



PÓS GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA ESSENCIAL E PRÁTICA

LEUCEMIAS: ETIOLOGIA E GENÉTICA

ANA CARLA PEREIRA FÉLIX

São José do Rio Preto – SP

2019

LEUCEMIAS: ETIOLOGIA E GENÉTICA

LEUKEMIA: ETIOLOGY AND GENETICS

Ana Carla Pereira Félix¹

¹ Pós-Graduanda em Hematologia no Instituto Naoum de Hematologia, São José do Rio Preto-SP, Brasil.

RESUMO

A leucemia é uma neoplasia hematológica que acomete a medula óssea, resultante de mutação na célula tronco. São divididas por suas linhagens: mielóides e linfóides, e também por duração da evolução: aguda e crônica. As leucemias agudas têm por característica a agressividade em sua instalação, podendo ser fatal, portanto, a cura é mais fácil do que nas leucemias crônicas. Estas, progredem lentamente, sendo assim são mais traiçoeiras. Ainda não se sabe ao certo o que provoca de fato o câncer, mas estudos relatam alguns fatores que causam predisposição para tal doença. Este estudo tem como objetivo relatar alguns conceitos já comprovados a respeito da etiologia e genética das leucemias a fim de prevenir as causas que acarretam riscos para desenvolvimento de uma neoplasia maligna, visando uma diminuição no câncer. O estudo é uma pesquisa bibliográfica realizada por meio de artigos obtidos através da SciELO (Scientific Eletronic Library Online), do site da Biblioteca virtual da saúde (BVSMS) e o do site do INCA (Instituto Nacional do Câncer). Livros foram utilizados para somar com os artigos.

Palavras – chave: leucemias – neoplasia maligna - etiologia - genética - prevenção

Abstract

Leukemia is a hematological neoplasm that affects the bone marrow resulting from mutation in the stem cell. They are divided by their lineages: myeloids and lymphoid, and also by duration of evolution: acute and chronic. Acute leukemias have the characteristic of aggression in its installation, and can be fatal, so healing is easier than in chronic leukemias. These, progress slowly, thus being more treacherous. It is still unclear what actually causes cancer, but studies report some factors that cause predisposition for such a disease. The objective of this study is to report on some concepts already proven regarding the etiology and genetics of leukemias in order to prevent the causes that lead to the development of a malignant neoplasm, aiming at a decrease in cancer. The study is a bibliographical research carried out through articles obtained through SciELO (Scientific Electronic Library Online), the Virtual Health Library website (BVSMS) and the INCA (National Cancer Institute) website. Books were used to add to the articles.

Key words: leukemias - malignant neoplasm - etiology - genetics - prevention

1.INTRODUÇÃO

O organismo é constituído por diversas células, realizando suas diferentes funções e trabalhando de forma harmonizada. Estando-o saudável, elas passam pela hematopoese de forma normal: crescem, dividem-se e morrem; conseqüentemente serão substituídas de maneira controlada pelo processo natural, conhecido como divisão celular.^{1,2}

No momento em que essas células sofrem mutações no ácido desoxirribonucleico (DNA), ou seja, passam a ser modificadas geneticamente (obtendo orientações erradas para o desenvolvimento de suas atividades), elas dão início a divisão e multiplicação de maneira desenfreada, sendo o começo de um grande transtorno. Devido à grande divisão e à grande multiplicação, uma massa é formada por agrupamento de células, comumente conhecido como tumor.^{1,2,3,4,5}

No tempo em que alcança uma marca de 1 bilhão de células, estas se agrupam formando uma massa de um milímetro desenvolvendo um tumor, intitulado de tumor primário. Não é possível detectar por apalpação do médico, tampouco por exames laboratoriais ou de imagens. Após passar dos três milímetros cúbicos, o tumor agora é perceptível por meio de exames específicos (marcadores tumorais). No momento em que ultrapassa cinco milímetros, o tumor pode ocupar regiões vizinhas. Nesse momento, pode virar sintomático e o exame de imagem se torna imprescindível.¹

Diversamente do tumor benigno, o qual consegue respeitar tecidos rentes, são restritos em seu crescimento e que não atingem migração para outros órgãos, os tumores malignos (que definem o câncer), não respeitam os tecidos rentes e possuem a capacidade de se expandir, sendo capazes de migrar para outros órgãos através da corrente sanguínea ou dos vasos linfáticos, quando isso ocorre é denominado de metástase.^{1,2,5}

O câncer pode ser de duas formas: o sólido (presença de tumor maligno) ou neoplasia hematológica. Os cânceres sólidos mais comuns são os de próstata, pulmão, colo de útero, mama, etc., já as neoplasias hematológicas estão leucemias, linfomas, mielomas múltiplos, etc.^{1,2,3}

Dentre os tipos de câncer mais agressivos, está a leucemia, sendo que esses possuem características próprias, sendo elas: crescimento parcialmente rápido; mesmo depois da cirurgia, é possível que retorne, ainda que tenha sido retirado por completo; há possibilidade de manifestar metástase em outros órgãos e o tratamento

não pode ser apenas com cirurgia, é preciso que seja tratado também com radioterapia e quimioterapia para conter a recidiva ou a sua regressão.¹

A leucemia é uma doença neoplásica hematológica que ocorre na medula óssea em decorrência de uma abundante produção de leucócitos, afetando a produção da série vermelha e plaquetária.^{3,4,6} Essa produção exacerbada acontece devido a mutações em uma única célula-tronco, dando origem a uma célula cancerosa.⁷ A célula, que agora é cancerosa, multiplica-se de maneira ligeira e morre de uma forma que não deveria ser, não atuando normalmente. No passar do tempo, as células cancerosas vão multiplicando-se numerosamente e substituindo as células normais.³ Essas células por serem anormais, provocam sintomas, como: insuficiência da medula óssea (MO) (pancitopenia) e infiltração de órgãos (fígado, baço, linfonodos, meninges, cérebro, pele ou testículos).^{4,6}

As leucemias são divididas em grupos entre agudas e crônicas, normalmente a classificação da leucemia dar-se em função da duração da evolução, e também por sua linhagem, mielóide ou linfóide.^{6,7}

O aspecto clínico das leucemias agudas dar-se pela incapacidade da MO, gerada pela quantidade acumulada de blastos (mais de 20%, tendo possibilidade de ser diagnosticada com valor inferior, mas é preciso conter anormalidade genética-molecular). Caso não ocorra tratamento, pode ser mortal, sabendo que se trata de uma doença que dispõe de uma instalação agressiva (no período de dias e semanas), a cura é mais facilmente que as leucemias crônicas.^{6,7,8,9}

Na leucemia mielóide aguda (LMA) há predominância de células jovens na MO, os mieloblastos que em sua maior parte apresenta bastonete de Auer, que não se diferenciam ou que diferenciam relativamente.^{7,8} Cerca de 80% das LMA decorrem em adultos, dispondo de oito subtipos. Manifestações de cansaço (anemia), infecções graves (resultante de resposta imune ineficiente) ou sangramentos (plaquetopenia) recentes fazem parte do quadro clínico, conhecido como pancitopenia.^{7,8,12}

A leucemia linfóide aguda, é mais presente na infância e corresponde à 80% das leucemias agudas nessa fase. É uma doença que possui agressividade manifestando abundância de linfoblastos (85% da linhagem B).^{6,7,8,9,10} Seu potencial de gravidade em adultos é maior do que em crianças.⁸

Já as leucemias crônicas diferem-se das leucemias agudas pela maneira de progredir, dando-se lentamente.⁶ A instalação é mais traiçoeira (no período de meses e anos) e as células conseguem até ter competência para diferenciar-se, mas

normalmente é apenas morfológicamente, não tendo funcionalidade.^{6,7} Constantemente o diagnóstico das leucemias crônicas dar-se por meio de exames rotineiros, ou seja, é um achado acidental.⁶ A leucemia mielóide crônica (LMC) é causadora de 25% das leucemias, sendo possível sua presença em todas as idades, entretanto remete com maior intensidade em adultos.^{6,7,8} Em 95% das ocorrências de LMC há presença do cromossomo Philadelphia (Ph), anormalidade genética, consequência de uma translocação entre os cromossomos 9 e 22 t(9;22) (q34;q11), que dá origem a um gene denominado de BCR-ABL.^{6,11}

Na leucemia linfóide crônica (LLC) o acontecimento é maior na faixa dos 60 anos sendo o sexo masculino mais afetado, chegando a ser o dobro do sexo feminino.⁶ As células responsáveis por esse transtorno são linfócitos B CD5+ que fica mais difícil entrar em apoptose.⁷ Nota-se a presença de sombras nucleares, também conhecidas como Manchas de Gumprecht, em decorrência da fragilidade dos linfócitos no momento do esfregaço sanguíneo.^{7,8} Uma outra observação importante a ser feita na LLC é que ela pode se transformar e dar origem a uma síndrome nomeada de Richter. Essa transformação é da LLC para Linfoma de não-Hodgkin difuso de células grandes, acontece em 2 a 5% dos casos de LLC e que possui elevado grau de malignidade.¹²

Este trabalho tem como objetivo esclarecer alguns conceitos já comprovados a partir de estudos sobre etiologia e genética das leucemias, a fim de prevenir as causas que acarretam em riscos de evoluir uma neoplasia maligna, visando uma redução do câncer.

2.ETIOLOGIA

Ainda não se sabe ao certo a origem das hemopatias malignas, no entanto da mesma forma como em diversas doenças é a mistura de fatores ambientais com substratos genéticos.⁶ Na epidemiologia existem duas definições, condição necessária e condição suficiente. Para que a pessoa desenvolva a doença é preciso que as condições cooperem para indução da mesma.⁵

O que coloca em risco de se ter uma hemopatia maligna é a soma dos conteúdos citados acima.^{3,6,13}

A expressão risco, entende-se como a possibilidade de uma pessoa saudável ter contato com fatores, sejam eles ambientais ou hereditários, a aumentar a chance de desenvolver a doença.^{3,5,6} Os fatores de riscos podem ser localizados até

mesmo em costumes (social e cultural).⁵ Por outro lado, frutas, verduras, legumes são referências de eficientes fatores de segurança ao organismo.⁶

O risco de adquirir o câncer necessita-se de estar submetido a algumas condições quer seja sociais, ambientais, econômicas e vale ressaltar que os traços biológicos são de suma importância.⁵

Fatores de risco que causam predisposição ao câncer podem ser evitados, alguns de forma individual, sendo algo que depende apenas do indivíduo, já outros precisam ser alcançados a um grau populacional (prevenção em um nível mais extenso).⁵

As influências ambientais, totalizando cerca de 80 a 90% de todos os cânceres, dar-se-ão por todos citados abaixo, sendo eles fatores que podem ser evitados, ou conhecidos também como fatores de risco modificáveis.^{3,5,6}

- **Agentes químicos**, além do benzeno (hidrocarboneto), há outros solventes industriais e agentes químicos mas são poucos causadores de leucemias, induzem a LMA, LMC, LLA;

- **Fármacos**, os agentes alquilantes (clorambucil, melfalan, procarbazina e nitrosoureas), são nomes citados na indução de LMA.

- **Radiação**, um estudo realizado com sobreviventes das explosões atômicas da Segunda Guerra Mundial evidencia uma crescente ocorrência de todos os tipos de leucemia (salvo, LLC);

- **Infecção**; causa predisposição de LLA em crianças por consequências genéticas que acontece ainda *in útero*.

- **Vírus**, são relacionados com muitas neoplasias da hematopoese. Epstein-Barr (EBV) é citado em muitos estudos como vírus causador de neoplasias sanguíneas, o vírus da herpes também é citado, porém em menor relevância. O linfotrópico T humano é o motivador de leucemia/linfoma em adultos. O HIV relaciona-se com ocorrência de casos de linfoma de origem B.

- **Bactérias**, *Helicobacter pylori*, apontada como uma das grandes causas de patogenia do linfoma de células B. O HPV e o vírus da hepatite B causam 18% de todos os cânceres do mundo.

- **Protozoários**, presume-se que a malária tem chance de modificar a defesa imunológica de onde se hospeda tornando-o predisposto ao desenvolvimento do tumor (linfoma de Burkitt)

- **Tabaco:** significativo atribuição na LMA

Há outros tipos de fatores, mas não estão relacionados com hemopatias malignas e sim com outros cânceres.⁵ Acredita-se que alimentos que consumimos diariamente também podem fazer parte dos fatores ambientais, mas ainda são especulações, estudos estão sendo realizados.⁵

A faixa etária que determina a maior predominância de câncer são em idosos, sabendo que as células já trabalharam por muito tempo e que passaram por diversas transformações e com o passar do tempo elas se tornam presas fáceis para mutações genéticas, sendo mais passíveis de malignidade.⁵

Há também um grupo de fatores de riscos que não existe alternativa de serem evitado, da mesma forma conhecido por fatores de risco não modificáveis.⁵ Esses fatores é algo que não cabe a nós decidir se vai ou não acontecer, não está ligado a nós como os fatores de risco modificáveis, que são resultado de nossas escolhas diárias. Os fatores não modificáveis são: herança genética ou hereditariedade, raça/etnia, idade e gênero. ⁵

3.GENÉTICA

Aumentou o número de ocorrências de leucemia motivadas por doenças genéticas, principalmente na síndrome de Down, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, ataxia-teleangiectasia, neurofibromatose, síndrome de Klinefelter e síndrome de Wiskott-Aldrich.⁶

A conversão de malignidade se dar por meio da quantidade acumulada de mutações genéticas sofridas nos genes moleculares. Dois são os genes que estão à frente da evolução do câncer: oncogênese e genes tumores-supressores.⁶

Oncogenes são originados a partir de mutações nos genes que são normais, denominados de proto-oncogenes. Estes realizam importantes funções para o funcionamento da célula, estando presentes em bastantes processos. Um deles é pegar informações externas e enviar para o núcleo da célula. Quando um proto-oncogene intensifica sua produtividade ou quando recebem uma nova função passa a adquirir versões oncongênicas.^{6,13} A ocorrência desse fato pode se dar por diversos modos, contendo translocação, mutação e duplicação. Uma das particularidades das neoplasias hematológicas malignas são as translocações recorrentes.⁶

Uma importante enzima que tem por função sinalizar e receptores celulares são as tirosinoquinases, que quando recebem mutações passam a dar início a uma significativa parte das hemopatias malignas.⁶ Um estudo recente traz um medicamento, inibidores da tirosina cinase (ITC), para tratar da LMC que consegue dar um bom prognóstico ao paciente, podendo ele praticamente ter uma vida normal. No entanto, como consequência do uso deste fármaco ocorre alguns efeitos adversos cardiovasculares que estão ligados à LMC.¹⁴

Tumores-supressores são genes que tem a possibilidade de sofrer mutações que por resultado perdem sua função, perda essa que pode ser por mutação pontual ou deleção, atuando na conversão de malignidade.⁶ No caso das hemopatias malignas as mutações pontuais não aparecem tanto, sendo vista mais vezes em tumores sólidos e quando aparecem são em casos que uma doença progride e da origem a outra, como nos casos de leucemia mielóide crônica em sua crise blástica, avanço da síndrome mielodisplásica para LMA e o progresso da LLC para Síndrome de Richter.¹³

O gene tumor-supressor com maior relevância e que faz parte de mais de 50% das doenças com malignidade abrangendo também tumor da hematopoese é a p53, isso ocorre quando ela é inativada ou quando sofre modificação.⁶

O gene p53 tem a finalidade de codificar uma fosfoproteína que age no mecanismo que possui o controle de regulação do ciclo celular, reparando danos causados no DNA e induzindo a apoptose.^{6,13} Condição na qual fica mutada, a p53 torna-se incompetente não conseguindo evitar a proliferação celular, ocasionando a ineficácia na reparação do DNA.¹³

A p53 está relacionada com os maiores índices de neoplasias malignas, portanto são encontradas com mais consistência em tumores sólidos, poucas vezes achadas em hemopatias malignas, mas na ocasião que se encontra são em casos nos quais são mais desfavoráveis.¹³

Na LMC nota-se com regularmente no momento de crise blástica. Em LLA quando confrontada com a LMA, nessa ordem 3% e 15%. Na LLC do tipo B na sua maneira habitual, constata-se em 10% dos casos.¹³

4.AÇÃO DOS FATORES DE RISCO NA CÉLULA

Sabe-se que 95% dos fatores de risco são de causas adquiridas, dos quais 75% podem ser evitadas. Os carcinógenos adentram as células ocasionando acentuadas lesões e indo direto para o núcleo das células. Esse fato decorre porque os produtos tóxicos e seus subprodutos desfrutam de movimentação no citoplasma até conseguirem chegar ao núcleo, afetando de forma significativa os cromossomos. Dois de seus integrantes mais relevantes são os telômeros e as histonas, tratando-se dos mais agredidos pelos carcinógenos.¹⁵

Os telômeros servem como se fossem a capa de proteção dos cromossomos, quando os carcinógenos entram em contato, as químicas destes penetram a capa de proteção e desprotegem a molécula de DNA dando acesso à toxicidade desses produtos.^{15,16}

As histonas exercem de alicerce para as moléculas de DNA e seus genes. A química dos carcinógenos abatem os alicerces sendo capaz de desorganizar moléculas de DNA, acarretando em mutações que leva ao desequilíbrio da divisão celular ou então o seu tempo de vida, originando assim as primeiras células tumorais.¹⁵

Todo esse processo acontece quando ficam amontoados no núcleo da célula devido a inativação ou mutação, ativando o gene p53 e causando a transcrição da proteína p53.¹³ Em decorrência ao acúmulo no núcleo da célula a inibição é feita ainda na fase inicial, G₁, ativa-se a transcrição de gene reparando os danos do DNA causados pelos fatores de risco.¹³

Dessa forma a célula não se divide, até que o dano seja reparado e não propague mutações, por outro lado quando o gene p53 sofre mutação e a não ativação da proteína p53 não conseguem parar o ciclo celular para que haja a reparação do dano, dando causa a clones com mutações no DNA.¹³

5.SAÚDE PÚBLICA

No ano de 2018, o presidente da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) encaminhou uma nota ao ministro do Ministério da Educação tratando de assuntos a respeito de verbas para bolsas no ano de 2019, podendo ser afetado o pagamento aos bolsistas. De acordo com a nota encaminhada,

até o mês de Setembro será viável o pagamento, nos demais meses ainda não havia informações, de acordo com a Folha de S. Paulo, jornal brasileiro.¹⁷

O impacto pode ser ainda bem maior do que se pensa, tendo em vista que o maior número de pesquisas acontecem dentro das Universidades, o que causaria anos de atrasos para pesquisas no Brasil, porque em decorrência desse fato os pesquisadores vão precisar deixar para trás anos de pesquisas e saindo deste ramo.

Para o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) da mesma forma, as coisas não vão bem. O presidente da CNPq em entrevista ao g1, portal de notícias da Globo, relata que o dinheiro reservado para 2019 foi usado para pagar as bolsas do mês de Dezembro do ano de 2018, afirmou que os recursos diminuíram no ano de 2019. Até o mês de Setembro há verbas para as bolsas, nos meses restantes para término do ano ainda não se sabe.^{18,19}

Para o Brasil tudo isso seria um marco na história das pesquisas, não pelo lado de crescimento e desenvolvimento, mas sim pelo lado ruim, pelo lado trágico, infelizmente. Um ramo que não tem um certo incentivo, que deveria ser mais valorizado, mais reconhecido e mais planejado. A pesquisa é um meio que nos leva a melhoria, é onde podemos testar e testar até conseguirmos um resultado que possa buscar ajudar a toda uma população.

No Reino Unido, país desenvolvido, há um site no qual eles relatam inúmeras informações à respeito desta doença, chama-se Cancer Research UK, que traz consigo uma frase motivadora “Juntos vamos vencer o câncer”, talvez seja isso que falta no Brasil.²⁰

O Instituto Nacional do Câncer (INCA), é um órgão que ampara o Ministério da Saúde, que tem por incumbência controlar, prevenir e dar suporte em ações nacionais que contém assistência, ensino e pesquisa. No papel, parece algo que está no controle do Ministério da Saúde ou até de seus órgãos que dão suporte, mas a realidade é outra. Muitos morrem antes mesmo de começar o tratamento com quimioterápicos, ou nas filas para realizações de cirurgias.³

Apesar do país ter o INCA, muitos não têm acesso à esse meio de comunicação, resultando em um problema, pois não alcança a todos. Precisaria ter meios de prevenção que pudesse abranger a toda população, para que de fato houvesse uma prevenção nacional. Não se fala a respeito de prevenção do câncer, mesmo que não se sabe ao certo o que causa de fato o câncer mas conhece alguns

fatores que pode induzir, sendo assim poderia haver campanhas incentivando a prevenção.

De acordo com a Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular pacientes com doenças onco-hematológicas não conseguem ter acesso aos medicamentos, tendo como consequência um tratamento inadequado. O mieloma múltiplo, um tipo de câncer no sangue que acomete as células plasmáticas, o problema é ainda maior, começa da falta de medicamento até a implicação burocrática para acontecer transplantes.²¹

Segundo o INCA, no ano de 2018 a leucemia esteve entre os dez tipos de cânceres mais incidentes no Brasil. O sexo masculino, apresenta-se em 9º lugar com 5.940 e o percentual de 2,8%. Já o sexo feminino, mostra-se 10º lugar com 4.860 e o percentual de 2,4%.²²

O índice de mortalidade, no ano de 2015, de acordo com a localização primária do tumor, 3.692 óbitos e o percentual de 2,3% em homens, 3.145 óbitos e o percentual de 3,3% em mulheres, segundo o INCA.²²

5.MÉTODOS

Este artigo trata-se de uma revisão baseada em literaturas já descritas, tratando de assuntos que envolvam as hemopatias malignas com foco em leucemias. Foram pesquisas por meio do SciELO (Scientific Eletronic Library Online), Biblioteca virtual da saúde (BVSMS), INCA (Instituto Nacional do Câncer). Apesar da utilização dos artigos, usou-se também livros.

6.CONCLUSÃO

Causas de predisposição podem ser evitadas, totalizando um percentual de 75%, embora a porcentagem varia de acordo com cada artigo ou livro. É de relevante importância que as pessoas fiquem longe ao máximo de fatores de risco que são altamente cancerígenos. Outros fatores já não há o que ser feito, como causas hereditárias, por exemplo.

Alguns autores de referência, como o Paulo Cesar Naoum, diz que uma das melhores formas de combater o câncer seria diagnosticá-lo no momento em que ainda fosse primário. Ainda não se sabe de fato o motivo que origina o câncer, estudos são realizados incessantemente à busca de uma origem certa e de uma cura.

No Brasil o que falta é incentivo para pesquisas não somente na área onco-hematológica mas no que tange a área de pesquisa. O problema não está apenas nesta doença ou nos meios preventivos que não atinge a população, e sim na saúde pública brasileira que está um caos.

REFERÊNCIAS

- 1- NAOUM, Paulo Cesar; NAOUM, Flávio Augusto. **CÂNCER: POR QUE EU?**
- 2- ABRALE, associação brasileira de linfoma e leucemia. **CÂNCER**. São Paulo, 2016. Disponível em: <<http://abrale.org.br/doencas/o-que-e-cancer>> Acesso em: 08 Abril 2019
- 3- INCA, Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/>> Acesso em: 08 Abril 2019.
- 4- LIMA, Felipe da Cruz; SANTOS, Jhimmy Willian Silva; COSTA, Marcos Emanuel Vilanova; CASAES, Tayanara Golçalves Santos; ALMEIDA, Patrícia de Oliveira Santos. **A IMPORTÂNCIA DAS CÉLULAS-TRONCO NO COMBATE A LEUCEMIA**.
- 5- **ABC do câncer**: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; organização Mario Jorge Sobreira da Silva. Rio de Janeiro: 3º ed.rev. atual: INCA, 2017, 108 p.
- 6- HOFFBRAND, A.V. **FUNDAMENTOS EM HEMATOLOGIA**. Tradução e revisão técnica : Renato Failace. 6ºed – Dados eletrônicos.- Porto Alegre: Artmed,2013.
- 7- NAOUM, Flávio Augusto. **DOENÇAS QUE ALTERAM OS EXAMES HEMATOLÓGICOS**. 2ºed.-Rio de Janeiro: Atheneu,2017.
- 8- NAOUM, Flávio Augusto; NAOUM, Paulo Cesar. **HEMATOLOGIA LABORATORIAL – LEUCÓCITOS**. 3ºed. Academia de Ciência e Tecnologia, São José do Rio Preto- São Paulo, 2015.
- 9- JESUS, Carla Viviane Freitas; SILVA, Cicera Souza; FERRARI, Yasmim Anayr Costa; CORRERIA, Edna Santos Dias; LIMA, Sonia Oliveira. **MORTALIDADE E PERFIL DE CRIANÇAS VÍTIMAS DE LEUCEMIAS AGUDAS NO PERÍODO**

DE 2008 A 2015 NO BRASIL. Universidade Tiradentes. Congresso Nacional de Enfermagem – CONENF – 7 A 11 de Maio de 2018.

- 10- VIEIRA, A.F.; NEVES, B.; TONELLI, S.R. **PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA LEUCEMIA LINFOIDE NAS REGIÕES DO BRASIL.** Revista UNILUS Ensino e Pesquisa v.14 n.37. out/dez 2017.
- 11- GASPARG, Juliana Costa; SANTANA, Lucas Santos; SOUZA, Camila Menezes Freire; CASEIRO, Marcos Montani; GIULIANI, Rosana Rezende de Souza; SOUZA, Cleide Barbieri. **CLONAGEM MOLECULAR DO ONCOGENE *EZH2* DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS.** O Mundo da Saúde, São Paulo, 2015; 39(3) :307-315.
- 12- DOBBIN, Jane. A .**TRANSFORMAÇÃO DA LLC-b – SINDROME DE RICHTER.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter. v.27 n.4 São José do Rio Preto out/dez 2005.
- 13- JÚNIOR, Geraldo Barroso Cavalcanti; KLUMB, Claudete Esteves; MAIA, Raquel C. **p53 E HEMOPATIAS MALIGNAS.** Revista Brasileira de Cancerologia,2002, 48(3): 419-427.
- 14- ALMEIDA, A.G; ALMEIDA, Antônio; MELO,T; GUERRA, L; LOPES, L; RIBEIRO, P; DUARTE, M; MOTA, A; CARVALHO, R.F . **NEW PROSPECTS FOR THE MANAGEMENT OF CARDIOVASCULAR EFFECTS OF TYROSINE KINASE INHIBITORSIN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA.** Revista Portuguesa de Cardiologia, 2019; 38 (1): 1-9.
- 15- CIÊNCIA DO CÂNCER. **CÂNCER: CONHECER, PREVINIR E VENCER.** Academia de Ciência e Tecnologia, São José do Rio Preto. Disponível em: < <http://www.biologiadocancer.com.br/>> Acesso em: 08 Abr 2019.
- 16- LEMOS, C.A.R.C; **ASPECTOS ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS DO COMPLEXO TELÔMERO/TELOMERASE.** Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde. Porto, 2017.
- 17- ALVES, G. **BOLSAS PODEM SER INTERROMPIDAS EM 2019, DIZ CAPES.** Folha de S. Paulo, 2 de Agosto de 2018. Disponível em:

- <<https://www1.folha.uol.com.br/educacao/2018/08/bolsas-de-estudos-podem-ser-interrompidas-em-2019-diz-capes.shtml>> Acesso em: 21 de Abr 2019.
- 18- ALVES, G. **ORÇAMENTO PROPOSTO PARA O CNPq SÓ GARANTE BOLSAS ATÉ SETEMBRO DE 2019.** Folha de S. Paulo, 7 de nov 2018. Disponível em: <<https://www1.folha.uol.com.br/ciencia/2018/11/orcamento-proposto-para-cnpq-so-garante-bolsas-ate-setembro-de-2019.shtml>> Acesso em: 21 de Abr 2019.
- 19- MORENO, AC. **PESQUISADORES FINANCIADOS PELO CNPq PODEM FICAR SEM A BOLSA A PARTIR DE OUTUBRO, DIZ PRESIDENTE.** G1, 03 de Abr 2019. Disponível em: <<https://g1.globo.com/educacao/noticia/2019/04/03/pesquisadores-financiados-pelo-cnpq-podem-ficar-sem-bolsas-a-partir-de-outubro-diz-presidente.ghtml>> Acesso em: 21 de Abr 2019.
- 20- CANCER RESEARCH, UK. Disponível em: <<https://www.cancerresearchuk.org/>> Acesso em: 12 de Abr 2019.
- 21- Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. **BRASILEIROS COM DOENÇAS ONCO-HEMATOLÓGICAS TÊM DIFICULDADE DE ACESSO A TRATAMENTO ADEQUADO.** Disponível em: <<http://www.abhh.org.br/imprensa/brasileiros-com-doenca-onco-hematologica-tem-dificuldade-de-acesso-a-tratamento-adequado/>> Acesso em: 20 de Abr 2019.
- 22- Estimativa 2018, Incidência de Câncer no Brasil. Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro, INCA,2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>> Acesso em: 18 de Abr 2019.