ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA (AC&T)

NEWTON JOSÉ GUIDETTI DE ALMEIDA

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - SP

2020

NEWTON JOSÉ GUIDETTI DE ALMEIDA

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Trabalho de Conclusão de curso apresentado
à Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T)
como requisito para obtenção do certificado
em Pós-graduação Lato-Sensu (Especialização)
em Hematologia e Banco de Sangue.

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - SP

2020

RESUMO

A Leucemia Mieloide Crônica é uma doença mieloproliferativa crônica; um tipo de câncer não hereditário que se desenvolve na medula óssea e é caracterizada pela presença do Cromossomo Philadelphia (Ph), originado por uma translocação recíproca nos cromossomos 9 e 22. O cromossomo Philadelphia é responsável pela produção do gene quimérico BCR-ABL, o qual codifica uma proteína de fusão com atividade tirosina quinase exacerbada e que está relacionada com a patogênese da doença. Essa doença acomete principalmente adultos, com maior freqüência entre 40 a 50 anos de idade, sendo rara antes dos 20 anos de idade. A LMC é discretamente mais freqüente em pacientes do sexo masculino e o curso clínico da doença é dividido em três fases: uma fase crônica, considerado o período inicial da doença, podendo durar meses ou anos; uma fase acelerada, na qual a doença progride mais rapidamente e ocorre uma intensificação dos sintomas, além de diminuição da resposta terapêutica e, por fim, uma fase blástica, considerada de pior prognóstico, pois pode haver muitas complicações decorrentes do agravamento da neoplasia e uma consequente falta de resposta ao tratamento. Entre os principais exames diagnósticos tem-se o hemograma, apresentando hiperleucocitose, aparecimento de células imaturas e aumento de eosinófilos e basófilos; outros exames como mielograma, análises citogenéticas e moleculares também são essenciais para o diagnóstico da LMC. Em relação às opções terapêuticas, existem diversos medicamentos inibidores de tirosinaquinase, utilizados em pacientes positivos para o cromossomo Philadelphia e que, na grande maioria das vezes, são bem tolerados e fornecem uma boa expectativa de vida, além da possibilidade de realização do transplante de medula óssea, desde que atendidos os critérios para tal procedimento. Apesar da Leucemia Mieloide Crônica ser considerada uma doença grave e preocupante, o crescente avanço tecnológico da medicina humana e as novas medidas terapêuticas, vem proporcionando cada vez mais esperança para os pacientes.

PALAVRAS CHAVES: Leucemia Mieloide Crônica; Cromossomo Philadelphia.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....5
2. O QUE É LEUCEMIA 6
2.1. O QUE É LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC)?.....7
2.2. CRIANÇAS E JOVENS ADULTOS COM LMC 7
2.3. CROMOSSOMO PHILADELPHIA (Ph).....8
2.4. FATORES DE RISCO 11
2.5. SINAIS E SINTOMAS.....12
2.6. DIAGNÓSTICO.. 13
2.7. SINTOMATOLOGIA CLÍNICA DA DOENÇA.. 16
3. FASES DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA.. 17
3.1.FASE CRÔNICA OU INICIAL.....17
3.2. FASE ACELERADA OU INTERMEDIÁRIA.. 18
3.3. FASE AVANÇADA OU CRISE BLÁSTICA (CB).. 19
4. EXAMES DIAGNÓSTICOS 20
5. TERAPIA MEDICAMENTOSA 23
5.1. QUIMIOTERAPIA.....26
5.2. IMUNOTERAPIA.....26
5.3. TRANSPLANTE DE MEDULA 27
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS 29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 31

1. INTRODUÇÃO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é um tipo de neoplasia maligna na qual ocorre um aumento exacerbado no número de células que invadem a corrente sanguínea. As hemácias, os leucócitos e as plaquetas constituem as células do sistema sanguíneo, estas se apresentam com a morfologia bastante distinta e com funções diferentes dentro do organismo. As hemácias são responsáveis pelo transporte de gases, os leucócitos participam dos mecanismos de defesa e as plaquetas têm ação na coagulação sanguínea. Por mais que esses tipos celulares tenham características morfológicas distintas e tenham funções também diferentes, todas elas são derivadas de um único processo chamado de hematopoese, o qual ocorre prioritariamente na medula óssea.

Apesar de serem diferenciadas entre si, essas células são provenientes de uma única célula comum, a célula tronco hematopoiética indiferenciada, que possui duas importantes características: a autorrenovação, em que a célula tronco consegue produzir uma outra idêntica a ela mesma e, a capacidade de produzir células diferentes a si, denominadas progenitoras, as quais originarão as hemácias, os leucócitos e as plaquetas após sucessivas divisões. Assim, a célula tronco dará origem a duas linhagens distintas principais: o progenitor linfóide e o mieloide, os quais têm a característica de serem comprometidos com determinada linhagem, fato este que norteará o processo de hematopoese. Sendo assim, o progenitor linfóide dará origem somente aos linfócitos e o progenitor mieloide, originará as hemácias, plaquetas, além dos monócitos e granulócitos.

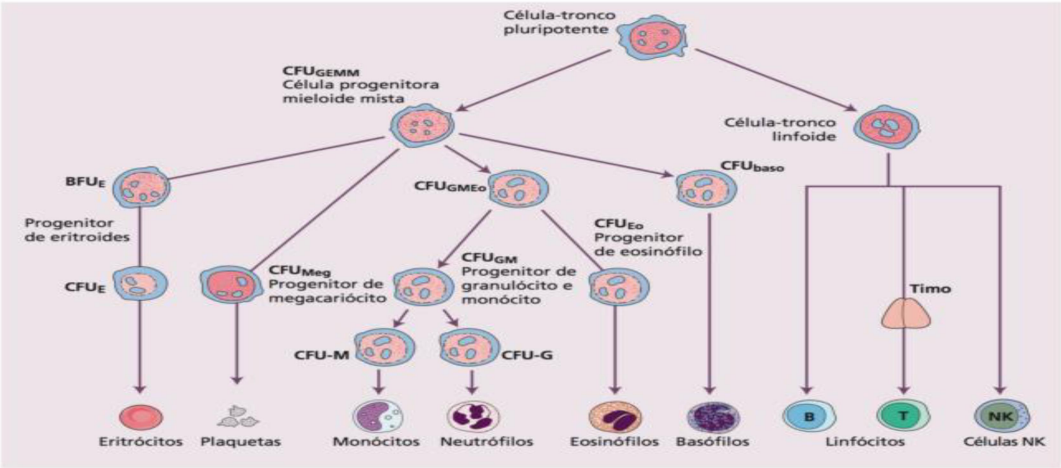


Figura 1 – Representação da hematopoese (FONTE: HOFFBRAND, 2013)

A Leucemia Mieloide Crônica é uma doença mieloproliferativa clonal caracterizada por uma mutação adquirida que afeta a célula tronco hematopoiética. Laboratorialmente, a maioria dos pacientes apresenta leucocitose com desvio à esquerda, neutrofilia, eosinofilia, basofilia e presença de cromossomo Philadelphia (Ph) sendo este último considerado um importante marcador citogenético da LMC.

Epidemiologicamente, a LMC representa 14% das leucemias, com incidência anual de 1,6 casos por 100.000 habitantes/ano no mundo. Acomete com mais freqüência adultos com idade entre 40 e 50 anos, de ambos os sexos, embora exista um discreto predomínio pelo sexo masculino.

A Leucemia Mieloide Crônica possui três fases distintas de evolução clínica, denominadas: crônica, acelerada e crise blástica. A possibilidade de instalação dos sintomas ocorrer de forma lenta e progressiva, faz com que o paciente permaneça muito tempo sem ter o diagnóstico da doença, o que provoca conseqüências negativas porque no momento do diagnóstico, a doença pode se encontrar em uma fase de difícil tratamento. Desta forma, podemos dizer que o prognóstico dos pacientes, muda de acordo com a fase evolutiva da doença.

2. O QUE É LEUCEMIA

A leucemia é um câncer que tem início nas células-tronco da medula óssea.

Na leucemia, as células sanguíneas doentes (câncer) se formam e atrapalham a produção das células sanguíneas saudáveis da medula óssea, diminuindo seu número normal.

Os quatro principais tipos de leucemias são:

• Leucemia Mieloida Aguda (LMA)

• Leucemia Mieloide Crônica (LMC)

• Leucemia Linfoide Aguda (LLA)

• Leucemia Linfoide Crônica (LLC)

A leucemia pode ser classificada como “aguda” ou “crônica” de acordo com a velocidade de crescimento das células doentes assim como de sua funcionalidade. A leucemia aguda progride rapidamente e produz células que não estão maduras e não conseguem realizar as funções normais. A leucemia crônica, entretanto, normalmente progride lentamente e os pacientes têm um número maior de células

maduras. No geral, essas poucas células maduras conseguem realizar algumas das funções normais.

A leucemia também é classificada a partir do tipo de célula do sangue que está doente. As células doentes da leucemia são os glóbulos brancos produzidos na medula óssea. Um tipo de glóbulo branco doente é chamado de “mieloide” e o outro tipo de “linfoide”.

O nome dos quatro tipos de leucemias descreve quão rápido (aguda) ou devagar (crônica) a doença progride e identifica o tipo de glóbulo branco que está envolvido (mieloide ou linfóide).

2.1. O QUE É LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA (LMC)?

A LMC é um tipo de leucemia que progride devagar (crônica) e envolve as células mieloides da medula óssea.

A LMC é classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma “neoplasia mieloproliferativa” (quando a medula óssea produz células sanguíneas em excesso) e boa parte dos casos é diagnosticada acidentalmente, antes da ocorrência de manifestações clínicas decorrentes da doença.

Pacientes com LMC apresentam uma grande quantidade de glóbulos brancos e normalmente têm uma evolução lenta no crescimento das células doentes ao longo do tempo. Isso pode causar anemia, fadiga, infecções, sangramentos e outros problemas. Mas alguns pacientes são completamente assintomáticos e a doença é descoberta em um exame comum de sangue.

De acordo com o INCA (Instituto Nacional do Câncer), o número de casos novos de leucemia esperados para o Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, será de 5.920 casos em homens e de 4.890 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,67 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 para cada 100 mil mulheres.

2.2. CRIANÇAS E JOVENS ADULTOS COM LMC.

Uma pequena porcentagem dos pacientes diagnosticados com LMC são crianças e jovens adultos. A LMC representa cerca de 3% das leucemias em pediatria. Como a LMC é rara em crianças, existem poucos estudos pediátricos

avaliando o uso dos inibidores de tirosina quinase em crianças. Conseqüentemente, o tratamento em crianças com LMC não é padronizado. Muitas vezes é seguido o guia desenvolvido para adultos, apesar de existirem diferenças entre a LMC em pediatria e a em adultos em termos de apresentação e progressão. Crianças com LMC devem ser tratadas por médicos que sejam especializados em tratar crianças com câncer no sangue.

2.3. CROMOSSOMO PHILADELPHIA (Ph)

Em meados de 1940 já havia tentativas de detectar anormalidades cromossômicas em células leucêmicas, e em 1950 ocorreu um grande aumento na pesquisa sobre a constituição cromossômica de células neoplásicas, bem como a procura de anormalidades cariotípicas. 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, sendo esta a primeira vez que uma anormalidade cromossômica foi associada a uma doença oncológica.

O cromossomo Philadelphia (Ph) resulta, portanto, de uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22 e foi assim denominado pelo fato de ter sido descoberto na cidade da Philadelphia, EUA. Essa translocação t(9:22)(q34:q11) justapõe o oncogene ABL (*Abelson Leukemia Vírus*) - mapeado no cromossomo 9 - ao gene BCR *(Breakpoint Cluster Region*) - mapeado no 22 e o gene de fusão é transcrito em RNAm BCR-ABL1 e traduzido para a proteína BCR-ABL1, de 210 Kda (FIGURA 2).

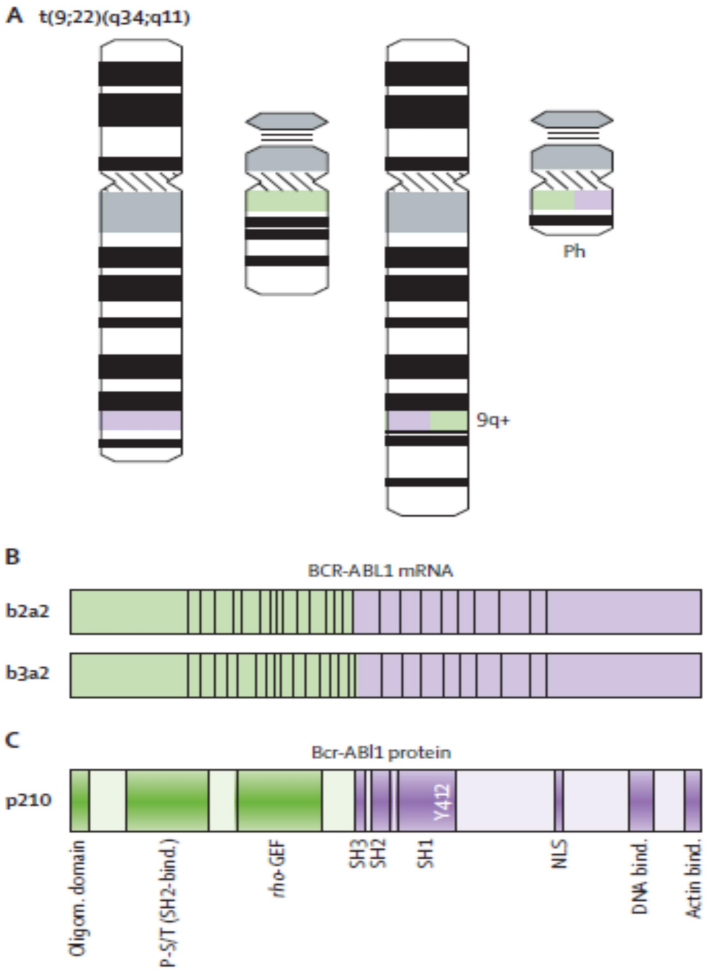


Figura 2- A translocação recíproca t (9; 22) (A) gene de fusão BCR-ABL1, que é transcrita para um mRNA BCR-ABL1 (B), e traduzido para a proteína Bcr-Abl (C) (FONTE: APPERLEY, 2015).

Em condições normais, o gene BCR codifica uma proteína com função relacionada à regulação do ciclo celular, enquanto o gene ABL codifica uma proteína tirosina quinase. O gene BCR-ABL gera uma nova proteína que apresenta atividade tirosina quinase elevada, responsável pela patogênese da doença.

A célula leucêmica *bcr-abl*apresenta uma mieloproliferação contínua resultante, provavelmente, de três mecanismos principais: alteração da adesão das células progenitoras às células estromais e à matriz extracelular; manutenção de um sinal mitogênico constante e resistência à apoptose celular.

São observados três tipos principais de genes híbridos BCR/ABL, produzindo três isoformas de proteína tirosina quinase com atividade anormal: p230, p210 e p190 (FIGURA 3), sendo a p210 a que está presente na maioria dos pacientes com LMC.

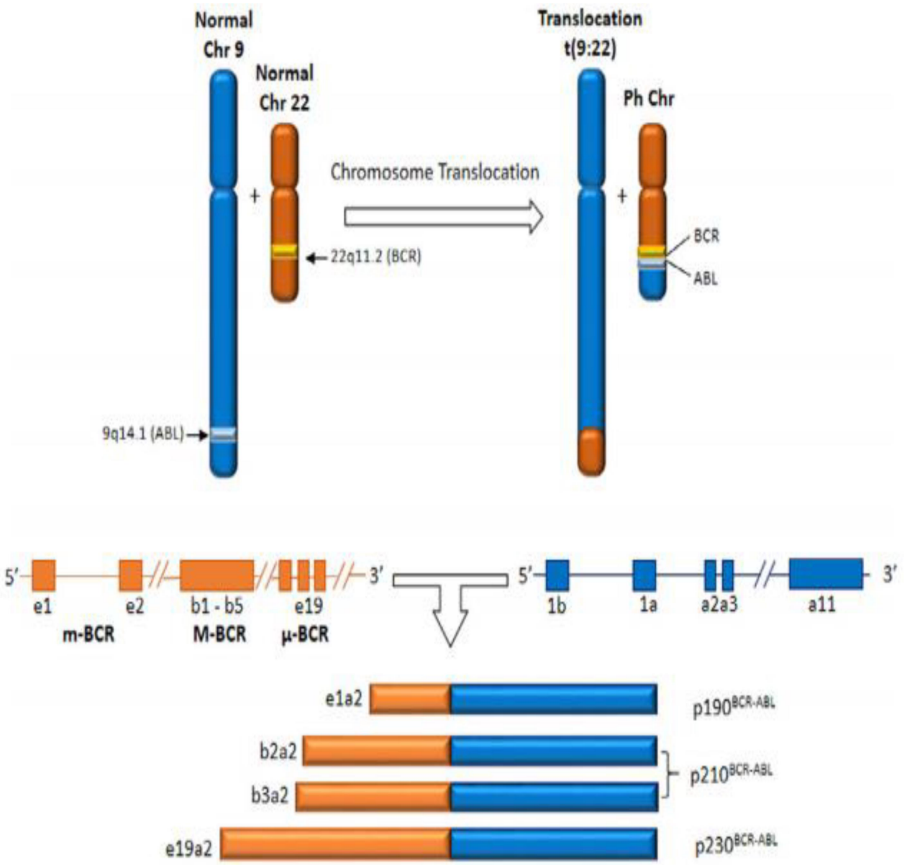


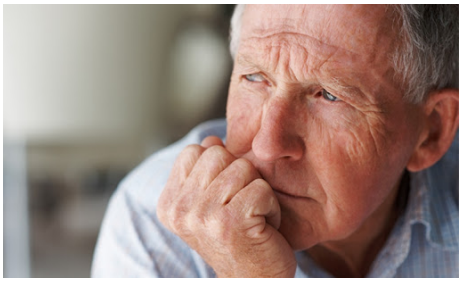
Figura 3- Translocação (9;22) e transcrição BCR-ABL associada a LMC, LMA e LLA (FONTE: AVELINO et al, 2017)

Atualmente sabe-se que o cromossomo Ph não é restrito à LMC, podendo ser encontrado, especialmente a isoforma p190, em indivíduos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) - 5% em pacientes infantis e 25% em adultos. Contudo, o achado desse cromossomo permanece como um importante marcador citogenético da LMC e sua detecção tem implicações no diagnóstico, prognóstico e na terapêutica da doença, tendo sido utilizado inclusive no desenvolvimento do primeiro medicamento com alvo genético.

2.4. FATORES DE RISCO

Um fator de risco é qualquer fator que possa aumentar a chance de alguém desenvolver uma doença. Os fatores de risco da LMC são:

- Sexo



A LMC é um pouco mais comum em homens que em mulheres.

- Idade.

A chance de desenvolver LMC aumenta com a idade.

- Exposição à radiação.

Em um pequeno número de pacientes, a LMC é causada devido à exposição a altas doses de radiação (como ser sobrevivente de um ataque atômico ou de um acidente de reator nuclear). Um pequeno aumento também ocorre em algumas pessoas submetidas a altas doses de radioterapia como tratamento para outros cânceres, como linfoma. Porém, a maioria das pessoas que trataram um câncer com radioterapia não desenvolve LMC, e a maioria das pessoas que tem LMC não foram expostas a altas doses de radiação. Exposição a radiografia odontológica ou médica não foi associada com o aumento do risco de desenvolver LMC.

2.5. SINAIS E SINTOMAS

Diferente das outras formas de leucemia, a LMC é uma doença com progressão lenta e não interfere completamente no desenvolvimento das células normais da medula óssea (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas). Portanto, pacientes podem ter LMC, mas não apresentarem sinal ou sintoma.

Aqueles que apresentam sintomas relatam sentir:

• Fraqueza

• Fadiga

• Diminuição do fôlego durante as atividades diárias

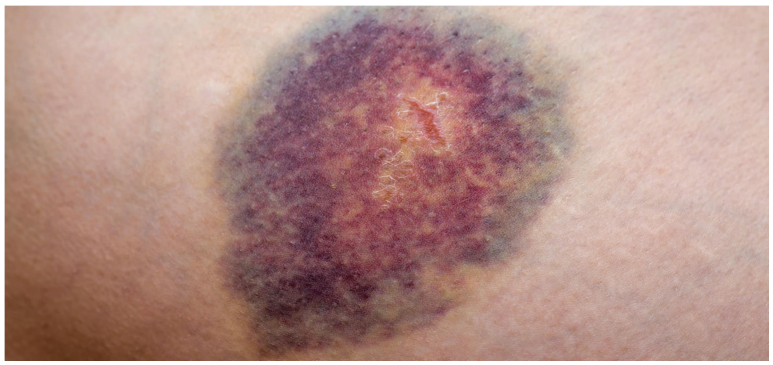
• Febre

• Dores nos ossos

• Perda de peso sem motivo aparente

• Dores abaixo da costela ou no lado esquerdo, devido ao baço aumentado

• Suor noturno



Quando os sintomas ocorrem, é porque a produção das células normais da medula óssea está comprometida pelas células da LMC. Anemia é a falta de glóbulos vermelhos, podendo causar cansaço, fadiga e diminuição do fôlego. A falta de glóbulos brancos pode aumentar a chance de ter uma infecção. A ausência de plaquetas pode levar a sangramentos ou ao aparecimento de hematomas. Os sintomas também podem acontecer porque as células da LMC se acumulam em órgãos como o baço.

2.6. DIAGNÓSTICO

Como muitas pessoas com LMC não apresentam sintomas, o diagnóstico muitas vezes acontece apenas quando, em exames de rotina, um número muito alto de glóbulos brancos são detectados no sangue.

O diagnóstico definitivo da LMC inclui estudos nas células do sangue e da medula óssea. O hematologista e o patologista são os médicos especialistas capacitados para identificar doenças, estudando as células do sangue e da medula óssea com um microscópio.

O conjunto de exames para diagnosticar a LMC é:

- **Hemograma completo com contagem diferencial**

Esse exame é usado para medir o número de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas em uma amostra de sangue. Também mede a quantidade de hemoglobina dentro das células vermelhas e a porcentagem de glóbulos vermelhos na amostra. O hemograma completo deve incluir a contagem diferencial dos diferentes tipos de glóbulos brancos. Pessoas com LMC costumam ter:

a) Aumento na contagem dos glóbulos brancos, muitas vezes a níveis muito altos

b) Redução na contagem dos glóbulos vermelhos

c) Possível redução ou aumento no número de plaquetas, dependendo da gravidade da LMC

- **Esfregaço periférico**

As células do sangue são colocadas em uma lâmina, tingidas e examinadas com um microscópio. Este exame mostra:

a) O número, tamanho, forma e tipo das células sanguíneas

b) A forma específica dos glóbulos brancos

c) A proporção de células imaturas (blastos) comparadas com a proporção de células amadurecendo e glóbulos brancos totalmente maduros. Os blastos não devem estar presentes no sangue de pessoas saudáveis.

- **Aspirado e biópsia da medula óssea**

Esses exames são usados para examinar as células da medula óssea em busca de anormalidades. Normalmente a coleta dos dois exames é feita ao mesmo tempo. O hematologista faz uma anestesia local no osso do quadril do paciente para que ele não sinta dor. Para fazer a aspiração da medula óssea (mielograma), uma agulha oca é inserida no osso do quadril até a medula óssea e coleta-se uma amostra de sangue com as células. Para a biópsia da medula óssea, uma agulha mais larga é usada para remover um pequeno pedaço de osso que contenha medula óssea. Ambas as amostras são examinadas em um microscópio para procurar células doentes.

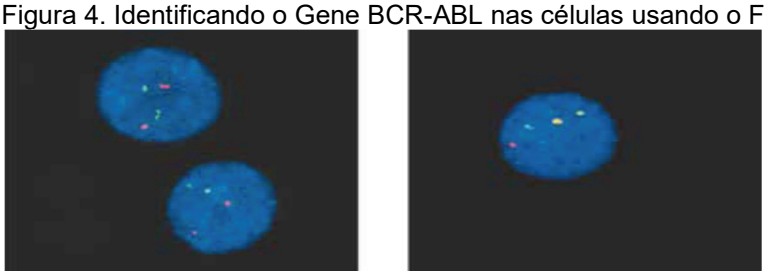
- **Análise citogenética**

Citogenética é o estudo dos cromossomos e suas possíveis anormalidades. Amostras da medula óssea são examinadas em um microscópio para encontrar mutações cromossômicas como as do cromossomo Philadelphia (Ph). A presença do cromossomo Ph na medula óssea, juntamente com o aumento da contagem dos glóbulos brancos e outros achados característicos do hemograma e da medula óssea confirmam o diagnóstico de LMC. Como já comentado, uma pequena porcentagem das pessoas que tem LMC não apresentam o cromossomo Ph detectável por citogenética, mas quase sempre eles têm um teste positivo para a fusão do gene BCR-ABL no cromossomo 22 por meio de outros tipos de exames.

- **FISH (Hibridização in situ fluorescente)**

FISH é um exame laboratorial usado para examinar genes e cromossomos nas células. O FISH é um método mais sensível para detectar o cromossomo Ph do que testes normais de citogenética e pode identificar a presença do gene BCR-ABL (veja figura 4). No caso da LMC, o FISH usa sondas de cor que se ligam a segmentos específicos do DNA dos genes BCR e ABL nos cromossomos. Os genes BCR e ABL são marcados com diferentes substâncias químicas, cada uma das quais libera uma cor diferente, permitindo sua identificação. A cor aparece no cromossomo que contém o gene, isto é, no cromossomo 9 para ABL e no cromossomo 22 para BCR e, portanto, pode detectar o pedaço do cromossomo 9 que se moveu para o cromossomo 22 nas células de LMC. A fusão do gene BCR-ABL é mostrada pela sobreposição de cores nas duas sondas.

Figura 4. Identificando o Gene BCR-ABL nas células usando o FISH.

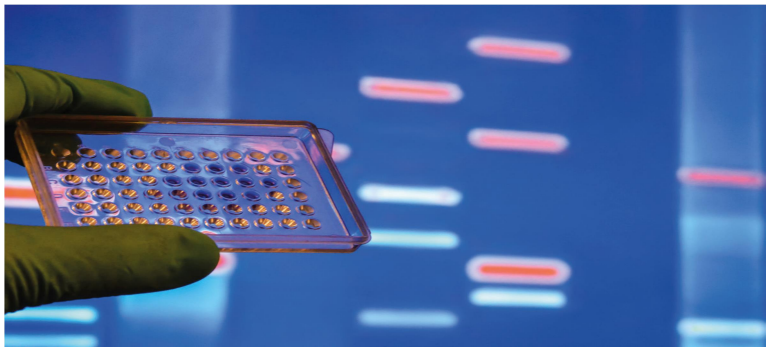


Hibridização in situ fluorescente, ou FISH, é um método de teste que usa moléculas fluorescentes para marcar o gene BCR-ABL na LMC. Nas células normais, dois sinais vermelhos e dois verdes indicam a localização normal do gene ABL e BCR, respectivamente. Nas células anormais, a fusão BCR-ABL é visualizada por meio da fusão dos sinais verde e vermelho. É freqüentemente detectado como amarelo fluorescente.

- **Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa (PCR)**

PCR é o teste mais sensível para detectar e medir a quantidade de genes BCR-ABL na amostra de sangue ou de medula óssea. Pode detectar quantidades muito pequenas do gene BCR-ABL, mesmo quando o cromossomo Ph não pode ser detectado pelo teste de citogenética. O nível de sensibilidade deste exame é alto, uma vez que pode detectar uma célula de LMC em uma quantidade de 100.000 a 1.000.000 de células normais.

A contagem das células do sangue, exames de medula óssea, FISH e PCR também podem ser usados para medir como a pessoa está reagindo ao tratamento depois que ele já tiver começado. É recomendado fazer o teste PCR a cada 3 meses durante os primeiros 2 anos de tratamento. Depois de 2 anos, se o paciente estiver reagindo bem, o teste deve ser feito a cada 6 meses.



2.7. SINTOMATOLOGIA CLÍNICA DA DOENÇA

Embora a doença seja relacionada à presença de apenas uma alteração gênica, o quadro clínico é heterogêneo e as manifestações clínicas vão depender da fase e da gravidade da doença. Os principais sinais e sintomas estão associados 28 aos distúrbios provocados pela proliferação intensa e descontrolada de células na medula óssea e a saída das mesmas para o sangue periférico.

A LMC é caracterizada por uma leucocitose com desvio a esquerda, ou seja, uma maior prevalência de precursores granulocíticos mais jovens como mielócito e metamielócito do que bastonetes, sem obedecer a ordem normal de liberação dessas células pela medula óssea.

As manifestações clínicas e evolutivas são semelhantes na criança e no adulto, embora a principal diferença observada tenha sido as contagens leucocitárias mais elevadas no grupo pediátrico em relação a contagem relatada em adultos.

A síndrome de hiperviscosidade decorrente de hiperleucocitose (>100x109/L) pode ocorrer na LMC e é caracterizada por sangramentos de mucosa - geralmente na forma de epistaxe - retinopatia, alterações neurológicas e às vezes, acometimento do sistema cardiovascular, com insuficiência cardíaca. Na vigência dessa síndrome, sintomas considerados como incomuns na LMC podem surgir em decorrência da elevada quantidade de leucócitos, como é o caso da perda auditiva neurossensorial ou isquemia intracoclear e perda visual.

Outros achados clínicos importantes são a esplenomegalia em um percentual bastante elevado de pacientes, causando desconforto abdominal, cansaço e palidez decorrentes da anemia e sangramentos em gengivas, nariz, região vaginal entre outros causados por deficiência funcional plaquetária.Entretanto, é importante saber que na fase muito inicial da LMC, o diagnóstico pode ocorrer em um exame de rotina, pois os sinais, sintomas e achados laboratoriais são bem discretos.

3. FASES DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

A LMC progride através de três fases distintas caracterizadas por piora no quadro clínico e nas características laboratoriais. São elas: a fase crônica (FC) caracterizada por uma proliferação da linhagem mieloide, seguida por uma fase acelerada (FA) que é a fase de transição da doença e apresenta uma perda progressiva da 29 diferenciação celular e por fim a fase blástica (FB) que envolve a transformação da LMC para um quadro de leucemia aguda. Importante saber que nem sempre os pacientes vão passar por uma ordem correta das fases, sendo assim, podem progredir da FC para a FB bruscamente sem uma fase intermediária de aceleração.

Apenas os níveis aumentados de BCR-ABL não são suficientes para explicar essa mudança de fases da LMC. Portanto, alterações secundárias, como mutações adicionais vêm sendo estudadas para explicar a progressão da doença.

3.1. FASE CRÔNICA OU INICIAL

A LMC na fase crônica pode durar vários anos, costumando persistir por tempo médio de três a cinco anos. Ao diagnóstico, 90% dos pacientes estão em fase crônica e em torno de 20% a 40% dos pacientes são assintomáticos sendo identificados geralmente pela leucocitose detectada em exame de rotina.

A evolução clonal, ou seja, o acúmulo de modificações genéticas pode ser responsável pela progressão da doença. Sendo assim, a presença de anomalias citogenéticas adicionais ao diagnóstico, como aquisição de um novo cromossomo Ph, trissomia de 8, isocromossomo do braço longo do 17 (i(17q)) e trissomia do 19 são associadas ao maior risco de progressão para FA/FB, uma vez que a aquisição dessas alterações cromossômicas contribui para um aumento no potencial proliferativo celular.

Tal fase pode apresentar sintomas como: fadiga; febre; suor; fraqueza; perda de peso, sudorese noturna e esplenomegalia. Às vezes aparecem sintomas relacionados à hiperviscosidade, como: papiledema; cefaléia; turvação visual e epistaxe, já que estão associados à contagem de leucócitos superiores a 250.000/mm3, embora seja raro de se ver na fase crônica.

Laboratorialmente, a FC geralmente revela hemograma apresentando hemoglobina normal ou discreta anemia; plaquetas variando de normal a elevada; leucocitose com desvio a esquerda, com predomínio de granulócitos neutrófilos, podendo haver presença de mieloblastos, promielócitos, mielócitos e metamielócitos. Existência de basofilia e eosinofilia, podendo ser visto núcleo ou fragmentos de megacariócitos no sangue periférico, além da fosfatase alcalina intraleucocitária ser baixa em 90% dos pacientes nessa fase.

Já em resultados de mielograma e biopsia de medula óssea (BMO), a medula apresenta-se com uma hipercelularidade intensa, com predomínio de granulócitos e relação grânulo-eritroblástica aumentada. Hiperplasia da linhagem mieloide e blastos < 10%. Importante também analisar a medula para verificar se tem ou não a presença de fibrose, embora seja menos comum nessa fase. Pode ocorrer o aumento de reticulina e células de pseudo-Gaucher podem ser evidenciadas em 30% dos casos.

3.2. FASE ACELERADA OU INTERMEDIÁRIA

A fase acelerada da LMC corresponde a uma fase em que a doença se torna refratária à terapêutica e precede a fase da agudização/crise blástica que surge após um período de tempo variável do diagnóstico de poucos meses a vários anos. Uma fase turbulenta e com maior dificuldade de controle e caracterizada pelo aumento no número de blastos na medula óssea e no sangue periférico, além de leucocitose, basofilia, anemia, com variação no número de plaquetas.

Clinicamente, na maioria dos casos existe uma piora significativa no estado clínico com surgimento ou agravamento dos sintomas. Presença de gânglio linfático aumentado deve ser um alerta, pois pode ser sinal de progressão. A medula pode apresentar displasia nas linhagens granulocítica e megacariocítica e por fim a presença de fibrose por colágeno é um dos critérios de definição de fase acelerada pelo registro Internacional de Transplante de Medula Óssea.

3.3. FASE AVANÇADA OU CRISE BLÁSTICA (CB)

A fase de crise blástica caracteriza-se pela evolução da LMC para uma forma aguda de leucemia e constitui-se num período de mais fácil identificação. A CB é definida hematologicamente pelo aumento no número de blastos leucêmicos mielóides e/ou linfóides (> 20%) no sangue periférico e é nessa fase que muitos pacientes evoluem para óbito dentro de três a seis meses, pois a progressão da doença costuma ser rapidamente fatal, com pouco sucesso terapêutico. Em aproximadamente 25% dos pacientes a forma aguda manifesta-se com caráter linfóide e em 75%, como mieloide, sendo raramente bifenotípica.

Nesta fase é comum o achado de anormalidades citogenéticas adicionais, sendo mais comum a duplicação do Ph, trissomiado 8 e 17q. Um estudo em pacientes com LMC na CB revelou mutações em quase 77% dos casos, sendo uma alteração cromossômica numérica detectada a uma freqüência de 50 vezes maior e uma mudança estrutural a uma frequência 12 vezes maior na CB, quando comparada a FC. Elas também são mais encontradas em CB linfóide do que CB mieloide, sendo na CB mieloide detectados de 20-30% no gene supressor de tumor p53 i(17q) e t(1;17) associados a perda de p53 e mutações pontuais.

Portanto, é provável que a CB resulte no acúmulo de um número crítico ou combinação de diferentes mutações, que podem causar dano ao DNA associado a um reparo de DNA ineficiente, facilitando o acúmulo de mutações genéticas adicionais que contribuem para a evolução clonal na CB.

Embora fatores genéticos sejam claramente importantes, modificações epigenéticas como modificadores de histonas; metilação do DNA e miRNA desregulados são cada vez mais conhecidos como mecanismos cruciais na patogênese e progressão da doença.

Fase da doença	Parâmetro analisado	Valores encontrados
Fase Crônica	Leucograma	
	Contagem de leucócitos	Leucocitose (> 50.000 leucócitos/mm^3), com desvio à esquerda
	Diferencial	Predomínio de neutrófilos e mielócitos Contagem ↓ metamielócitos Raros promielócitos Presença de até 10% de blastos Basófilos e Eosinófilos ↑
	Eritrograma	Anemia normocítica e normocrômica Presença de eritroblastos
	Plaquetas	Valor normal ou ↑
Fase Acelerada	Leucograma	
	Contagem de leucócitos	Leucocitose crescente (> 100.000 leucócitos/mm^3)
	Diferencial	↑ Blastos (10 a 19%) ↑ Basófilos (≥ 20%)
	Eritrograma	Anemia crescente
	Plaquetas	< 100.000 ou > 1.000.00
Crise blástica	Leucograma	
	Diferencial	↑ Blastos (>20%)

Adaptado de: Bain, 2004; Bollman & Giglio, 2011; Bortolheiro & Chiattone, 2008; Grando & Wagner, 2008; Swerdlow et al., 2008; Xavier et al., 2010

Tabela 1 - Perfil do hemograma nas diferentes fases da leucemia mielóide crônica (FONTE: SOSSELA, et al, 2017

4. EXAMES DIAGNÓSTICOS

Para estabelecer o diagnóstico da LMC deve ser feita uma avaliação clínica e laboratorial exaustiva, podendo ser realizados por vários métodos, incluindo exame do sangue periférico como hemograma e da medula óssea (mielograma e biopsia de medula); análise celular por citometria de fluxo; citogenética e biologia molecular, entre outros. O exame de coloração citoquímica da fosfatase alcalina já foi amplamente utilizado no diagnóstico da LMC, porém, com o advento das novas ferramentas diagnósticas encontra-se em desuso na maioria dos centros de referência.

O hemograma é o nome dado ao conjunto de avaliações das células do sangue que, reunido aos dados clínicos, permite conclusões diagnósticas e prognósticas de grande número de patologias. É um exame realizado em sangue periférico e na LMC demonstra uma leucocitose de aproximadamente 250.000/mm3, variando de 20.000 a 600.000/mm3 e intenso aumento de granulócitos na circulação. Estes são compostos por blastos leucêmicos (em quantidade variável), promielócitos e predomínio de formas intermediárias (mielócitos e metamielócitos) e

granulócitos já totalmente maduros (bastonete e neutrófilos segmentados. Outro achado importante na LMC é a presença eosinofilia e basofilia.

A anemia pode ser discreta ou acentuada, dependendo do tempo de evolução da doença. O valor da hemoglobina se apresenta em torno de 9,7g/dL, variando de 5,4 a 14,4g/dL. Já as plaquetas ficam em torno de 485.000mm3, oscilando de 25.000 a 1.400.000/mm3. Importante salientar que esses valores observados no hemograma variam de acordo com a fase da doença.

O mielograma é o exame que avalia a medula óssea através de uma punção aspirativa medular (amostra extraída do osso ilíaco e mais raramente do esterno). Trata-se de um exame secundário caso haja quantidade diminuída de glóbulos brancos. Em indivíduos com LMC a medula apresenta-se hipercelular devido à intensa proliferação de granulócitos, mais especificamente os neutrófilos e células precursoras. Essa relação pode variar em torno de 10 a 30 granulócitos para cada célula eritrocitária. A seqüência de maturação é mantida, porém com predomínio de células mais jovens como promielócito e mielócito. Há também a presença de megacariócitos, podendo, ainda, existir macrófagos contendo pigmentos azulados ou às vezes se assemelham às células de Gaucher.

A glicosilceramidase é responsável pela degradação da glicosilceramida em glicose e ceramida e sua deficiência resulta no acúmulo intracelular da glicosilceramida, principalmente na linhagem macrofágica. Portanto, os macrófagos cheios de glicosilceramida são chamados de células de Gaucher (FIGURA 5), sendo que células muito semelhantes conhecidas como pseudo célula de Gaucher podem ser encontradas em várias doenças como a LMC.

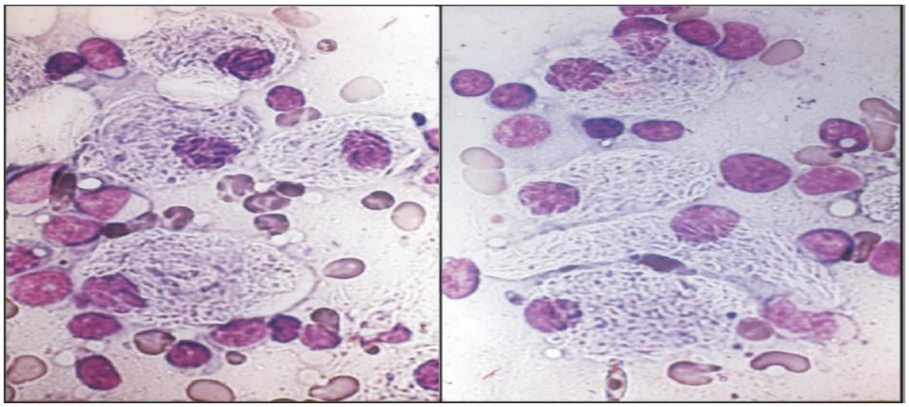


Figura 5- Célula de Gaucher na medula óssea (FONTE: SOBREIRA, BRUNIERA, 2008)

Na FA ocorre a parada de maturação na série branca e na CB há infiltração maior ou menor por blastos muito atípicos.

A biópsia de medula óssea consiste na análise de um fragmento de osso da medula e também se mostrará hipercelular na LMC, com aumento de granulócitos e megacariócitos. Pode ainda demonstrar fibrose reticulínica na coloração por hematoxilina e eosina.

A análise citogenética em LMC apresenta três objetivos: o primeiro, diagnóstico diferencial entre LMC e outras doenças mieloproliferativas; segundo, monitorização da resposta terapêutica e terceiro, a detecção de alterações cromossômicas adicionais ao Ph no diagnóstico ou durante o tratamento.

A citogenética estuda os cromossomos, sua função, estrutura, comportamento biológico, patológico e hereditariedade. O diagnóstico para pacientes com LMC nessa área compreendem a hibridação *in situ* por fluorescência (FISH); Reação da Cadeia da Polimerase (PCR) e bandeamento Giemsa (bandeamento G), portanto os três tipos detectam o cromossomo Ph e a fusão BCR-ABL, sendo eles característicos da LMC.

A metodologia de escolha para identificar o cromossomo Ph é o bandeamento G, pois além de identificar alterações cromossômicas adicionais, possui um menor custo quando comparado às outras técnicas e uma sensibilidade muito grande. Entre 5-10% dos pacientes com critérios compatíveis para LMC, não possuem evidências citogenéticas do cromossomo Ph, mas em cerca de metade desses o rearranjo BCR-ABL é identificado através de métodos moleculares como FISH ou PCR.

Esse exame é realizado preferencialmente em células da medula óssea coletadas com heparina ou em meio de cultura especial. O sangue periférico também pode ser usado de forma alternativa, embora a sensibilidade seja muito menor. Entretanto, a vantagem da FISH é que também pode ser feito em amostra de sangue periférico, graças a utilização de sondas de dupla fusão.

Com a imunofenotipagem é possível identificar a proporção total de células brancas e cada tipo das mesmas por meio das propriedades celulares de cada célula através da técnica de citometria de fluxo (CMF), sendo esta, útil para diagnóstico, classificação, prognóstico, estadiamento, monitoramento e a caracterização das células hematopoiéticas patológicas.

5. TERAPIA MEDICAMENTOSA

Ao longo dos anos surgiram vários marcos terapêuticos no tratamento da LMC. Os primeiros eram apenas paliativos utilizando ferro e quinina sem qualquer resultado. Porém, em 1865 houve a administração em uma paciente com LMC da solução de Fowler (solução de trióxido de arsênico a 1%), observando redução do baço e da contagem de leucócitos, além da melhora na anemia. Apesar de sua toxicidade, o arsênico foi utilizado como tratamento da LMC até 1903 quando a radioterapia foi introduzida nos EUA. Então, com essa nova forma de terapia, bons resultados foram observados assim como na administração de arsênico, contudo foi observado que a expectativa de vida não aumentava. Houve também o uso de radiação esplênica por volta de 1900. E anos depois foi realizado o tratamento com mostardas nitrogenadas, que logo em seguida conduziu ao desenvolvimento do bulssulfano em 1953. O bulssufano é um agente citostático utilizado no tratamento paliativo da LMC.

Após vários estudos concluiu-se que o bulssufano era capaz de controlar a LMC de forma mais eficaz que a radioterapia e outras terapêuticas mencionadas anteriormente, portanto o bussulfano foi utilizado por 35 anos, até ser trocado por drogas menos tóxicas como a hidroxiuréia e alfa-interferon.

A descoberta da proteína quinase BCR-ABL e a sua relação de causalidade com a leucemia mielóide crônica, possibilitou o desenvolvimento de substâncias direcionadas especificamente para a doença. Assim, em 1996 foi desenvolvido o mesilato de imatinibe (MI) e seu uso aprovado pelo *U. S. FoodandDrugadministration*em 2001, após estudos de fase I e II, para uso em doentes de LMC em FA, FB ou em FC resistente ou intolerante ao interferon em adultos. O MI é um medicamento de primeira geração, inibidor da proteína tirosina quinase (TKI) e foi a primeira terapia alvo utilizada em oncologia alterando o desfecho dos pacientes e, consequentemente, o manejo dessa doença.

O mesilato de imatinibe (Glivec®) é um composto 2-fenil-amino-pirimidina, inibidor seletivo da proteína tirosina quinase, ATP dependente, cujo mecanismo de ação leva ao bloqueio competitivo do ATP, impedindo a fosforilação do domínio tirosina quinase de ABL e consequentemente, a sinalização energética para a proliferação celular e inibição da apoptose celular, revertendo, assim, parte

importante da patogênese da LMC, com redução da proliferação tumoral e aumento da apoptose (FIGURA 6).

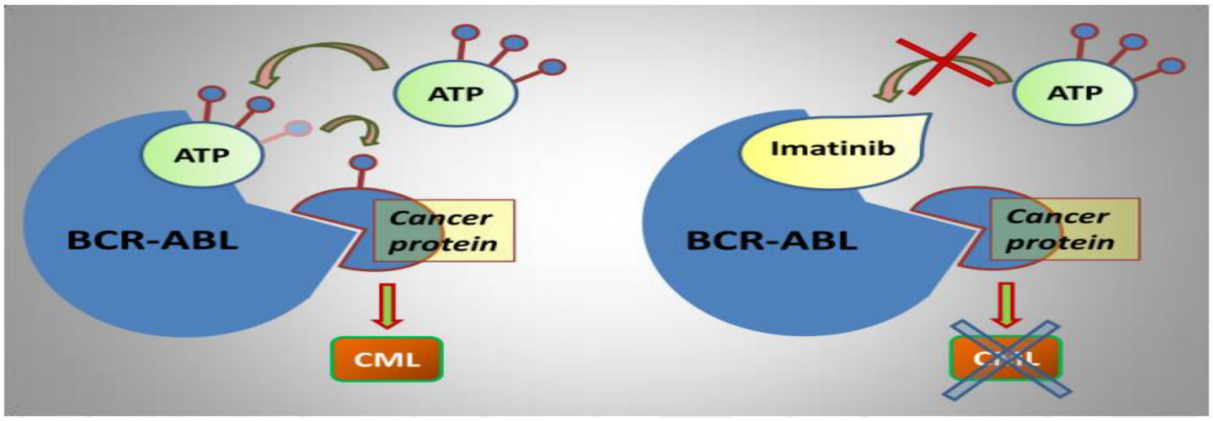


Figura 6 – Mecanismo de ação do mesilato de imatinibe (FONTE: ZAHARIEVA, et al, 2013).

A dose preconizada é de 400mg/dia, por via oral, embora possa variar de acordo com a fase e progressão da doença. Sua ação é avaliada pela resposta hematológica completa (RHC) - o que significa o desaparecimento dos sintomas, esplenomegalia e normalização do hemograma - resposta citogenética e resposta molecular.

Entretanto, um considerável número de pacientes tem desenvolvido resistência a esse medicamento, podendo ocorrer por diferentes mecanismos como: mutação no domínio tirosina quinase do BCR-ABL; amplificação do BCR-ABL com expressão aumentada e evolução clonal com ativação de vias de transformação adicionais. Tal situação reforça, portanto, a necessidade do acompanhamento do tratamento.

Portanto, é possível concluir que a maior eficácia do MI é na fase inicial da doença, sendo o uso mais tardio e em fases mais avançadas, associada a maior freqüência de resistência ao fármaco. Importante salientar também que os bons resultados e a tolerância ao medicamento não autorizam a suspensão temporária do mesmo, uma vez que está bem esclarecido na literatura o retorno da neoplasia com a interrupção do tratamento.

Para a maioria dos pacientes que não respondem bem ao uso do imatinibe, substituir o tratamento para um TKI de segunda geração ou superior é provavelmente a melhor opção, além da possibilidade de realização do transplante de células tronco hematopoiéticas. Sendo assim, o desatinibe e nilotinibe são fármacos de segunda geração ativos contra várias mutações resistentes ao MI.

O desatinibe, aprovado em 2006, é uma piperazinopirimidina, usado em casos de pacientes mais resistentes ao MI pela vantagem de se ligar a conformações ativas e inativas do domínio ABL e inibe não apenas quinases ABL, mas também SRC, que é da família de proteínas não receptora de tirosina quinase , sendo assim um inibidor múltiplo de quinases.

O nilotinibe foi aprovado em 2007 para uso em pacientes com LMC Ph+ em FC ou FA resistentes ou intolerantes a MI, contudo não teve eficiência em portadores da mutação T351I.

O bosutinibe e o ponatinibe são os dois mais novos e últimos medicamentos de terceira geração existentes para o tratamento da LMC até o momento, tendo sido o ponatinibe o primeiro medicamento TKI eficaz contra o mutante T351I e demais mutantes BCR-ABL já conhecidos.

Uma abordagem recente de interesse é o uso de drogas que atingem as células tronco leucêmicas, pois a erradicação da doença é dificultada pela resistência inata de células iniciadoras de leucemia (CIL). A proteína EZH2 *(Ehancerofzesthomolog2)* é subunidade catalítica do PRC2 (Polycomb repressor complex 2) e codifica uma histona metiltransferase. Estudos mostraram que EZH2 está envolvida na proliferação, auto-renovação e pluripotência de células tronco cancerígenas.

Sendo assim, a EZH2 é expressa em CIL nos pacientes com LMC e necessária para a formação e sobrevivência da colônia e da progressão do ciclo celular das linhagens celulares da LMC. Isso é sustentado através de um estudo realizado em camundongos, onde a proteína EZH2 é inativada e consequentemente, o início e a manutenção da doença é impedida de acontecer, assim como a sobrevivência de CIL.

Portanto, uma nova droga está sendo trabalhada para que EZH2 seja seu ponto alvo, funcionando através da inibição da atividade dessa proteína, responsável pela sobrevivência de vários tipos de células cancerosas, pois só matando as células leucêmicas, pode-se limitar as chances da doença voltar significando ser uma abordagem promissora para reduzir o tempo de terapia em uma tentativa de alcançar a cura.

5.1. QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia normalmente é usada em pacientes na fase blástica como uma forma de fazer a LMC regredir à fase crônica. Às vezes, altas doses de quimioterapia são ministradas para preparar o paciente para um transplante alogênico de células-tronco.

5.2. IMUNOTERAPIA

A imunoterapia é um tipo de medicamento que estimula o sistema imunológico. O interferon é uma substância produzida naturalmente pelo sistema imunológico, mas também pode ser fabricada em laboratório. Ele reduz o crescimento e a divisão das células do câncer.

Antes da introdução dos inibidores da tirosina quinase, o interferon era considerado tratamento de primeira linha para pacientes que não podiam receber o transplante alogênico de células-tronco. Atualmente, essa terapia é menos usada para tratar LMC porque os inibidores da tirosina quinase são mais eficientes e causam menos efeitos colaterais. O interferon pode ser uma opção para alguns pacientes que não conseguem tolerar os efeitos colaterais dos inibidores ou mulheres grávidas.

O interferon pode causar efeitos colaterais significativos como:

- Problemas de concentração e memória
- Mudanças de humor
- Sintomas parecidos com gripe como dores no músculo, fadiga, febre, dor de cabeça, náusea, vômito e arrepios
- Baixa contagem de glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas

Esses efeitos colaterais continuarão enquanto o paciente usar esse medicamento, mas com o tempo, podem ficar mais fáceis de serem tolerados. Muitos pacientes, entretanto, não conseguem lidar com esses efeitos colaterais todo dia e precisam descontinuar o tratamento.

5.3. TRANSPLANTE DE MEDULA

Até a década de 1970, a LMC era considerada uma doença fatal, porém esta visão foi modificada com a introdução, em 1986, do transplante de medula óssea (TMO)/Transplante de células tronco hematopoiética(TCTH) em LMC, que marcou o primeiro avanço importante na evolução do tratamento da LMC, pois cerca de 50% dos pacientes elegíveis foram curados porém, muitos pacientes não são aptos para tal procedimento. O transplante de medula é indicado para reestabelecimento da hematopoese ou tratamento de doenças malignas, embora sua indicação tenha se restringido após a introdução dos inibidores de tirosina quinase como forma terapêutica desta doença.

O transplante de medula óssea consiste na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas com o objetivo de reestabelecer a função medular e podem ser de três tipos diferentes: - *Alogênico*, no qual a medula óssea é retirada de um doador previamente selecionado por testes de compatibilidade sanguínea; - *Autólogo*, onde as células progenitoras utilizadas são do próprio paciente; e - *Singênico*, que é realizado entre gêmeos idênticos (Tabela 2).

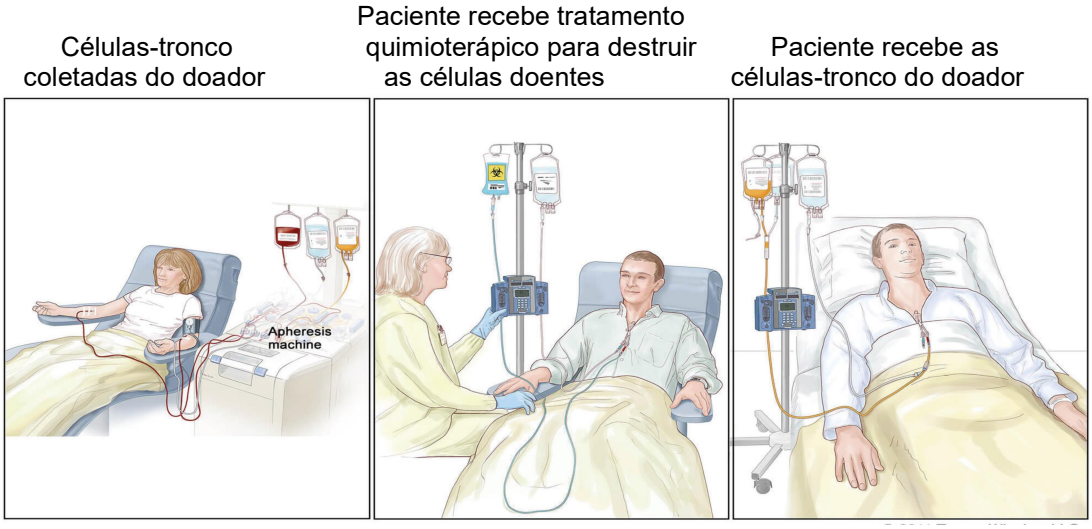


Imagem: www.cancer.gov | Terese Winslow LLC

Tabela 2- Tipos de transplante de medula óssea (FONTE: CASTRO JR, et al, 2011).

Tipo de Transplante	Fonte de células progenitoras hematopoéticas	Doador
Autogênico	Medula óssea Sangue periférico	Próprio paciente
Alogênico	Medula óssea Sangue periférico Sangue de cordão umbilical	*Relacionado:* (Irmão ou outro familiar) *Não relacionado:* Qualquer pessoa sem laços familiares com o paciente
Singênico	Medula óssea Sangue periférico	Irmão gêmeo idêntico

O transplante autólogo constitui-se numa importante alternativa para os casos em que os pacientes a serem transplantados não possuem doador compatível e pode ser realizado em pacientes com até 70 anos de idade, apresentando baixa mortalidade, embora um dos principais problemas desse tipo de transplante seja a recidiva da doença. Todavia, ainda assim o transplante autólogo continua sendo a melhor opção, uma vez que o doador é o próprio paciente a ser transplantado.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica maligna caracterizada por leucocitose devido a proliferação de granulócitos em todos os estágios de maturação.

Fatos importantes que marcaram o estudo da LMC foram a descoberta do cromossomo Philadelphia (Ph) em 1960 e a identificação do gene quimérico BCR-ABL em 1986.

O cromossomo Philadelphia recebeu o nome da cidade onde foi descoberto e foi considerado como o primeiro cromossomo a estar relacionado diretamente à patogênese de uma doença. Atualmente, embora continue representando um importante marcador da LMC, sabe-se que o seu achado não é exclusivo desta neoplasia.

Os dados epidemiológicos dessa doença foram obtidos do INCA e destacam o atual crescimento do número de leucemias presentes nas diversas regiões do Brasil.

Temos vários fatores prognósticos da doença, como: sexo, idade, comprometimento do baço, análises citogenéticas e exames de sangue e medula. Todos estes são importantes de serem realizados ao diagnóstico e no decorrer da doença para se fazer uma análise mais precisa da situação prognóstica do paciente. Além desses fatores, novas moléculas têm sido alvo de estudos para também servirem como fatores prognósticos por estarem mais presentes em uma determinada fase da doença do que em outra.

A doença progride através de três fases distintas caracterizadas por piora no quadro clínico e nas características laboratoriais. São elas: a fase crônica (FC), seguida por uma fase acelerada (FA) e por fim a fase blástica (FB).

Em todas as fases da doença, podemos observar alguns sintomas, como hepato e esplenomegalia, cansaço, fraqueza, sudorese, embora possam existir em intensidade variável. Sintomas não tão característicos desta neoplasia, como a síndrome da hiperviscosidade podem surgir em determinadas situações.

As três fases da doença apresentam sintomatologia em proporções distintas, podendo ir desde casos assintomáticos na fase crônica a quadros mais graves na fase blástica e cada fase tem um prognóstico e uma abordagem terapêutica diferente.

Os critérios diagnósticos foram apresentados, relatando quais exames serão importantes para a identificação da LMC, qual material biológico utilizado para a realização dos exames e quais são os resultados observados em cada um deles. Sendo importante ressaltar a importância da positividade para o Cromossomo Philadelphia no diagnóstico desta neoplasia.

O tratamento medicamentoso da LMC passou por muitas mudanças ao longo dos anos e vários estudos foram e continuam a ser realizados para se ter a certeza da melhor escolha terapêutica para cada tipo de paciente. A descoberta da associação do oncogene BCR-ABL com a patogênese da doença permitiu o desenvolvimento de medicamentos com alvo molecular específicos, os chamados inibidores de tirosina quinase. O primeiro medicamento com este propósito foi o mesilato de imatinibe, existindo atualmente outros medicamentos inibidores de segunda e terceira geração. Além desses, novas medidas terapêuticas têm sido estudadas para atender a uma parcela de pacientes que são resistentes a esses medicamentos.

O transplante de medula foi mencionado como mais uma forma de terapia para a LMC, relatando seus tipos e as diferenças e limitações de cada um.

Esse estudo permitiu abordar muitos aspectos importantes sobre a leucemia mieloide crônica, possibilitando assim um melhor entendimento acerca da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, M. T. C. L.; LOPES, N. R. Inibidores de tirosinoquinase na leucemia Mielóide crônica. **Rev Bras HematolHemoter**, v. 31, n. 6, p. 449-4553, 2009.

ALVES, R. de C. S. Análise de pacientes com leucemia Mielóide crônica com resistência primária ou secundária ao mesilato de imatinib. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**. 2009;31(3):166-177.

BOLLMANN, P. W.; GIGLIO, A. D. Leucemia Mielóide crônica: passado, presente e futuro. **einstein.** 2011; 9(2 Pt 1):236-43.

BORTOLHEIRO, T. C.; CHIATTONE, Carlos S. Leucemia Mielóide crônica: história natural e classificação. **Rev. bras. hematol. hemoter**. 2008;30(Supl. 1):3-7. 47

CHAUFFAILLE, M. de L. L. F..Leucemia Mielóide crônica: tratamento baseado em evidências. **Diagn. Tratamento**. 2009;14(2):62-5.

INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de prevenção e Vigilância. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil, Rio de Janeiro: **INCA**, 2015.

LEE, M. L. M. Leucemia Mielóidecronica em pediatria. Perspectivas atuais. **Rev. bras. hematol. hemoter**. 2008;30(Supl. 1):59-65.

NAOUM, P. C.; NAOUM, Flávio Augusto. Hematologia Laboratorial Leucócitos. Edição da Academia de Ciência e Tecnologia – São José do Rio Preto – SP. 2015, 98-103).

NAOUM, P. C.;NAOUM, Flávio Augusto. **Interpretação laboratorial do hemograma** Disponivel em: <http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/Artigos_cientificos/Interphemo.pdf> Acesso em: 25/11/2020.

TABAK, D. G.. Transplante de Medula Óssea em Leucemia Mielóide Aguda. **Revista Brasileira de Hematologia Hemoterapia**, v. 22, p. 55-62, 2000.

ALMEIDA, A., et al. Recomendações para o diagnóstico, tratamento e monitorização da leucemia Mielóide crônica**. Acta Med Port** 2009; 22: 537-544.

AMÂNCIO, J., et al. Leucemia Mielóide Crônica e Síndrome de Hiper-Viscosidade. Relato de Caso. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva** Vol. 20 Nº 1, Janeiro/Março, 2008.

AZEVEDO, W.; RIBEIRO, M. C. C.. Fontes de Células Tronco – Hematopoéticas para Transplantes. **Medicina**, v. 33, p. 381- 389, 2000.

BARBOZA L.P., et al. Análise dos transcritos da translocação t(9;22) em Leucemia Mielóide Crônica. **Rev.bras.hematol.hemoter**., 2000, 22(2): 89-98.

FUNKE, V. M., et al. Leucemia Mielóide crônica e outras doenças mieloproliferativas crônicas. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;**32**(Supl. 1):71-90).

FUNKE, V. M., et al, O tratamento da Leucemia Mielóide Crônica com mesilato de imatinibe. **Rev. bras. hematol. hemoter.** 2008;30 (Supl. 1): 27-31.