

LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA: O USO DA TERAPIA ALVO MOLECULAR NO COMBATE A LMC

Ana Cláudia de Almeida Oliveira; Jéssica Silva Araújo; Larissa Nogueira de Siqueira Barbosa;
Rubistênia Miranda Soares de Araújo;

Faculdade Maurício de Nassau – email: heloisa.cludia159@hotmail.com

RESUMO: O presente trabalho intitulado - Leucemia Mielóide Crônica: O uso da terapia alvo molecular no combate ao câncer tem como objetivo esclarecer a comunidade acadêmica e a população em geral o que é a Leucemia Mielóide Crônica (LMC), suas causas, diagnóstico e tratamentos. As leucemias constituem um grupo de doenças caracterizadas pelo acúmulo de leucócitos malignos na medula óssea e no sangue, enquanto que a LMC distingue-se das outras leucemias pela presença de uma anormalidade genética conhecida como Cromossomo Filadélfia, que surge a partir da translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22. A LMC é mais comum após os 50 anos, é bastante indolente, em geral manifestando-se como acentuado aumento dos leucócitos e, às vezes, de plaquetas. Geralmente apresenta poucos sintomas, um deles pode ser desconforto abdominal devido ao aumento do baço. Com o passar do tempo a doença progride para uma leucemia aguda com anemia intensa, quadros hemorrágicos, febre e queda do estado geral do paciente. Em 2007 a descoberta e o incremento dos Inibidores de Tirosina Quinase representou o mais bem sucedido exemplo da utilização da biologia molecular para tratamento de uma neoplasia maligna humana, o uso do Mesilato de Imatinibe (MI) representa hoje uma nova perspectiva de tratamento, sendo necessário para isso caracterizar citogeneticamente e clinicamente quais pacientes podem se beneficiar com essa droga, uma vez que sua efetividade é bem maior em pacientes que estejam na fase crônica da doença, proporcionando qualidade e tempo de sobrevivência com o mínimo de efeitos colaterais.

Palavras Chave: Câncer, Leucemia Mielóide Crônica, Inibidores.

INTRODUÇÃO: A leucemia tem o perfil epidemiológico bastante complexo, principalmente porque a atenção primária tem se restringido a proteção contra radiações ou elementos tóxicos para a medula óssea. No entanto essas estratégias tenham pouco efeito mediante novos casos que surgem anualmente. Clinicamente as leucemias são subdivididas em grupos que dependem do tipo de célula sanguínea afetada (linfóide e mielóide) bem como do nível de gravidade que a doença atinge (crônicas e agudas) (ABRALE, 2015). A leucemia mielóide

crônica é uma doença não hereditária que envolve o DNA na medula óssea. Ainda não se sabe o que produz essa alteração no DNA de pacientes portadores desse tipo de leucemia, porém já se tem o conhecimento de que essa alteração proporciona uma vantagem significativa às células malignas em termos de crescimento e sobrevivência, gerando acúmulo no sangue. Esse tipo de leucemia permite o desenvolvimento de outras células normais na medula óssea, o que justifica a progressão menos severa da doença. Este trabalho tem o intuito de esclarecer o que é a

LMC, as alterações genéticas responsáveis pelo desenvolvimento, bem como as terapias medicamentosas utilizadas atualmente para o controle da doença. Apesar de não apresentar cura até o momento, em 2007 cientistas americanos chegaram à conclusão de que, por se tratar de uma doença causada por uma anomalia genética poderia, portanto, ser tratada por terapia conhecida como alvo molecular, apresentando excelentes resultados. Nesse contexto, os inibidores de tirosina quinase, uma classe de medicações de administração oral, tem aumentado, significativamente a sobrevida dos pacientes (BENDIT, 2008).

METODOLOGIA: O trabalho desenvolvido seguiu os preceitos de estudo exploratório por meio de uma pesquisa bibliográfica, foi desenvolvido a partir de material já elaborado constituído de artigos científicos. As fontes utilizadas foram artigos científicos sobre a temática acessados nas bases de dados SCIELO, LILACS e MEDLINE. Ao todo, foram lidos 41 artigos, 1 monografia e uma dissertação de mestrado, disponíveis online em textos completos, sendo 11 estudos de caso e 20 revisões de literatura. O estudo teve como população todos os materiais datados entre 2001 e 2015 estabelecendo critérios de inclusão e exclusão.

Foram inclusos nas pesquisas todos os periódicos relacionados aos temas, ficando

exclusos do estudo aqueles que não evidenciaram a finalidade da pesquisa. A coleta de dados seguiu a seguinte premissa, leitura exploratória de todo material selecionado, leitura seletiva e registros das informações extraídas das fontes. Para análise e interpretação dos resultados foi realizada uma leitura analítica com a finalidade de ordenar e resumir as informações contidas nas fontes de forma que essas possibilitassem a obtenção de respostas ao problema da pesquisa. Na discussão de dados as categorias que emergiram da etapa anterior foram analisadas e discutidas a partir do referencial teórico relativo à temática do estudo.

DISCUSSÃO: Câncer é uma denominação para mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento descontrolado de células que invadem tecidos e órgãos (Instituto Nacional de Câncer - INCA, 2015). No organismo, são identificadas formas de multiplicação celular controladas (hiperplasia, metaplasia, displasia) e não controladas (neoplasia). Estas últimas são comumente chamadas de tumores estão classificados de acordo com dois aspectos básicos: o comportamento biológico e a histogênese. De acordo com o comportamento biológico as neoplasias podem ser classificadas em benignas e malignas (chamadas de câncer) que diferem entre si por vários aspectos. Baseado na histogênese (origem embrionária do tecido do

qual deriva o tumor), um câncer pode ser classificado como carcinoma, adenocarcinoma, sarcoma, blastoma, etc. (BRASIL. Ministério da Saúde, 2015).

Quando uma célula perde seu controle de divisão, ela passa a se comportar de forma anormal, multiplicando-se de maneira descontrolada, podendo formar tumores malignos que crescem e podem se expandir para locais diferentes do tecido de origem (INCA, 2008).

Alterações fisiológicas adquiridas durante a carcinogênese.



(Araújo, 2013. Adaptada de Hanahan; Weinberg, 2000)

A carcinogênese (formação do câncer) é um processo lento que acontece em várias etapas, nas quais a transformação progressiva de uma célula normal em uma derivada altamente maligna passa por uma série de estados pré-malignos (ARAÚJO et al., 2014). Hanahan e Weinberg (2000) descreveram seis

alterações fisiológicas essenciais que juntas ditam o fenótipo maligno de uma célula (figura 2): autossuficiência em sinais de crescimento, insensibilidade aos sinais inibidores de crescimento, evasão da apoptose, potencial replicativo ilimitado, angiogênese sustentada, e capacidade de invasão tecidual e metástase. Cada uma das capacidades adquiridas durante o desenvolvimento tumoral significa o insucesso dos mecanismos de defesa anticâncer em células e tecidos. Segundo esses autores, todas as capacidades citadas são compartilhadas pela maioria dos tumores humanos.

A transformação de uma célula normal em maligna pode ser ocasionada por dois mecanismos moleculares distintos: mecanismo genético e epigenético (ARAÚJO et al., 2014). O primeiro ocorre por alteração da sequência de DNA (mutações) em genes que controlam o ciclo celular (protooncogenes, supressores de tumor e genes do mecanismo de reparo do DNA). O segundo, ocorre por meio de mudanças do padrão de expressão gênica, sem alterações na sequência do DNA (ESTELLER et al., 2000; CHEON; ORSULIC, 2011; ARAÚJO et al., 2014).

A medula óssea é um tecido esponjoso presente na cavidade central do osso, responsável pelo desenvolvimento de células

maduras que circulam no sangue, o acúmulo de leucócitos malignos na medula óssea e no sangue caracteriza um grupo de cânceres das células sanguíneas, chamados de Leucemia (ABRALE, 2015).

A leucemia é um tipo de câncer que se origina com alteração genética adquirida nos glóbulos brancos e seu surgimento, assim como em outros tipos de cânceres, ocorre por meio de múltiplas etapas, nas quais ocorrem alterações em diversos genes. A mutação é o primeiro evento, leva a uma hematopoese clonal e este estágio é geralmente marcado por microcitose eritrocitária e uma leve citopenia. O desenvolvimento de citopenia profunda e displasia em uma ou mais linhagens celulares caracterizam o segundo estágio. Nesta etapa são muito comuns alterações clonais associadas à perda de genes supressores de tumor. No último estágio ocorrem bloqueios da diferenciação (parada maturativa), um aumento da população blástica na medula e a leucemia propriamente dita. Ainda nesta última fase, é comum o surgimento de anormalidades cromossômicas complexas (WITTE et al, 2002; AMARAL, BAS, 2007).

A classificação das leucemias é baseada em critérios, como o tipo celular envolvido, o grau de diferenciação e a evolução clínica seguida na doença. As leucemias agudas evoluem rapidamente e

apresentam a proliferação de elementos celulares imaturos. Já as leucemias crônicas apresentam maturação das células neoplásicas. De acordo com o tipo celular acometido, a leucemia pode ser linfóide ou mieloide. (AMARAL, BAS, 2007; BOLLMANN; GIGLIO, 2011).

Basicamente em todas as leucemias os pacientes relatam cansaço físico e dispnéia, palidez, manchas roxas na pele, sangramentos de mucosas, nariz e outros locais, febre, infecções e dores ósseas. O tratamento é quimioterápico e ocorre em três etapas, remissão (associação de medicamentos para destruir as células leucêmicas dura de 2 a 3 meses), consolidação (tratamento intensivo que varia de acordo com o tipo de célula afetada, nas linfóides dura mais de 2 anos, nas mielóides menos de 1 ano) e manutenção (tratamento mais brando e contínuo por vários meses) (INCA, 2015).

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença maligna do sistema hematopoiético que, diferentemente da Leucemia Mieloide Aguda-LMA, permite o desenvolvimento de outras células normais na medula óssea. Tal diferença justifica a progressão menos agressiva da doença quando comparada à LMA. As taxas de incidência da doença aumentam com a idade, passando de aproximadamente um caso a cada 1 milhão de crianças nos primeiros dez anos

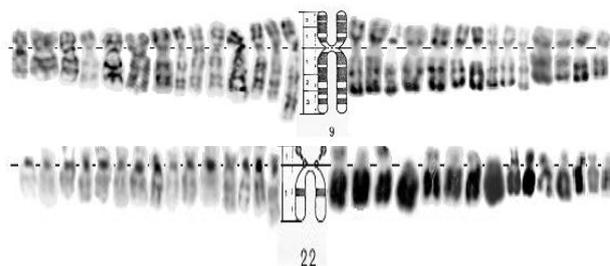
de vida, para um caso em cada 100 mil indivíduos aos 50 anos e, para a um caso em cada 10 mil indivíduos acima de 80 anos (MASSUMOTO; HAMERSCHLAK, 2012). Segundo o INCA (2014), a LMC representa 15 a 20% das leucemias, atingindo preferencialmente adultos de ambos os sexos, na faixa etária de 25 a 60 anos.

A LMC distingue-se de outras leucemias pela presença de uma anormalidade genética nas células doentes, denominada cromossomo Philadelphia (Ph). Tal alteração foi descoberta em 1960, por dois médicos americanos que estudavam cromossomos envolvidos nos tumores malignos e recebeu esse nome porque a observação ocorreu na Faculdade de Medicina da Universidade da Pensilvânia, localizada na cidade de Filadélfia, EUA (MASSUMOTO; HAMERSCHLAK, 2012).

O Cromossomo Ph surge a partir da translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 (uma parte do cromossomo 9 é transferida para o cromossomo 22 e uma parte deste é transferida para o cromossomo 9). A ruptura do cromossomo 9 altera um gene conhecido como ABL, enquanto que a do 22 altera o gene BCR. O gene ABL sofre uma mutação e é translocado para o 22 se fundindo com a porção remanescente do gene BCR, isso gera um gene anormal denominado BCR/ABL. O produto do gene quimérico

BCR/ABL é uma tirosina quinase anormal. que regula de maneira não funcional o crescimento celular. (ABRALE, 2015; VIANA; ALMEIDA, 2006).

Estrutura dos cromossomos 9 e 22
responsáveis pela translocação que origina a LMC



(Disponível em: [http:// www.atlasoncology.org](http://www.atlasoncology.org) ,
Acesso em 02 de novembro de 2015).

Proteínas tirosina quinase normais são essenciais no processo de regulação da apoptose, proliferação celular, metabolismo de glicogênio, neurotransmissão e oncogênese. O envolvimento de proteínas quinases no desenvolvimento do câncer pode ocorrer por diversos fatores, como rearranjo genômico e translocação cromossomal. No caso da LMC, a translocação gera a fusão de proteínas contendo o domínio catalítico e uma proteína não relacionada que fornece a função de ativação, mutações que conduzem a atividade quinase, ativação de oncogene e perda da função de supressores tumorais (SILVA, HORTA, ALENCASRO e PINTO, 2009).

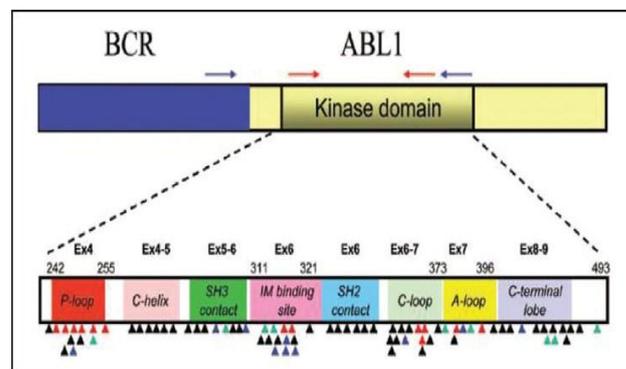
A princípio muitos cientistas e médicos duvidaram que este gene pudesse causar leucemia, mas à medida em que os casos se acumularam, essa associação foi se fortalecendo (BENDIT, 2008).

Em 1972, Janet Rowley da Universidade de Chicago descobriu que o cromossomo Ph era translocado, em 1983 e 1984 pesquisadores holandeses e americanos localizaram dois genes justapostos na translocação 9 com 22. Um gene do cromossomo 9 é chamado de oncogene Abelson (ABL) e outro gene do cromossomo 22 é chamado de grupo de ponto de quebra (BCR). Como a translocação é recíproca, a troca de partes gera dois genes diferentes de fusão. O gene de fusão BCR/ABL é causador da LMC. A oncoproteína BCR/ABL é uma forma da enzima tirosina quinase, ativa por muito tempo, mandando sinais para as células, estimulando-as a se dividirem muito, inibindo também o seu amadurecimento (VIANA E ALMEIDA, 2006).

O cromossomo Ph é considerado a primeira aberração cromossômica associada com doenças malignas, trata-se de um cromossomo pequeno, incomum, formado pela ponta do cromossomo 9 translocado para o 22. A LMC começou a ser estudada em 1958 quando dois homens deram entrada em hospitais da Filadélfia relatando semanas de fadiga inexplicável, contagem de leucócitos

muito alta e presença de muitos leucócitos imaturos superando as células saudáveis no sangue.

Áreas de ponto de quebra dos cromossomos cuja atividade quinase é ativada.



Disponível em: [http:// www.atlasoncology.org](http://www.atlasoncology.org) , Acesso em 02 de novembro de 2015).

Amostras desse sangue foram estudadas por Peter Nowell e David Hungerford, eles pararam os leucócitos na metáfase mitótica e então os coraram e fotografaram. Avaliando estas células eles descobriram a presença de um pequeno cromossomo também encontrado em outras pessoas com este mesmo tipo de câncer.

A Organização Mundial de Saúde classifica a LMC em três fases, crônica, acelerada e blástica. A fase crônica apresenta leucocitose intensa e menos de 10% de blastos em sangue periférico ou na medula óssea. Os sinais e sintomas no início são leves, tornando-se piores com a progressão da doença, dura aproximadamente 5 a 6 anos e o principal achado no exame clínico é a esplenomegalia ou hepatomegalia. Os

sintomas típicos são letargia, sudorese, perda de peso moderada, febre leve e leucocitose.

A fase acelerada é definida pela presença de 10 a 30% de células blásticas no sangue periférico ou medula óssea, anemia e trombocitopenia, sintomas de média intensidade que incluem febre de origem desconhecida, dor óssea, náusea e dor abdominal (OMS, 2002). Com o passar do tempo a doença progride para uma leucemia aguda, denominada de crise blástica, onde o paciente apresenta mais de 30% de blastos no sangue periférico e na medula óssea. O diagnóstico dessa fase é dado pelo surgimento de um sarcoma granulocítico, com intensa anemia, quadros hemorrágicos, febre e queda do estado geral. A média de sobrevida é de 3 a 6 meses (NAOUM, 2006).

A maioria dos pacientes são diagnosticados com LMC, por acaso, ao realizarem, por motivos diversos ou até mesmo para um simples check-up, exames clínicos ou de sangue. O mielograma, é bastante criterioso para confirmação de leucemias, deve ser realizado para aspirar algumas gotas da medula óssea, que são utilizadas para confecção de esfregaços em lâminas de vidro para determinação do cariótipo, imunofenotipagem e utilização na biologia molecular.

Costuma apresentar hiperplasticidade, com aumento dos precursores granulocíticos.

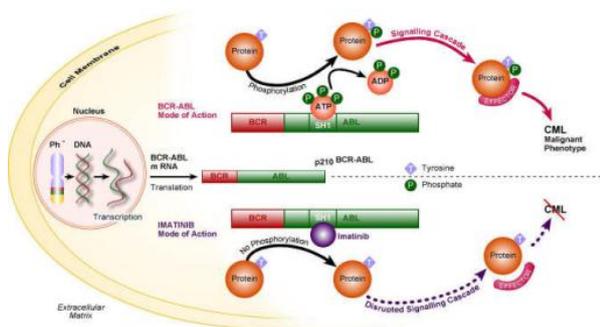
Reação citoquímica da fosfatase alcalina nos neutrófilos, presente no citoplasma dos granulócitos maduros, que reduz muito ou desaparece completamente. Na dosagem de ácido úrico no sangue há hiperuricemia, causada pelo excesso de metabolismo proteico. Biópsia da medula óssea e citogenética também são indispensáveis para confirmação do cromossomo Ph (HAMERSCHLAK, 2008).

Até 2007 o tratamento era irradiação corporal total, o uso de derivados de arsênio, o bussulfano e a hidroxiuréia permitiam controle hematológico, mas a história natural da doença bem como as alterações citogenéticas permaneciam sem alterações. Com a descoberta e o incremento dos inibidores de tirosina quinase o tratamento da LMC passou a ser realizado através da utilização da biologia molecular (FUNKE, BITENCOUR, VIGORITO E ARANHA, 2009).

O Mesilato de imatinibe é um inibidor potente de todas as quinases relacionadas ao ABL. Ele atua competindo pelos sítios de ligação da enzima BCR/ABL com o ATP responsável por fornecer energia ao oncogene que se encontra em atividade na medula óssea, fazendo com que este perca força e, ao longo do tratamento, proporcione remissão hematológica e citogenética ao paciente.

O uso do Mesilato de Imatinibe representa hoje uma nova perspectiva de tratamento, no entanto, é preciso caracterizar citogeneticamente e clinicamente quais pacientes podem se beneficiar com essa droga, uma vez que sua efetividade é bem maior em pacientes que estejam na fase crônica da doença, proporcionando qualidade e tempo de sobrevida com um mínimo de efeitos colaterais (DOBBIN e GADELHA, 2002).

Atuação dos Inibidores de Tirosina Quinase, na disputa pelos sítios de ligação de energia pela célula.



(Disponível em: [http:// www.medicinanet.com.br](http://www.medicinanet.com.br),
Acesso em 20 de agosto de 2015).

Ainda é muito curto o período de tempo em que o MI foi implantado como padrão ouro de tratamento da LMC. Em virtude disso, muitos questionamentos têm sido levantados acerca da capacidade deste medicamento em prolongar a capacidade de sobrevida dos pacientes, duração de resposta hematológica, interferência em qualquer outra

terapêutica, possíveis efeitos colaterais tardios, bem como sobre o efeito da droga diante de um possível transplante de medula óssea, até o momento único meio de cura para a LMC. O Imatinibe é bem tolerado pelo organismo e capaz de induzir remissão hematológica e citogenética eficaz, mas ainda não há estudos que comprovem quanto tempo pode durar esta fase ou se o paciente deverá utilizar o medicamento para o resto da vida (SOUZA E PAGNANO, 2004).

Mesmo que o imatinibe seja eficiente na maior parte dos pacientes com LMC, representando cerca de 85% do total, muitos apresentarão intolerância a droga, perda da efetividade ou resistência após algum tempo de terapia. Diante desse pressuposto, inibidores de tirosina quinase de segunda geração foram desenvolvidos, com mais potência que o MI e com mais poder de atuação nas fases avançadas da doença.

Devido a resistência primária ou secundária ao Imatinibe, esta última causada principalmente devido ao desenvolvimento de mutações no sítio BCR/ABL, as opções de tratamento tornaram-se limitadas, em virtude disso foram desenvolvidos os inibidores de segunda geração. Atualmente duas drogas têm sido empregadas no tratamento desses pacientes, o Dasatinibe e o Nilotinibe (DELAMAIN E CONCHON, 2008)).

O Dasatinibe comparado ao MI o Dasatinibe é 300 vezes mais potente contra a proteína BCR/ABL. Pacientes em fase crônica resistentes ao MI foram distribuídos aleatoriamente para receber 140 mg de Dasatinibe ou 800 mg de Imatinibe e, após 15 meses de mediana de acompanhamento, a remissão hematológica foi alcançada em 93% dos casos. Dasatinibe resulta em maior taxa de remissão citogenética e molecular quando comparado a alta dose de MI (HAMERSCHLAK, 2008).

O Nilotinibe é uma molécula modificada 20 vezes mais potente que o Imatinibe. Em estudo fase II realizado pelo FDA americano em 2007 comprovou que o Nilotinibe induziu remissão citogenética em 48% dos casos após 6 meses de acompanhamento. A sobrevida estimada aos 12 meses foi de 95%. Sendo eficaz em pacientes resistentes ao MI (LAEL e FILHO, 2002).

RESULTADOS: A dificuldade de muitos pacientes em ter acesso ao serviço especializado retarda o diagnóstico, uma vez que a doença só é caracterizada com a presença do clone Ph na medula óssea. Este achado é bastante complexo porque poucos exames confirmam sua presença, são exames caros oferecidos apenas por serviços de referência.

A utilização dos Inibidores trouxe uma revolução para o tratamento da doença porque

age disputando os sítios de fornecimento de energia para as células anormais impedindo que a medula óssea receba suporte para produzir células imaturas, uma vez que impede a produção de substrato por estas células (BOLLMAN e GIGLIO, 2011).

O uso do Imatinibe como primeira linha para o tratamento da LMC mostrou uma enorme vantagem em relação as drogas utilizadas anteriormente, quando se trata de resposta hematológica e citogenética, bem como na diminuição dos efeitos colaterais. Daí por diante, a avaliação deve ser feita anualmente para detecção de possíveis novos fenômenos, tais como perda da resposta ou alterações clonais em células Ph negativas (AQUINO, GONÇALVES e SILVA, 2008).

Diversos estudiosos afirmam que, mesmo que o Imatinibe seja a droga de referência para o tratamento da LMC, proporcionando resposta hematológica e citogenética completa, com remissão da proliferação celular e desaparecimento do cromossomo Filadélfia, muitos pacientes avançam para a fase acelerada ou diretamente para a crise blástica, forma mais grave da doença cujo prognóstico é bastante desfavorável (BOBBIN e GADELHA, 2002).

Daí por diante, a avaliação deve ser feita anualmente para detecção de possíveis novos fenômenos, tais como perda da resposta ou

alterações clonais em células Ph negativas (AQUINO, GONÇALVES e SILVA, 2008).

Antes da era das drogas antitirosina quinase, o Transplante de Células Hematopoiéticas (TCH) era a única opção com potencial de cura e era, por conseguinte, indicado para todos os pacientes elegíveis, isto é, em fase crônica com doador aparentado e compatível. A consideração atual, no entanto, é de se reservar o TCH alogênico para aqueles que não alcançaram remissão hematológica ou recaíram três meses após o tratamento de primeira escolha com o MI; não alcançaram resposta citogenética em 6 meses; apresentaram recaída citogenética 12 ou 18 meses depois da remissão hematológica; apresentaram remissão citogenética parcial aos 18 meses. Para pacientes com progressão da doença em fase acelerada em uso de MI, a troca temporária por Nilotinibe ou Dasatinibe pode ser útil para preparo para o transplante (CHAUFFAILLE, 2009).

CONCLUSÃO: A LMC causa a morte de milhares de pessoas em todo o mundo anualmente. A dificuldade de muitos pacientes em ter acesso aos serviços especializados e o consequente retardo no diagnóstico, contribuem para o aumento da mortalidade. Em contrapartida, o desenvolvimento de drogas específicas como os inibidores de Tirosina Quinase vem qualificando o resultado do tratamento,

aumentando a sobrevida dos pacientes. Até o momento, os inibidores de primeira e segunda geração têm sido utilizados como padrão no controle da LMC, uma vez que impedem que a medula óssea receba energia para as células cancerosas.

O Ministério da Saúde (2013) estabelece alguns critérios para o uso dos inibidores de segunda geração, uma vez que são drogas muito caras para o Sistema Único de Saúde. Os pacientes só terão acesso a estes medicamentos em caso de resistência ou intolerância ao MI após 12 ou 18 meses de tratamento. Por último, o transplante de medula óssea ainda é o único meio de cura para a LMC, em pacientes que falharam ao tratamento com os inibidores, mas que apresentam doador aparentado e compatível, uma vez que a possibilidade de sobrevivência ao TMO ocorre em apenas 30% dos casos realizados (SILVA, HORTA, ALENCASTRO e PINTO, 2009).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

AMARL, BSA. **Análise das Alterações Cromossômicas na Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em Pacientes do Centro de Oncologia Pediátrica do Hospital Oswaldo Cruz (CEON/HUOC/UPE).** 2007. 76f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina). Universidade Federal de Pernambuco. Recife, PE.

AQUINO, Sterfen S; GONÇALVES, Romélia P. e SILVA, Liliane B. Acompanhamento Farmacoterapêutico dos Pacientes com Leucemia Mielóide Crônica

em Uso de Mesilato de Imatinibe na Universidade Federal do Ceará. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Fortaleza- CE. P. 137-142, 2008a.

ARAÚJO, RSM. **ANÁLISE DE MUTAÇÕES POLIMÓRFICAS DOS GENES IFNGR1, GSTP1, GSTT1 E GENOTIPAGEM DE HELICOBACTER PYLORI EM CÂNCER GÁSTRICO**. 2013. 69f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular). Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, PB.

ARAÚJO, RMS. Association study of SNPs of genes IFNGR1 (rs137854905), GSTT1 (rs71748309), and GSTP1 (rs1695) in gastric cancer development in samples of patient in the northern and northeastern Brazil. **Tumor Biology**. v.35, p. 4983-6, 2014.

BERGANTINI, Ana Paula F; CASTRO, Fabíola A; SOUZA, Ana M e FETT-CONTE, Agnes C. Leucemia Mieloide Crônica e o Sistema Fas- FasL. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Ed. 27, p. 120-125, 2005.

BOLLMANN, Patrícia Weinschenker e GIGLIO, Auro del. Leucemia Mieloide Crônica: passado, presente e futuro. **Revista Revendo Ciências Básicas**. São Paulo- SP. P. 237-243, 2011.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **Manual de Bases Técnicas da Oncologia: SAI/SUS – Sistemas de informações ambulatoriais**. 19ª ed. Brasília, 2015.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Perguntas Frequentes Sobre a Distribuição do Glivec e do Tratamento da Leucemia Mieloide Crônica e do Tumor de Estroma Gastrointestinal na Âmbito do SUS**. Porto Alegre, 2013.

CENTRO DE HEMATOLOGIA DE SÃO PAULO. Disponível em

<http://www.chsp.org.br>, acesso em 29 de outubro de 2015.

CHAUFFAILLE, Maria de Lourdes Lopes Ferrari. Leucemia Mieloide Crônica: Tratamento Baseado em Evidências. **Revista Diagnóstico e Tratamento**. V. 14, p. 62-65, 2009.

CHAUFFAILLE, Maria de Lourdes Lopes Ferrari. Análise Citogenética e FISH no Monitoramento da Leucemia Mieloide Crônica em Tratamento com Inibidores da Tirosina Quinase. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. V. 31, p. 13-19, 2008f.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Leucemia Mieloide Crônica. **Projeto Diretrizes**, 2012.

DELAMAIN, Márcia T. e CONCHON, Mônica. Os Inibidores de Tirosina Quinase de Segunda Geração. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. V. 30, p. 37-40, 2008e.

DOBBIN, Jane de Alemida e GADELHA, Maria Inez Pordeus. Mesilato de Imatinibe para Tratamento da Leucemia Mieloide Crônica. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, p. 429-438, 2002.

FUNKE, Vaneuza M; BITENCOUR, Henrique; VIGORITO, Afonso e ARANHA, Francisco José. Leucemia Mieloide Crônica e Outras Doenças Mieloproliferativas Crônicas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Ed. 32, p. 71-90, 2009c.

HAMERSCHLAK, Nelson. Leucemia: fatores prognósticos e genética. **Jornal de Pediatria**- vol. 84, nº 4. São Paulo-SP. P. 52-57.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2014a.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Câncer na Criança e no Adolescente no Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional e de Mortalidade**. Rio de Janeiro: INCA, 2008b.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Câncer no Brasil: Dados dos registros de Base Populacional**. Volume IV. Rio de Janeiro: INCA, 2010c.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA. **Políticas e Ações para Prevenção do Câncer no Brasil: Alimentação, Nutrição e atividade Física**. 2. Reimp. Rio de Janeiro: INCA, 2012d.

LEAL, Carmen Helena Seoane e FILHO, Vítor Wunsch. Mortalidade por Leucemias Relacionada à Industrialização. **Revista Saúde Pública**. V. 36, p. 401-407, 2002.

MASSUMOTO, Celso e HAMERSCHLAK, Nelson. Leucemia Mieloide Crônica. **Manuais da ABRALE (Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia)**. São Paulo –SP, 2012.

MUNIZ, Rosani Manfrin; ZAGO, Márcia Maria Fontão e SCHWARTZ, Eda. Revista Texto e As teias da sobrevivência oncológica: Com a vida de novo. **Revista Texto e Contexto de Enfermagem**, Florianópolis, 2009. P. 25-32.

NAOUM, Paulo C. Avanços Tecnológicos em Hematologia Laboratorial. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. V. 23, p. 15-23, 2001b.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). CID-0. **Classificação Internacional de Doenças para Oncologia**. 2. Ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 2002b.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). CID-0. **Classificação Internacional de Doenças para Oncologia**. 2. Ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 2005c.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). CID-10. **Classificação Estatística Internacional de Doenças e problemas Relacionados à Saúde**. 10.ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2007a.

SILVA, Bárbara V; HORTA, Bruno A. C; ALENCASTRO, Ricardo Bicca de e PINTO, Angelo C. Proteínas Quinases: Características Estruturais e Inibidores Químicos. **Revista**

Química Nova. Vol. 32, n. 2, p. 453-462. 2009.

SOUZA, Cármino Antonio de e PAGNANO, Kátia. Os Desafios no Tratamento da Leucemia Mieloide Crônica na Era do Mesilato de Imatinibe. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. V. 26, p. 282-284, 2004d.

VIANA, Joice Cristina Costa e ALMEIDA, Elan Cardozo Paes de. Leucemia Mieloide Crônica: Tratamentos empregados nas Diferentes Fases da Doença. **Saúde e Ambiente em Revista**. Duque de Caxias, v.1, n.2, p. 60-69, jul-dez, 2006.

WITTE, T. de; OOSTERVELD, M.; SPAN, B.; MUUS, P.; SCHATTENBERG, A. Stem cell Transplantation for leukemias following myelodysplastic syndromes or secondary to cytotoxic therapy. **Rev Clin Exp Hematol**. vol 6: 72-85, 2002.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA- **Leucemia mielóide Crônica**. Disponível em www.abrale.org.br. Acesso em Maio de 2015. ATLAS OF GENETICS AND CYTOGENETICS IN ONCOLOGY AND HAEMATOLOGY. Disponível em <http://www.atlasoncology.org> , Acesso em 02 de novembro de 2015.

PORTAL MÉDICO DO BRASIL. Disponível em <http://www.medicinanet.com.br>, Acesso em: 20/08/15.