¹

Paulo Cesar Naoum²

Introdução: A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é causada pela translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 que resulta no cromossomo *Ph* e na oncogene BCR-ABL. O seu tratamento evoluiu de maneira significativa nas últimas décadas devido ao desenvolvimento de fármacos Inibidores de Tirosina Quinase (ITQs). O primeiro fármaco da classe foi o Imatinibe que trouxe melhoras significativas na resposta e sobrevida dos pacientes em comparação a terapias existentes anteriormente e atualmente existem vários ITQs para o tratamento da LMC. **Objetivo:** Devido à escassez de materiais atualizados sobre a LMC, no Brasil, o presente trabalho objetivou analisar o conteúdo de periódicos indexados sobre essa temática a fim de definir quais são os temas mais estudados dentro da LMC, demonstrar quais países mais publicam artigos sobre esse tema e em quais idiomas e identificar porque poucos trabalhos brasileiros são publicados. **Método:** Foi realizada uma revisão de literatura por meio da análise de conteúdo de periódicos indexados nas bases de dados do LILACS, MEDLINE e PUBMED de artigos publicados entre 2013 a setembro de 2017. **Resultados e discussões:** Foram incluídos no trabalho 1681 artigos que permitiram observar um número constante de artigos publicados sobre o tema nos últimos 5 anos. Os EUA é o país que mais publica artigos sobre o tema e por isso as revistas de maior impacto são em inglês e os artigos são encontrados na sua maioria nesse idioma e o tema mais abordado nesses artigos é o tratamento da LMC. **Conclusão:** Apesar das limitações do estudo, por analisar apenas os resumos dos artigos no banco de dados e não a qualidade desses artigos acredita-se que as informações obtidas ajudem a mostrar um crescimento no número de artigos publicados sobre o tema e com isso a relevância do tema no Brasil e no mundo.

Palavras-chave: Leucemia mielóide crônica; tratamento, diagnóstico, reação adversa; prognóstico.

CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: ANALYSIS OF PERIODICS

ABSTRACT

Introduction: The Chronic Myeloid Leukemia (CML) is caused by the reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22 resulting in the Ph chromosome and in the BCR-ABL oncogene. Its treatment has evolved significantly in recent decades owing to the development of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) drug. The first drug of that class was Imatinib which brought significant improvements in patients response and survival compared to previously existing therapies and currently there are several TKIs for the treatment of CML. **Objective:** Due to shortage of updated materials about CML in Brazil, the present work aimed to analyze the content of indexed journals on this theme in order to define which are the most studied themes within the LMC, demonstrate which countries the most publish articles about this theme and in which languages and identify why few Brazilian works are published. **Methods:** It was made a review of the literature through content analysis of indexed journals in the LILACS, MEDLINE and PUBMED databases of articles published between 2013 and September 2017. **Results and discussions:** They were Included in the study were 1681 articles that allowed to observe a constant number of articles published about the theme in the last 5 years. The USA is the country that most publishes articles on the theme and therefore the magazines of greater impact are in English and the articles are found in the majority in the language in English and the theme most addressed in these articles is the treatment of CML. **Conclusion:** Despite the limitations of the study, by analyzing only the abstracts of the articles in the database and not the quality these articles, it is believed that the information obtained help to show a growth in the number of articles published on the subject and with that the relevance of the theme in Brazil and in the world.

1. INTRODUÇÃO

A leucemia é uma doença clonal caracterizada pelo acúmulo de células anormais que se proliferam de maneira desordenada, sem qualquer controle e que por isso não desempenham de forma adequada a função para qual elas foram designadas (OLIVEIRA; NETO, 2004).

Corresponde ao oitavo tipo de câncer que mais acomete os brasileiros, com uma estimativa em 2016 pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) de 5.540 novos casos de leucemia em homens e 4.530 em mulheres, o que corresponde a um risco estimado de 5,63 casos novos a cada 100 mil homens e 4,38 para cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2015). Por mais que entre os tipos de câncer seja um dos menos frequentes, ele é uma neoplasia hematológica de importância clínica, pois ocorrem 257 mil novos casos dessa doença por ano no mundo (CALEFI et al, 2014).

Ela pode ser aguda ou crônica e acomete tanto a linhagem mielóide quanto a linfóide, sendo que a Leucemia Mielóide Crônica (LMC) corresponde a 20% de todas as leucemias (OLIVEIRA; NETO, 2004).

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica causada pela translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 $t(9;22)(q34;11)$ que resulta no cromossomo *Philadelphia (Ph)* e na oncogene BCR-ABL. É essa oncogene que produz uma proteína com atividade tirosino quinase aumentada que é a principal responsável pela patogenia da doença (YAP et al, 2017).

A sua incidência anual é cerca de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes em todo o mundo. Ela pode ocorrer em ambos os sexos e com frequência em pacientes com idade entre 55 e 60 anos, sendo rara em pacientes com menos de 20 anos (HE et al, 2017).

Ela é caracterizada por três fases: Fase Crônica (FC), Fase Acelerada (FA) e Crise Blástica (CB). A maioria dos pacientes é diagnosticada na fase crônica por meio do exame de rotina. A fase acelerada, geralmente está associada com a resistência do tratamento e evolução clonal na avaliação citogenética (CHAUFFAILLE, 2009). A crise blástica é a fase terminal da doença, que pode ser ou não antecedida pela fase acelerada com predomínio de células imaturas, principalmente promielócitos e mieloblastos na medula óssea e no sangue periférico (BORTOLHEIRO; CHIATTONE,

2008).

O diagnóstico é feito inicialmente por meio do hemograma de rotina que pode apresentar alterações e mielograma. A confirmação é feita pela identificação do cromossomo *Philadelphia* por meio de exames moleculares e citogenéticos, que detectam anormalidades cromossômicas, que auxiliam no prognóstico da doença e na terapêutica (BACCARANI et al, 2015). A maioria dos pacientes (95%) possui cariótipo com o cromossomo *Philadelphia* no exame de citogenética convencional e os outros 5% não apresentam esse cromossomo indicando mal prognóstico (CHAUFFAILLE, 2009).

O tratamento da LMC evoluiu bastante devido o desenvolvimento dos Inibidores de Tirosino Quinase (ITQ) que impedem a ligação entre a proteína BCR-ABL e o trifosfato de adenosina (ATP) bloqueando a proliferação celular. Isso aumentou significativamente a sobrevida dos pacientes com LMC e reduziu a incidência de Crise blástica em comparação com a era anti-ITQ (BUCELLI et al, 2017).

O primeiro fármaco dessa classe foi o Mesilato de Imatinibe, que inicialmente era utilizado para o tratamento de câncer do trato gastrointestinal (GIST) e posteriormente sua eficácia para o tratamento da LMC foi constatada. Ele é usado até hoje como terapia de primeira linha para o tratamento da LMC, devido à segurança do fármaco e o conhecimento de suas reações adversas e resposta dos pacientes (BACCARANI et al, 2013).

Para atender os pacientes que apresentam resistência ou são intolerantes ao Imatinibe, novos Inibidores de Tirosino Quinase surgiram, como: o Dasatinibe, Nilotinibe, Bosutinibe e Ponatinibe. No Brasil, apenas o Dasatinibe e o Nilotinibe são utilizados como fármacos de segunda linha e os outros dois ainda estão em fases de testes, porém somente o Ponatinibe tem mostrado eficácia em pacientes portadores da mutação T315I (BUCELLI et al, 2017; HAMERSCHLAK, 2012).

Os ITQs revolucionaram o tratamento da LMC, porém por nem todos os pacientes alcançarem a resposta desejada com esses inibidores, estudos continuam sendo realizados em busca de fármacos mais eficientes e por meio das técnicas diagnósticas definirem os grupos de risco de recaída (DIAMNOND; SILVA, 2013).

A escassez de materiais atualizados sobre a LMC no Brasil motivou a realizar um estudo com o intuito de analisar o conteúdo de periódicos indexados sobre essa temática.

2. OBJETIVO

2.1. OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão de literatura sobre a leucemia mielóide crônica por meio da análise de conteúdo de periódicos indexados.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir quais são os temas mais estudados dentro da LMC;
- mostrar quais os fármacos utilizados no seu tratamento;
- demonstrar quais países mais publicam artigos sobre esse tema e em quais idiomas;
- mostrar quais os tipos de artigos publicados segundo a metodologia aplicada;
- identificar porque poucos trabalhos brasileiros são publicados sobre esse tema.

3. MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura por meio da análise de conteúdo de periódicos indexados, com pesquisa realizada entre os meses de Agosto a Setembro de 2017 nas bases de dados eletrônicas: *Lilacs* e *Medline* via *Pubmed* por meio da consulta dos seguintes descritores segundo o DeCS: leucemia mieloide crônica” (*chronic myeloid leukemia*), “tratamento” (*treatment*), “diagnóstico” (*diagnosis*), reação adversa” (*adverse reaction*) e “prognóstico” (*prognostic*) de artigos publicados entre 2013 a 2017.

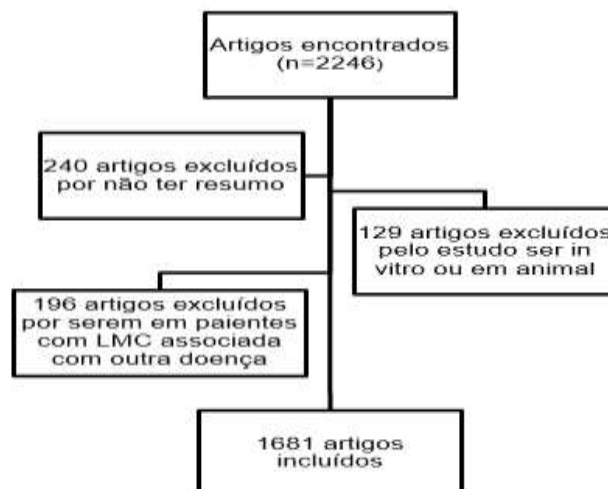
Foram incluídos artigos de revistas indexadas, tendo como critério: fator de impacto das revistas, atualidade e qualidade do resumo. E foram excluídos artigos que não possuem acesso gratuito, que não contém resumo, com estudos em animais ou in vitro e artigos que avaliam pacientes com LMC associada com outra doença.

Com base no critério de exclusão, foram utilizados no trabalho, 1681 artigos que tiveram seus resumos traduzidos para que pudesse ser feito a análises dos mesmos, buscando as seguintes informações: ano de publicação, tema abordado sobre LMC, país de realização, idioma, tipo de artigo e o periódico de publicação.

Durante os resumos dos artigos foi observado que os temas mais abordados dentro da LMC foram: diagnóstico, tratamento, reação adversa e prognóstico.

A seleção dos artigos de acordo com os critérios utilizados está demonstrada na Figura 1:

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos artigos utilizados

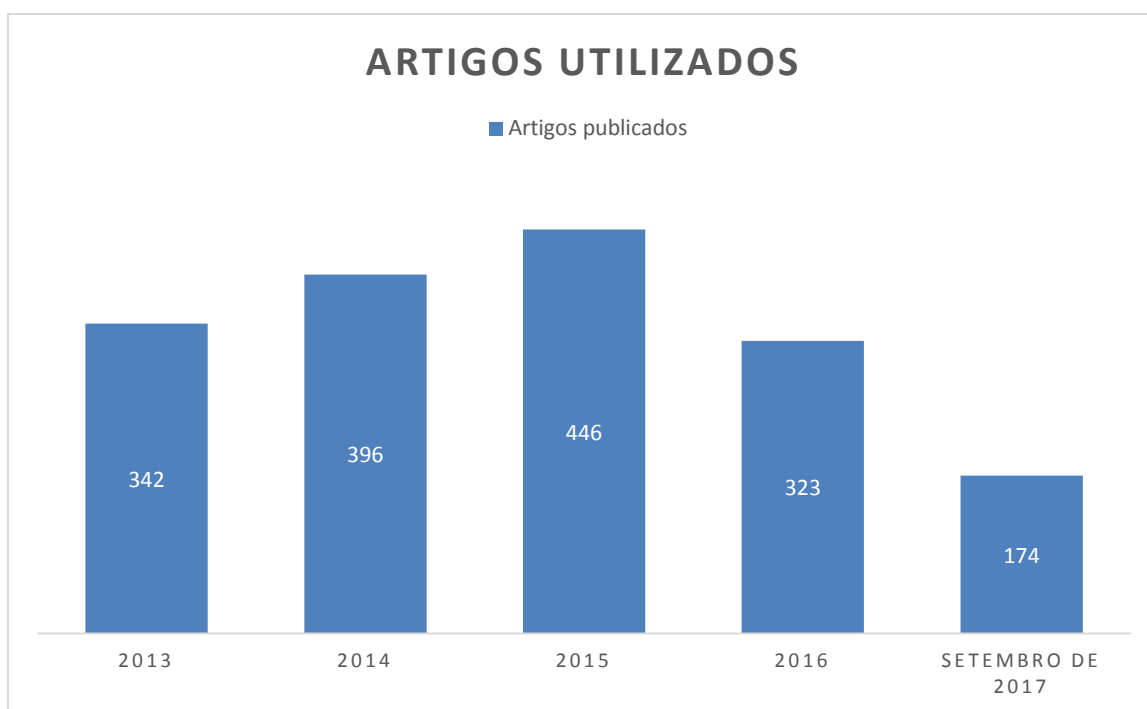


Fonte: Autoria própria

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao analisar os artigos selecionados para a pesquisa, observou-se que há um número constante de artigos publicados sobre a LMC nesses últimos 5 anos, com um leve aumento no ano de 2015, demonstrando que esse tema é um importante alvo de pesquisas, como pode observar no Gráfico 1.

Gráfico 1 – Distribuição dos artigos utilizados no trabalho segundo o ano de publicação



Fonte: Autoria própria

Em relação aos países que publicaram artigos sobre a LMC, pode-se observar na Tabela 1, que os EUA é o que mais publica correspondendo a 46,99%, seguido da China, Índia, vários países da Europa, como Itália, Alemanha, França e Espanha. Pode-se notar que outros países, ainda que em números menos expressivos também estão desenvolvendo estudos na área como o Brasil, Canadá, Nova Zelândia e Iraque.

Estudos mostram que países emergentes, principalmente da Ásia vêm ganhando espaço no setor de ciência e tecnologia, mostrando que a liderança dos EUA está perdendo impulso, em grande parte devido ao corte financeiro que tiveram devido à crise financeira. Porém, ainda continua uma potência em ciência e tecnologia, principalmente nos setores de tecnologia e área farmacêutica (NASSI-CALÒ, 2017).

Os países emergentes da Ásia estão investindo muito em ciência e tecnologia e por isso estão cada vez mais aumentando a sua produção científica, principalmente a China, que hoje é o segundo país que mais publica artigos e segundo estudos superará os EUA em 2020 na produção de artigos. Os artigos publicados estão se destacando tanto em quantidade quanto qualidade, porém em relação a citações feitas por pesquisadores, o país continua bem atrás dos EUA (NASSI-CALÒ, 2017).

A economia indiana tem crescido bastante nos últimos anos, o que pode ser devido ao seu crescente mercado interno que é o foco principal das grandes empresas no país, tendo mostrado importância nos setores de tecnologia, siderurgia, automobilística e farmacêutica. Hoje, ele é um grande exportador de tecnologia, principalmente softwares, têxteis, produtos químicos e farmacêuticos, alcançando reconhecimento internacional (BANIK; PADOVANI, 2014). A sua internacionalização pode ser observada também no número de artigos publicados por ano, sendo um dos países que mais publicam sobre a LMC principalmente sobre o tratamento por meio de pesquisas clínicas.

No Brasil, em 2012, o Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS registrou 81.001 pacientes diagnosticados com LMC em tratamento, indicando uma incidência de 10.125 casos da doença. No mundo, esse número é ainda maior, por isso o interesse por esse tema em diversos países (BRASIL, 2017).

Por mais que os EUA seja o país que mais publica artigos sobre o tema, na Europa é feito um guideline pelo *European Leukemia Net* (ELN) que é referência no mundo quando se refere ao tema leucemia. O ELN oferece recomendações sobre o tratamento da LMC que é adotado em muitos países no manejo de seus pacientes que conta com a colaboração além dos países da Europa, com Israel e os EUA para a sua elaboração (STEEGMANN ET AL, 2016).

Tabela 1 – Distribuição dos artigos segundo o país de realização do estudo

País	Número	%
EUA	790	46,99
China	214	12,73
Índia	135	8,03
Itália	131	7,79
Alemanha	98	5,82
Japão	63	3,74
França	57	3,39
Espanha	38	2,26
Outros países da Europa	32	1,90
Coréia	29	1,72
Brasil	27	1,60
Canadá	25	1,48
Nova Zelândia	22	1,30
Iraque	20	1,18
Total	1681	100

Fonte: Autoria própria

Em relação ao idioma (Tabela 2), observou-se que o idioma mais utilizado na publicação dos artigos em revista de maior impacto é o inglês (94%), seguido do chinês e japonês com 2,02% e 1,84% respectivamente e do português e do espanhol com 1,13 e 1,01 respectivamente. Devido a esse resultado constata-se a importância das faculdades terem acesso a base de dados nacionais e internacionais disponibilizando materiais atualizados a fim de colaborar e conhecer melhor a LMC e qualquer outro tema que queira pesquisar.

Tabela 2 – Distribuição dos artigos por idioma

Idioma	Número	%
Inglês	1580	93,99
Chinês	34	2,02
Japonês	31	1,84
Português	19	1,13
Espanhol	17	1,01
Total	1681	100

Fonte: Autoria própria

Ao analisar os temas que mais são abordados sobre a LMC (Gráfico 2), observa-se que durante os 5 anos pesquisados, o tratamento da LMC é o mais estudado, seguido do diagnóstico, reações adversas e prognóstico.

O tratamento da LMC evoluiu bastante com a descoberta dos inibidores de tirosina quinase que são utilizados como terapia padrão para a LMC, pois impede a progressão para a fase mais avançada da doença e aumenta a sobrevida global dos pacientes, porém apenas o transplante de medula óssea é a opção curativa para a LMC (HARRINGTON et al, 2017; ROCHAU et al, 2015).

Atualmente, existem cinco ITQs aprovados para o tratamento da LMC: Imatinibe (ITQ de primeira geração), Nilotinibe, Dasatinibe, Bosutinibe (os três ITQs de segunda geração) e Ponatinibe (ITQ de terceira geração). Os três primeiros fármacos são aprovados para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados, enquanto que Bosutinibe e Ponatinibe são indicados em pacientes com LMC intolerante ou resistente (HARRINGTON et al, 2017).

O Imatinibe é o fármaco de primeira escolha para tratamento de pacientes recém-diagnosticados devido à segurança desse fármaco, possuindo poucas reações adversas comparadas aos outros fármacos e respostas alcançadas pelos pacientes. Porém como nem todos os pacientes respondem bem a ele, desenvolvendo resistência ou intolerância, os outros fármacos são utilizados para atender esses pacientes (DIAMOND; SILVA, 2013).

O Dasatinibe, Nilotinibe, Bosutinibe e Ponatinibe são fármacos em que os pacientes alcançam resposta hematológica, citogenética e molecular mais rapidamente que os pacientes que utilizam o Imatinibe, porém em longo prazo o Imatinibe demonstra taxas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global superior a esses fármacos de segunda e terceira geração (HARRINGTON et al, 2017).

O aparecimento de mutações no gene BCR-ABL no domínio tirosina quinase é o mecanismo mais frequente de resistência adquirida, sendo muito rara nos pacientes que nunca responderam ao Imatinibe. Essas mutações são detectadas em 50% dos pacientes com falha no tratamento e progressão da doença, sendo mais de 80 das substituições de aminoácidos relatados em associação com a resistência aos ITQs (DIAMOND; SILVA, 2013).

A mutação T315I, que é a substituição do aminoácido treonina por uma isoleucina na posição 315 da proteína ABL, foi a primeira a ser detectada nos pacientes com LMC, impedindo definitivamente a ligação dos inibidores da tirosina

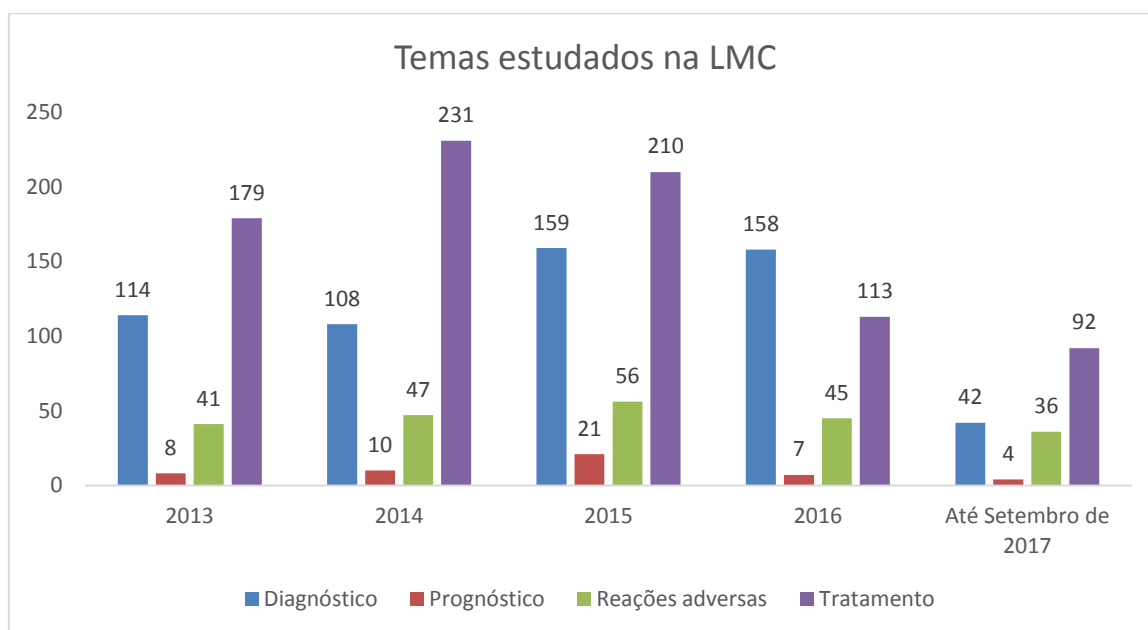
quinase à oncoproteína BCR-ABL. Estudos recentes demonstraram que pacientes acompanhados por um longo tempo podem apresentar mais de uma mutação e a porcentagem de cada mutação pode variar com o tempo. Para a mutação T315I apenas o Ponatinibe tem demonstrado bons resultados (EIDE; O`HARE, 2015).

Em relação as técnicas diagnósticas, as mais utilizadas nos artigos são a citogenética que ajuda a detectar o cromossomo *Philadelphia* e a fusão da oncogene BCR-ABL, que é o padrão ouro na detecção desse cromossomo ([BRAHMBHATT et al, 2014](#)). E o exame molecular de PCR quantitativo em tempo real (Real Time PCR) que auxilia na análise de mutações localizadas no domínio quinase da oncogene BCR-ABL, permitindo identificar precocemente os pacientes com risco de recaída e o aparecimento de resistência aos inibidores da tirosino quinase (CHHIKARA et al, 2017; MIR et al, 2015). Essas técnicas também auxiliam no monitoramento das respostas dos pacientes frente aos ITQs com o objetivo do paciente alcançar resposta hematológica, citogenética e molecular (BACCARANI, et al, 2015).

Em relação as reações adversas, as mais discutidas nos artigos, são o derrame pleural que pode ser causado por todos os ITQs atualmente aprovados para o tratamento da LMC de primeira linha (Imatinibe, Dasatinibe, Nilotinibe), porém é mais comum com o Dasatinibe (CORTES et al, 2016). As cardiopatias e hepatotoxicidade também podem ocorrer com o uso dos ITQs, sendo que a maioria dos pacientes em uso do Nilotinibe produz erupções cutâneas e pruridas, podendo ser facilmente controlados com anti-histamínicos e é o fármaco mais hepatotóxico que os principais fármacos dessa classe (STEEGMANN et al, 2016).

O prognóstico da LMC é estudado nos artigos principalmente por meio da presença de mutações que dificultam a terapia, comprometimento do baço e idade do paciente que limita também o tratamento (BACCARANI et al, 2015).

Gráfico 2 – Distribuição dos temas estudados na LMC por ano de publicação



Fonte: Autoria própria

Quanto a metodologia dos artigos, apresentados na tabela 3, 48,36% dos artigos utilizaram o delineamento descritivo exploratório, de coorte ou coorte transversal comparando pacientes com LMC em diferentes estágios da doença ou utilizando diferentes fármacos. Esse delineamento foi seguido pela revisão de literatura, com 39,55% que comenta epidemiologia, fisiologia e história da doença, como também guidelines. Com 10,58% dos artigos de ensaio clínico randomizado comparando pacientes em uso de diferentes fármacos ou de fármacos de diferentes doses e 1,48% corresponde a estudos com caso-controle

Tabela 3 – Distribuição dos artigos segundo delineamento do estudo

Tipo de estudo	Número	%
Descritivo exploratório*	813	48,36
Revisão de literatura	665	39,55
Ensaio clínico randomizado	178	10,58
Outros**	25	1,48
Total	1681	100

*Estudos de coorte e coorte transversal. **Caso controle. Fonte: Autoria própria

Os resultados permitiram observar que no Brasil são publicados poucos artigos sobre LMC comparado a outros países. Isso deve-se ao fato de que no país a publicação dos artigos está relacionada aos cursos de pós-graduação que tem como critério de avaliação o fator de impacto da revista, que para manter ou subir de nível deve-se publicar os artigos em revistas de Qualis A, o que desmerece as revistas brasileiras, porque a revista de maior impacto é de 2,15. Isso faz com que os pesquisadores brasileiros publiquem seus artigos em periódicos internacionais e por isso a dificuldade em encontrar artigos atuais sobre a LMC em português (MOREIRA, 2007; RUIZ; GRECO; BRAILE, 2009).

Os periódicos brasileiros mesmo assim têm evoluído bastante nos últimos tempos com um nível de indexação consistente, destacando-se entre os países em desenvolvimento e emergentes, sendo o país com maior número de periódicos indexados da América Latina (PACKER, 2011).

Outro fator que também colabora para ter poucos artigos publicados é que os profissionais que realizam a pesquisa científica nem sempre tem recursos necessários para realizar a pesquisa precisando contar com financiadores para que ela ocorra. Os principais financiadores são: o programa nacional de Apoio à Editoração e Publicação de Periódicos Científicos do CNPq e Capes, as fundações estaduais de apoio à pesquisa, as universidades, taxas de publicação cobradas dos autores, patrocinadores públicos e privados e publicidade (PACKER, 2011).

Ao analisar os artigos publicados no Brasil, observou-se que a maioria deles é revisão de literatura e de estudo descritivo exploratório.

Em relação aos periódicos indexados, não tem nenhum que seja mais constante, tendo uma grande variedade de periódicos usados para publicar artigos sobre esse tema, sendo o periódico brasileiro que mais apresentou publicação a Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.

5. CONCLUSÃO

O presente trabalho permitiu concluir que a LMC é um importante alvo de pesquisas com um número constante de publicações ao longo dos cinco anos analisados, o que pode ser devido ao número de novos casos da doença por ano. A maioria dos estudos é realizada nos EUA, porém a LMC é uma doença que ocorre em todo local do mundo e segundo dados epidemiológicos, acomete uma parcela considerável da população brasileira e por isso é necessário o desenvolvimento de pesquisas nessa área, como também investimento por parte do governo.

É importante que ocorra valorização do pesquisador, como também dos periódicos brasileiros para ter um maior número de artigos em português no Brasil sobre esse tema, a fim de disseminar o conhecimento para a população brasileira.

O trabalho permitiu observar que dentro da LMC o tema mais estudado é o tratamento devido à resistência e intolerância que os pacientes estão apresentando frente aos ITQs ou então devido à falta de adesão ao tratamento, pelos ITQs apresentarem reações adversas.

Apesar das limitações do estudo, por analisar apenas os resumos dos artigos no banco de dados e não a qualidade desses artigos acredita-se que com as informações obtidas ajude a mostrar a importância de haver mais pesquisas dentro desse tema no Brasil a fim de atender a toda população e não apenas a área acadêmica.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BACCARANI, M., et al. A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML. **Ann. Of Hematol.** 2015;94(2):141-147.

BANIK, A.; PADOVANI, F. Índia em transformação: o novo crescimento econômico e as perspectivas pós-crise. **Rev. Sociol. Polit.** 2014;22(50):67-93.

BORTOLHEIRO, T.C.; CHIATTONE, C.S. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 2008; 30(suppl.1).

BRAHMBHATT, M.M. et al. Location of the BCR/ABL Fusion Genes on Both Chromosomes 9 in Ph Negative Young CML Patients: An Indian Experience. **Indian J Hematol Blood Transfus.** 2014;30(4):241-246

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estimativa/2016: incidência de câncer no Brasil.** – Rio de Janeiro: INCA, 2015.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria no 1.219, de 4 de Novembro de 2013.** Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica do Adulto. Brasília: MS. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1219_04_11_2013.html. Acesso em: 24 de Setembro de 2017.

BUCELLI, C. et al. Ponatinib as a Valid Alternative Strategy in Patients with Blast Crisis-Chronic Myeloid Leukemia Not Eligible for Allogeneic Stem Cells Transplantation and/or Conventional Chemotherapy: Report of a Case. **Case Rep Hematol.** 2017.

CALEFI, K.A.C. et al. Qualidade de vida do paciente com neoplasia hematológica submetido à quimioterapia. **Rev Min Enferm.** 2014;18(1): 41-47.

CHAUFFAILLE, M.L.L.F. Leucemia mielóide crônica: tratamento baseado em evidências. **Diagn Tratamento.** 2009;14(2):62-65.

CHHIKARA, S. et al. Molecular Response to Imatinib and Its Correlation with mRNA Expression Levels of Imatinib Influx Transporter (OCT1) in Indian Chronic Myeloid Leukemia Patients. **Asian Pac J Cancer Prev.** 2017; 27;18(8):2043-2048.

CORTES, J.E. et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. **J. Clin. Oncol.** 2016;34(20):2333-2340.

DIAMOND, J.; SILVA, M.G. Mecanismos de resistência aos inibidores da tirosina cinase BCR-ABL. **Acta Med. Port.** 2013;26(4).

EIDE, C.A.; O'HARE, T. Chronic Myeloid Leukemia: Advances in Understanding Disease Biology and Mechanisms of Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors. **Curr. Hematol. Malig. Re.** 2015

HAMERSCHLAK, N. As leucemias no Brasil. **Rev. Onco.** 2012.

HARRINGTON, P. et al. The Role of Early Molecular Response in the Management of Chronic Phase CML. **Cur. Hematol. Malig. Reports.** 2017;12(2):79-84.

HE, B. et al. LncRNA SNHG5 regulates imatinib resistance in chronic myeloid leukemia via acting as a CeRNA against MiR-205-5p. **Am J Cancer Res.** 2017; 7(8):1704-1713.

MIR, R. et al. Simple multiplex RT-PCR for identifying common fusion BCR-ABL transcript types and evaluation of molecular response of the a2b2 and a2b3 transcripts to Imatinib resistance in north Indian chronic myeloid leukemia patients. **Indian J Cancer.** 2015;52(3):314-318.

MOREIRA, R.C.R. Por que os cirurgiões vasculares brasileiros publicam tão pouco? **J Vasc Bras.** 2008; 7(4):291-292.

NASSI-CALÒ, L. **Países em desenvolvimento liderados pela China ameaçam domínio norte-americano na ciência** [online]. *SciELO em Perspectiva*, 2014. Disponível em: <http://blog.scielo.org/blog/2014/04/17/paises-em-desenvolvimento->

liderados-pela-china-ameacam-dominio-norte-americano-na-ciencia. Acesso em: 06 de dezembro de 2017.

OLIVEIRA, R.A.G.; NETO, A.P. **Anemias e leucemias: conceitos básicos e diagnósticos por técnicas laboratoriais**. 1ª Ed. São Paulo: Roca LTDA, 2004.

PACKER, A.L. Os periódicos brasileiros e a comunicação da pesquisa nacional. **Rev. USP**. 2011; 89.

ROCHAU, U. et al. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Sequential Treatment of Patients with Chronic Myeloid Leukemia in the United States: A Decision Analysis. **Leuk. Res and Treat**. 2015.

RUIZ, M.A.; GRECO, O.T.; BRAILE, D.M. Fator de impacto: Importância e influência no meio editorial, acadêmico e científico. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**. 2009;31(5).

STEEGMANN, J.L. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. **Leukemia**. 2016;30:1648–1671.