

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

**ANA CAROLINA AZEVEDO GONÇALVES  
FABIANA LUSTOSA BARROS**

**UM ESTUDO SOBRE A EVOLUÇÃO DA  
LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA:  
período de 2000/2004**

**Belém  
2009**

**ANA CAROLINA AZEVEDO GONÇALVES  
FABIANA LUSTOSA BARROS**

**UM ESTUDO SOBRE A EVOLUÇÃO DA  
LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA:  
período de 2000/2004**

**Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado para obtenção do  
grau em Medicina pela  
Universidade Federal do Pará.  
Orientador: Ana Virgínia Van Den Berg.**

**Belém  
2009**

**ANA CAROLINA AZEVEDO GONÇALVES  
FABIANA LUSTOSA BARROS**

**UM ESTUDO SOBRE A EVOLUÇÃO DA  
LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA:  
período de 2000/2004**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela  
Universidade Federal do Pará.**

**Banca examinadora:**

---

Orientadora

---

Nome / Instituição

---

Nome / Instituição

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Conceito:** \_\_\_\_\_

À um jovem de 23 anos, animado e vaidoso, que teve sua juventude interrompida pela leucemia mielóide crônica.

À minha família, que é o meu porto seguro.

**Fabiana Lustosa Barros**

À toda minha família, à minha filha e ao meu namorado.

**Ana Carolina Azevedo Gonçalves**

## **AGRADECIMENTOS**

Aos funcionários do Hospital Ophir Loyola, pela presteza e ajuda na realização do trabalho.

À Professora Ana Virginia Van Den Berg, pelos esclarecimentos e orientação do trabalho.

À Patrícia, pela compreensão dos nossos problemas e esclarecimentos de dúvidas.

À Professora Sílvia Bahia, pela ajuda com os contratemplos encontrados.

"A liberdade de fracassar é vital se você quer ser bem sucedido. As pessoas mais bem sucedidas fracassaram repetidamente, e uma medida de sua força é o fato de o fracasso impulsioná-las a alguma nova tentativa de sucesso."

*Michael Korda*

## RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a evolução da leucemia mielóide crônica, dando prioridade para a análise das fases evolutivas da doença, crônica e agudizada, aos tratamentos estabelecidos em cada fase e à epidemiologia da doença. Os pacientes que receberam o diagnóstico de leucemia mielóide crônica no Hospital Ophir Loyola entre janeiro de 2000 a dezembro de 2004 e que possuíam exames demonstrando cromossomo Philadelphia positivo e/ou gene BCR/ABL positivo representam a amostra do trabalho, que é de 45 pacientes. As informações foram coletadas dos prontuários médicos, revelando os seguintes dados: predominância do sexo masculino, representando 55,6% (25/45) da amostra; média da idade ao diagnóstico de 42 anos, sendo que o 28,9% (13/45) dos pacientes tinham entre 31 e 40 ao diagnóstico; 55,5% (25/45) residiam em Belém; 56% (24/43) dos pacientes apresentavam leucócitos acima de 50.000 na primeira consulta na instituição; o tempo médio de duração da fase crônica para acelerada foi de 23,4 meses e da fase acelerada para blástica foi de 28 meses; 36% (16/45) evoluíram à óbito, 20% (9/45) continuaram o tratamento BCR/ABL positivo, 7% (3/45) continuaram o tratamento BCR/ABL negativo e 37% (17/45) não tinham seguimento do prontuário; 7% (3/45) dos pacientes realizaram transplante de medula óssea, sendo este o único tratamento curativo para a doença atualmente. O estudo mostrou o perfil dos pacientes com leucemia mielóide crônica da região e mostrou que a idade de acometimento da doença na região é inferior a da literatura internacional e que a mortalidade desses pacientes é alta. E mesmo tendo uma média de idade inferior a da literatura, a taxa de realização de transplante de medula óssea é baixa.

**Palavras-chave:** Leucemia mielóide crônica, sexo, idade, cromossomo philadelphia, gene BCR/ABL, fase crônica, fase acelerada, tratamento.

## ABSTRACT

The objective this research was evaluate the evolution of the chronic myelogenous leukemia, given more attention for analysis of the disease stages, chronic and acute, for treatments and epidemiology of disease. The patients that received the diagnosis of chronic myelogenous leukemia in Ophir Loyola Hospital from January 2000 to December 2004 and have Philadelphia chromosome positive and/or gene BCR/ABL positive are the sample, 45 patients. The information were collected in the medical records, revealing: majority masculine, 55,6% (25/45); median age at presentation was 42 years, and 28,9% (13/45) of the patients were from 31 to 40 years on diagnosis; 55,5% (25/45) lived in Belem; 56% (24/43) had more than 50.000 leukocytes on first consultation; median duration between chronic stage to acute stage was 23,4 months and from acute stage to blast crisis was 28 months; 36% (16/45) of the sample dead , 20% (9/45) continued the treatment BCR/ABL positive, 7% (3/45) continued treatment BCR/ABL negative and 37% (17/45) did not have continuation of the medical records; only 7 % (3/45) of the patient did bone marrow transplantation, that is only definitive treatment. The research disclosed the patients profile with chronic myelogenous leukemia in region and showed that age at presentation of the disease in region is smaller than international literature and that the mortality is high. In spite of a inferior median age, the percentage of bone marrow transplantation is low.

**Keywords:** chronic myelogenous leukemia, sex, age, Philadelphia chromosome, gene BCR/ABL, chronic stage, acute stage, treatment.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Comparação das três classificações da LMC em fase acelerada.....	19
Quadro 2 – Critérios para definição de fase da LMC propostos pelo MDACC.....	20

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Correlação dos exames realizados pelos pacientes com LMC do HOL e seus resultados. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.....	31
Tabela 2 – Distribuição por tipo de diagnóstico dos pacientes com LMC do HOL. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.....	32
Tabela 3 – Distribuição dos pacientes com LMC do HOL quanto a procedência. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.....	33
Tabela 4 – Distribuição dos pacientes com LMC do HOL pela idade ao diagnóstico. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.....	34
Tabela 5 – Correlação de gênero por tipo de diagnóstico dos pacientes com LMC do HOL. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.....	36
Tabela 6 – Distribuição dos pacientes de LMC do HOL por número de leucócitos na primeira consulta. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.....	37
Tabela 7 – Tempo de evolução das fases da doença nos pacientes com LMC do HOL. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.....	39
Tabela 8 – Distribuição da amostra pela situação atual dos pacientes com LMC do HOL. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.....	40
Tabela 9 – Correlação do tratamento realizado em cada fase da LMC nos pacientes que evoluíram a óbito. Janeiro de 2000 a dezembro/2004.....	41
Tabela 10 – Correlação do tratamento realizado em cada fase da LMC nos paciente que continuaram o tratamento com BCR/ABL positivo. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.....	42
Tabela 11 – Correlação do tratamento realizado em cada fase da LMC nos paciente que continuaram o tratamento com BCR/ABL negativo. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.....	43

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição por tipo de diagnóstico dos pacientes com LMC do HOL. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.....	32
Gráfico 2 – Distribuição dos pacientes com LMC do HOL pela idade ao diagnóstico Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.....	34
Gráfico 3 – Distribuição pelo gênero dos pacientes com LMC do HOL. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.....	35
Gráfico 4 – Correlação de gênero por tipo de diagnóstico dos pacientes com LMC do HOL. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.....	36
Gráfico 5 - Distribuição dos pacientes de LMC do HOL por numero de leucócitos na primeira consulta. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.....	38
Gráfico 6 – Distribuição da amostra pela situação atual dos pacientes com LMC do HOL. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.....	40

**LISTA DE ABREVIATURAS**

ABL: ableson leukemia virus

ATP: adenosina trifosfato

BCR: breakpoint leukemia region

BCR/ABL+: BCR/ABL positivo

BCR/ABL-: BCR/ABL negativo

BU: bussulfan

DNA: ácido desoxirribonucléico

FISH: hibridização in situ por fluorescência

GVHD: doença do enxerto versus hospedeiro

HLA: antígeno leucocitário humano

HOL: Hospital Ophir Loyola

HU: hidroxiuréia

IBMTR: International Blood and Marrow Transplantation

INCA: Instituto Nacional do Câncer

KD: kilodaltons

LMC: leucemia mielóide crônica

MDACC: M.D. Anderson Cancer Center

OMS: Organização Mundial da Saúde

PCR: reação em cadeia da polimerase

PDGF: fator de crescimento derivado de plaquetas

Ph: Philadelphia

Ph+: Philadelphia positivo

Ph-: Philadelphia negativo

SCF: fator de Stem Cell

TMO: transplante de medula óssea

$\alpha$ -INF: alfa-interferon

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>14</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>15</b>
<b>4. MATERIAL E MÉTODO.....</b>	<b>28</b>
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	28
4.2 LOCAL DA PESQUISA.....	28
4.3. POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA E DE ESTUDO.....	28
4.4 TAMANHO AMOSTRAL.....	28
4.5 PERÍODO DA PESQUISA.....	28
4.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	29
4.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	29
4.8 VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	29
4.9PROCEDIMENTOS.....	29
4.10 ASPECTOS ÉTICOS.....	30
4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS.....	30
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>31</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>44</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>48</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>49</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>52</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença clonal maligna da célula precursora de medula óssea, caracterizada por excessiva proliferação da linhagem mielóide. Sua evolução natural segue três fases: crônica, acelerada e blástica. Após um intervalo de três a quatro anos na fase crônica a doença caminha para agudização, diminuindo a sobrevida do paciente.

Atualmente, as neoplasias são a segunda causa de morte no Brasil, ficando atrás somente das doenças do aparelho circulatório e seguidas pelas mortes por causas externas. Em 2005 as neoplasias representaram 16,34% dos óbitos por grupo de causas no Brasil (BRASIL, 2005). E de acordo com o INCA (2009), as leucemias representaram - tanto no sexo feminino como no masculino - 3,8% das mortes por câncer no período de 2001 a 2005.

Até o momento a LMC não possui terapia medicamentosa curativa, sendo o transplante de medula óssea (TMO) alogênico (aparentado ou não aparentado), a única modalidade curativa de tratamento, cujo sucesso depende de múltiplos fatores que incluem a idade, a fase da doença e a histocompatibilidade entre o doador e o receptor.

E como a idade média do doente inicialmente acometido de LMC é de 50 anos, este fator, combinado com a ausência de doador histocompatível, limita a indicação de transplante a uma minoria de pacientes. Isto faz com que menos de 20% dos doentes de LMC sejam curados com esta modalidade terapêutica. (DOBBIN; GADELHA, 2002, p429).

Estudos brasileiros evidenciaram que a mediana de idade do diagnóstico no Brasil é cerca de dez anos mais baixa que a internacional. Esse fato pode ser questionado como um fator positivo: tendo o paciente mais chance de realizar o transplante de medula óssea, ou negativo: os pacientes brasileiros perdem mais anos de vida pela LMC.

O prognóstico da LMC vem se modificando ao longo do tempo, com aumento da sobrevida, consequência da melhora do tratamento e das medidas de suporte. O início do uso do mesilato de imatinibe revolucionou o tratamento da LMC e estudos sobre a evolução desta doença são necessários para avaliar se realmente houve mudança no curso da doença com a disponibilidade de uma nova droga tão promissora.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Fazer um estudo da evolução da LMC, analisando as fases crônica, de agudização e o tratamento.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar a idade em que foi feito o diagnóstico da LMC.
- Identificar a relação entre homens e mulheres dos pacientes com diagnóstico de LMC.
- Identificar o tempo de evolução da LMC desde o diagnóstico até a fase acelerada.
- Identificar o tempo decorrido da fase acelerada para fase blástica.
- Identificar os tipos de tratamentos utilizados em cada fase evolutiva da doença.
- Avaliar a situação atual dos pacientes.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal que surge da transformação neoplásica das células progenitoras pluripotentes, resultando em uma granulocitose progressiva. É um protótipo de câncer desencadeado por uma alteração cromossômica específica, a t(9:22) que origina o cromossomo Philadelphia (Ph). Esta translocação resulta na formação de um gene quimérico *BCR-ABL*, que possui alta atividade tirosinoquinase sendo responsável pela proliferação celular maligna na LMC (SANTOS; MORRONE, 2008).

Tanto no desenvolvimento embrionário como na manutenção da homeostase dos tecidos e no reparo de lesões, é necessário um equilíbrio entre proliferação e morte celular. O desenvolvimento de uma neoplasia é na verdade uma ruptura deste equilíbrio entre proliferação e apoptose: o acúmulo das células neoplásicas pode ser realizado com uma redução da mortalidade celular, assim como um aumento na proliferação celular. (ZAGO; FALCÃO; PASQUINE, 2004; LIU. 2005).

Apesar de sua grande heterogeneidade, todas as neoplasias humanas têm uma característica comum: cada neoplasia constitui um clone derivado de uma célula que sofreu alterações críticas em seus genes e transmite esta alteração a todas as suas descendentes. Neste sentido, cada neoplasia é uma doença genética, pois implica uma alteração do DNA. No entanto, as mutações que originam as neoplasias geralmente (mas nem sempre) ocorrem em uma célula somática (mutação somática) e, portanto, não se transmitem aos descendentes, como é o caso da LMC (ZAGO; FALCÃO; PASQUINE, 2004, p. 368).

Segundo dados do Ministério da Saúde (2005), as neoplasias são a segunda causa de morte no Brasil atualmente. Em 2005 elas representaram 16,34% dos óbitos por grupo de causas no Brasil, ficando atrás somente das causas relacionadas ao aparelho circulatório. No Pará representam a terceira causa de morte, 12,33% das mortes, a primeira continua sendo as doenças do aparelho circulatório e a segunda são as causas externas (BRASIL, 2005). Nos Estados Unidos o câncer lidera a causa de morte, ultrapassando a doença cardíaca, nos americanos entre 40 e 79 anos de idade (BLOT, 2005).

No Brasil e em outros países, a leucemia representa numericamente cerca de 3% de todos os tipos de câncer (LEAL; WÜNSCH FILHO, 2002, p. 401 apud HOSSFELD, 1996, p.369-82 ). E no Brasil as leucemias corresponderam a 3,8% das mortes - tanto no sexo feminino como no masculino - por câncer no período de 2001 a 2005 (INCA, 2009).

A LMC tem uma incidência de 1 a 2 casos por 100.000 pessoas por ano e uma ligeira predominância no sexo masculino – relação masculino feminino de 1,4:1. (FADERL et al, 1999, p. 164; HOFFBRAND; PETTIT; MOSS, 2004, p. 188). A representação da LMC dentro das leucemias varia entre 15 e 20%. Segundo Faderl et al (1999, p.164) a LMC representa 15% das leucemias em adultos e segundo Keating e Kantarjian (2005, p. 1331) a LMC constitui 20% de todos os casos de leucemias nos Estados Unidos.

A doença ocorre mais freqüentemente entre as idades de 40 e 60 anos, entretanto, pode ocorrer em qualquer idade, sendo que 12 a 30% dos pacientes possuem sessenta anos ou mais e menos de 10% dos pacientes têm menos de 20 anos (HOFFBRAND; PETTIT; MOSS, 2004 p188; FADERL et al, 1999, p. 164, BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008).

A média da idade do paciente ao diagnóstico possui algumas variações dependendo do autor, segundo Faderl et al (1999, p.164) a idade média ao diagnóstico é de 45 a 55 anos e segundo Sawyers (1999), esta idade é de 53 anos. Em relação à mediana de idade, casuísticas nacionais mostram valores, no mínimo, dez anos mais baixa que a encontrada na literatura internacional, entre 40 e 46 anos (BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008).

A LMC é uma doença clonal da célula precursora hematopoiética, que apresenta uma translocação recíproca entre os pares de cromossomos 9 e 22 e que resultam no encurtamento visível dos braços longos de um dos cromossomos 22. O cromossoma anormal t(9,22) (q34;q11) resultante é denominado de cromossomo Philadelphia. A presença do cromossomo Ph se nota em mais de 90% dos pacientes com LMC (KEATING; KANTARJIAN, 2005; ZAGO; FALCÃO; PAQUINE, 2004; DOBBIN; GADELHA, 2002; KURZROCK et al., 2003)

A troca de material genético entre cromossomos não-homólogos é um fenômeno importante em neoplasias hematológicas. Em algumas doenças, o mesmo tipo de translocação pode ser identificado em praticamente todos os portadores. A translocação evidenciada na

LMC cria um gene híbrido. Este tipo de translocação rompe a sequência normal de dois genes; os fragmentos translocados se justapõem e parte de um gene passa a ser controlado pelo promotor do fragmento de outro gene. A proteína híbrida produzida pode promover a amplificação de um oncogene ou abolir a função de um gene supressor de tumor. (ZAGO; FALCÃO; PASQUINE, 2004, p. 377).

Em 1960 Nowell e Hungerford detectaram a anormalidade conhecida como cromossomo Ph em pacientes com LMC, sendo a primeira alteração citogenética associada a uma neoplasia. Posteriormente Rowley descreveu que este cromossomo era produto de uma translocação (RODRIGUEZ et al., 2007).

A translocação do cromossomo 9 conduz à fusão entre uma porção do gene BCR (breakpoint cluster region), localizado no cromossomo 22, e o segmento do gene ABL (Ableson leukemia vírus), no cromossomo 9, formando o gene de fusão BCR/ABL. Este gene quimérico direciona a síntese de uma nova proteína: 210-KD tirosino-fosfoproteína-cinase (p210), que se postula ser a responsável pela LMC (DOBBIN; GADELHA, 2002; FERREIRA et al.).

Em condições normais, o gene BCR codifica uma proteína com função relacionada à regulação do ciclo celular, enquanto o gene ABL forma uma proteína tirosina-quinase. A proteína codificada pelo gene BCR/ABL, apresenta uma atividade tirosina-quinase elevada, responsável pela patogênese da doença. Esta proteína confere a célula leucêmica uma alta resistência à morte celular (BERGANTINE et al, 2005, p. 121)

O ponto de quebra do gene BCR no cromossomo 22 pode variar de paciente para paciente [mas é igual em todas as células de um mesmo paciente]. Essa variação na quebra do gene BCR possibilita a formação de proteínas diferentes pelo gene BCR/ABL: a p210, p230 e p190. A grande maioria de pacientes com LMC cromossomo Ph positivo codificam a proteína p210 – mais de 99% dos pacientes (KURZROCK et al, 2003, p.820; KEATING; KANTARJIAN, 2005). O pequeno número de pacientes que apresentam proteína p190 possuem maior número de monócitos, a os com p230 têm a rara variante neutrofílica. Os que expressam a proteína p210 apresentam o quadro clássico da doença (BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008, p.4).

Não se sabe o que induz esta reorganização molecular. Empregando técnicas moleculares que amplificam a detecção do BCR/ABL, é possível encontrá-lo nas células da medula de 25 a 30% de voluntários saudáveis e em 5% de bebês. Como a LMC clínica se desenvolve apenas entre um a dois de 100.000 indivíduos (isto é, um a dois por 25.000 a 30.000 indivíduos que expressam o BCR/ABL na sua medula), processos imunes regulatórios ou eventos moleculares adicionais podem contribuir para o desenvolvimento da LMC (KEATING; KANTARJIAN, 2005, p. 1332). E segundo Zago; Falcão e Pasquine (2004, p. 48) a radiação ionizante é o único fator de risco conhecido relacionado ao desenvolvimento desta doença.

A fusão entre o gene BCR/ABL e a proteína p210 podem ser encontradas em muitos casos de LMC típica, onde não ocorre anormalidades citogenéticas ou de mudanças, além das típicas  $t(9;22)(q34;q11)$ . Estes pacientes apresentam uma taxa de sobrevida e uma resposta ao tratamento similares às dos pacientes portadores do Ph positivo. Os pacientes com LMC atípica, Ph e BCR/ABL negativos apresentam uma história natural diferente da dos pacientes que são Ph positivos ou Ph negativos e positivos para BCR/ABL. Assim, três grupos de pacientes com LMC podem ser identificados: (1) positivos para Ph e BCR/ABL, (2) Ph negativos mais BCR/ABL positivo e (3) negativos tanto para Ph quanto para BCR/ABL (KEATING; KANTARJIAN, 2005, p. 1332).

A LMC é uma doença que se caracteriza por uma superprodução de células das séries granulocíticas, especialmente neutrófilos e ocasionalmente monócitos, que leva a uma esplenomegalia acentuada e à leucometria muito elevada. É comum encontrarmos basofilia e trombocitose (KEATING; KANTARJIAN, 2005, p. 1331).

Devido ao número crescente de pessoas que por razões as mais variadas fazem hemograma, tornou-se bastante freqüente na última década que o diagnóstico da LMC seja feito em fase assintomática. (ZAGO; FALCÃO; PASQUINE. 2004. p.540). De acordo com Faderl et al (1999, p.164) cerca de 50% dos casos são diagnosticados por exames de rotina. Nestes pacientes a leucometria pode estar relativamente baixa no momento do diagnóstico, os pacientes com maiores leucometrias e baço de maior volume apresentam mais sintomas (KEATING; KANTARJIAN, 2005, p. 1332).

Os sintomas da LMC, são geralmente inespecíficos, e são causados pela anemia, esplenomegalia, ou uma taxa metabólica basal aumentada, mas a maioria dos pacientes é assintomática ou levemente sintomática. Cansaço, perda de peso, mal-estar, saciedade precoce, e uma sensação de plenitude no quadrante superior esquerdo são os principais sintomas da LMC. Cefaléias, dores ósseas, artralguas, dor a partir de infarto esplênico e febre são raras nos estados iniciais da LMC, mas se tornam mais freqüentes quando a doença evolui (ibid).

As manifestações clínicas da LMC dependem da fase e do volume da doença. Ela se inicia por uma fase crônica, de duração mediana de quatro a cinco anos, seguida por uma fase acelerada de duração mais curta e, finalmente, uma fase chamada de crise blástica (ZAGO; FALCÃO; PASQUINE. 2004. p.540). Entretanto, pode ocorrer a evolução da fase crônica direto para a fase blástica (BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008, p.4)

Os critérios que definem as fases da LMC variam na literatura e este assunto permanece controverso. Diversas definições foram descritas nos últimos vinte anos (quadro 1), as mais populares são as do M.D. Anderson Cancer Center (MDACC), a da International Blood and Marrow Transplantation (IBMTR) e a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS). O grupo do MDACC propôs uma nova classificação com o advento dos inibidores da tirosina quinase (quadro 2) (BORTOLHEIRO; CHIATONE, 2008)

	MDACC	IBMTR	OMS
Blastos (%)	≥ 15	≥ 10	10-19
Blastos + Promielócitos (%)	≥ 30	≥ 20	NA
Basófilos (%)	≥ 20	≥ 20	≥ 20
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	< 100.000	Aumento ou diminuição persistente independente do tratamento	<100.000 ou >1.000.000
Leucócitos (/mm <sup>3</sup> )	NA	Difícil controle	NA
Anemia	NA	Não responsiva ao tratamento	NA
Esplenomegalia	NA	Em aumento	NA
Citogenética	Evolução clonal	Evolução clonal	Evolução clonal
Outros	NA	Sarcoma granulocítico, fibrose	Proliferação de megacariócitos, fibrose

Fonte: BORTOLHEIRO; CHIATONE, 2008, p.4.

**Quadro 1-** Comparação das três classificações da LMC em fase acelerada

<i>Fase crônica</i>	
Baixo risco:	<10% de blastos no sangue ou na medula óssea <20% de basófilos no sangue ou na medula óssea Evolução clonal ao diagnóstico
Alto risco:	Plaquetas > 1.000.000 /m <sup>3</sup> antes do tratamento Evolução clonal surgida no decorrer do tratamento
<i>Fase acelerada</i>	
10% a 29% de blastos no sangue ou na medula óssea, Esplenomegalia persistente, Leucócitos > 100.000 /mm <sup>3</sup> ou plaquetas >1.000.000/mm <sup>3</sup> , apesar do tratamento Plaquetas <100.000/mm <sup>3</sup> , sem relação com o tratamento ≥ 20% de basófilos no sangue ou na medula óssea Blastos + Promielócitos ≥30%	
<i>Crise Blástica</i>	
≥30% de blastos no sangue ou na medula óssea Doença extramedular	

Fonte: BORTOLHEIRO; CHIATONE, 2008, P.5.

**Quadro 2** – Critérios para definição de fase da LMC propostos pelo MDACC

A maioria dos casos de LMC são diagnosticados na fase crônica- cerca de 85%(FADERL et al, 1999, p.164). As manifestações clínicas mais comuns da fase crônica são sintomas constitucionais como fadiga, perda de peso, sudorese e febrícula e os achados do exame clínico são palidez, esplenomegalia e manifestações hemorrágicas discretas (ZAGO; FALCÃO; PASQUINE, 2004, p. 48). Esta fase é marcada por hiperplasia medular e capacidade de maturação das células mielóides. Nesta fase, a doença é facilmente controlada pela terapia medicamentosa convencional (CONDUTAS, 2003, p.5) e os sintomas cedem juntamente com a leucometria (KEATING; KANTARJIAN, 2005, p. 1333).

De acordo com (Funke (2005, p.15. apud KANTARJIAN et al., 1988, 1993, 1998) 20 a 25% dos pacientes morrem em fase acelerada e outros 20-25% progridem diretamente da fase crônica para a crise blástica, sem identificação de uma fase acelerada prévia.

A fase crônica tem uma duração mediana de quatro a cinco anos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINE, 2004, p.48). A progressão para a fase acelerada e blástica parece estar associada, principalmente, à instabilidade genômica, o que predispõe ao aparecimento de outras anormalidades moleculares (BERGANTINI et al., 2005, p 121).

A fase acelerada é caracterizada por resistência à terapia medicamentosa, aumento da esplenomegalia, da basofilia e do número de células blásticas, trombocitose ou trombocitopenia, mielofibrose e evolução clonal citogenética. Nesta fase os pacientes podem ainda estar assintomáticos, sendo o diagnóstico desta fase baseado nos achados de hemograma, medula óssea e citogenética. (ZAGO; FALCÃO; PASQUINE, 2004, p.49; FUNKE, 2005, p.18). Sua duração é de cerca de quatro a seis meses (CENTRO COCHRANE DO BRASIL,2005).

A crise blástica é definida pela presença de mais de 30% de blastos na medula óssea ou em sangue periférico. Nesta fase é comum a presença de febre, sudorese noturna, anorexia e dores ósseas. Existe aumento da esplenomegalia e infiltração extramedular pode ocorrer, particularmente nos linfonodos, pele, ossos e sistema nervoso central. A expectativa de vida nesta fase é de três a seis meses após o seu início. (ZAGO; FALCÃO; PASQUINE, 2004, p.49).

Com tratamento, alguns pacientes que se encontram na crise blástica podem reverter o quadro para fase crônica da doença, porém esta nova fase crônica é de curta duração. (ibid).

De acordo com Funke (2005, p. FADERL et al., 1999) a duração da sobrevida dos pacientes com LMC é extremamente variável, mesmo com quimioterapia convencional e não se conhece o motivo para esta heterogeneidade. No passado, a mediana de sobrevida destes pacientes era de três anos. Com o diagnóstico precoce, o tratamento com alfa-interferon ( $\alpha$ -INF) e os melhores resultados com o transplante de medula óssea alogênico este valor dobrou para cinco a sete anos; 50 a 60% dos pacientes estão vivos aos cinco anos e mais que 30% aos 10 anos de diagnóstico.

Os fatores prognósticos que conferem mau prognóstico são: idade maior ou igual a 60 anos; esplenomegalia maior ou igual a 10 cm abaixo do rebordo costal; plaquetometria maior ou igual a  $700.000/\text{mm}^3$ ; blastos maior ou igual a 3% na medula óssea ou no sangue periférico; basófilos maior ou igual a 7% no sangue periférico ou maior ou igual a 3%, na medula óssea (CONDUTAS, 2003).

A sobrevida média na LMC era de cerca três anos em 1970, com o início do uso da hidroxiuréia no tratamento essa sobrevida subiu para quatro a cinco anos e para seis a sete

anos com o interferon-alfa. Antes do tratamento com o mesilato de imatinib estar disponível, o risco anual de óbito era de 5 a 10 % nos primeiros dois anos, e a seguir de 15 % (HEATING; KANTARJIAN, 2005, p. 1336).

Com o transplante de células-tronco alogênico as taxas de cura esperadas são entre 40 a 80% dos pacientes na fase crônica, 15 a 40% na fase acelerada e 5 a 20% na fase blástica da LMC (HEATING; KANTARJIAN, 2005, p. 1336).

O diagnóstico da LMC não é difícil. A presença de uma leucocitose mielóide inexplicável com esplenomegalia deve levar a uma dosagem de fosfatase alcalina nos neutrófilos no sangue periférico (encontrando-se baixo valor na LMC) e o exame da medula óssea com uma análise citogenética. A hiperplasia mielóide da medula e uma hiperplasticidade sugerem ainda mais o diagnóstico (HEATING; KANTARJIAN, 2005, p. 1333).

Para o diagnóstico de leucemia mielóide crônica os exames laboratoriais são hemograma completo, aspiração e biópsia da medula óssea, pesquisa do cromossomo Ph. (REDAELLI et al, 2004).

Para o diagnóstico genético os testes atualmente disponíveis são: citogenética padrão, hibridização in situ por fluorescência (FISH), reação em cadeia da polimerase (PCR) e através de análise por Northern e Southern blot. A análise citogenética é considerada padrão ouro, podendo revelar cromossomo Ph em 90% dos pacientes (REDAELLI et al, 2004).

Quando o cromossomo Ph não é encontrado num paciente com suspeita de LMC, devemos procurar evidências moleculares da presença de um gene híbrido BCR/ABL, porque 25 a 30% dos pacientes Ph-negativos portadores de LMC apresentam reorganização BCR/ABL. Dez a 15% dos pacientes apresentam inicialmente uma alteração cromossômica adicional, tal como a perda do cromossomo Y, trissomia 8, uma perda adicional de material de 22q ou uma translocação atípica. Muitos pacientes com alterações cromossômicas complexas, que podem ou não envolver o cromossomo 9 ou o cromossomo 22 morfologicamente, demonstram evidências do gene híbrido BCR/ABL quando utilizado técnicas moleculares (HEATING; KANTARJIAN, 2005, p. 1333-1334).

Os pacientes Ph negativos e BCR/ABL negativos, que tem apresentação clínica e hematológica consistente de LMC, também são considerados como portadores de LMC, embora o critério diagnóstico seja discutido. Geralmente estes pacientes tem um prognóstico mais reservado, pois seu curso clínico é mais severo (HEATING; KANTARJIAN, 2005, p.1334; SANTOS, 2007).

Surgiram vários marcos terapêuticos ao longo dos anos no tratamento da LMC. Desde o uso da irradiação por volta de 1900, o bussulfan (BU) e a hidroxiuréia (HU) entre os anos de 1950 e 1960, o transplante de células tronco hematopoiéticas e o uso do  $\alpha$ -INF nos anos de 1980, até a terapêutica com infusão de linfócitos do doador na recaída pós-transplante nos anos de 1990. Em meados de 2001, o mesilato de imatinibe, que foi especialmente projetado contra seu alvo, a proteína BCR/ABL, revolucionou o tratamento da LMC, produzindo os melhores efeitos terapêuticos já alcançados, com exceção do transplante de células-tronco alogênico. Visto que o transplante de células-tronco alogênico continua sendo o tratamento comprovadamente capaz de promover a cura da doença, apesar da elevada morbidade e mortalidade. (SANTOS, 2007).

As decisões terapêuticas na LMC se baseiam na idade do paciente e na fase da doença. Inicialmente a maioria dos doadores recebe um tratamento citorredutor com hidroxiuréia para atingir um rápido controle de sua leucometria. Apesar do bussulfam ser o primeiro agente a conseguir um controle hematológico efetivo da LMC, seu uso deve ser desestimulado, exceto como parte de um esquema de preparo para o transplante alogênico de células-tronco, porque o bussulfam isolado está relacionado com uma pior sobrevida. A hidroxiuréia é um excelente agente citolítico, proporcionando resposta hematológica rápida em 50-80% dos pacientes, no entanto as respostas citogenéticas são raras, e a hidroxiuréia não modifica significativamente a história natural da LMC (HEATING; KANTARJIAN, 2005, p.1335)

Na avaliação da resposta terapêutica da quimioterapia para LMC são considerados os seguintes desfechos:

- Remissão hematológica completa é caracterizada por normalização de células brancas ( $< 10.000/ \text{ncgl}$ ) e das plaquetas ( $150.000$  a  $450.000/\text{mcgl}$ ), diferencial normal (sem formas imaturas) e o desaparecimento de todos os sintomas e sinais de leucemia mielóide crônica .

- Remissão citogenética completa é definida como a ausência de metáfases Philadelphia-positivas, e remissão parcial quando as metáfases Philadelphia positivas detectadas entre 1% a 34% (REDAELLI et al, 2004).
- Remissão molecular é o desaparecimento dos transcritos BCR/ABL, sendo estes indetectáveis no exame de PCR (CONDUTAS, 2003).

O  $\alpha$ -IFN é o tratamento convencional disponível para LMC Ph positivo, produzindo resposta citogenética completa que varia entre 30 e 80% (com resposta molecular completa entre 10 e 20%) e remissões estáveis. As respostas hematológicas completas ocorrem entre 40-80% dos casos. As respostas citogenéticas ocorrem entre 15-58% dos pacientes e as respostas citogenéticas completas (Ph indetectável) entre 5-25% dos pacientes. A sobrevida média é de 60 a 90 meses, mas mediana dos respondedores é maior do que 10 anos entre 70-80% dos casos, embora raramente sejam observadas remissões moleculares. O tratamento tem custo elevado, requer injeções diárias e a tolerância é baixa, principalmente em idosos. A prática de tratar os pacientes com a dose máxima tolerada tem sido reavaliada e alguns grupos têm adotado a estratégia de utilizar doses inferiores a 5 milhões/m<sup>2</sup>/dia, permitindo uma melhor relação custo/benefício do tratamento com IFN. Visto que o  $\alpha$ -IFN apresenta um efeito dose-resposta, seus efeitos colaterais aumentam conforme as doses se tornam maiores (TABAK, 2000; HEATING; KANTARJIAN, 2005, p.1335).

Até a introdução do mesilato de imatinib (glivec) o tratamento padrão para a leucemia mielóide crônica era o interferon-alfa. O uso de  $\alpha$ -IFN está associado a redução de risco relativo de morrer de 30% comparado ao uso de quimioterapia entre pacientes com leucemia mielóide crônica Ph positivo. A redução de risco relativo de morte com o uso do  $\alpha$ -IFN comparado a hidroxiuréia é 26% e quando comparado ao bussulfan a redução do risco relativo é de 36%. A redução de risco absoluto após 5 anos de tratamento com  $\alpha$ -IFN comparado a quimioterapia foi de 15%. (CENTRO COCHRANE DO BRASIL,2005)

O mesilato de imatinibe tem revolucionado o tratamento da LMC, com acentuada melhora no prognóstico em todas as três fases – crônica, acelerada e blástica. Muitos pacientes com LMC recebem o mesilato de imatinibe, que produz resposta citogenética completa em mais de 80% dos casos. Entretanto, 10% dos pacientes que inicialmente respondem ao imatinibe desenvolvem, posteriormente, resistência (SANTOS; MORRONE, 2008)

O mesilato de imatinib é uma pequena molécula derivada da 2-fenilaminopirimidina. O imatinib tem atividade seletiva contra pequeno número de proteínas tirosina quinases, incluindo o oncogene BCR/ABL, c-ABL, tirosina quinases c-Kit e receptores dos fatores de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Age como antagonista competitivo por ligar-se com alta afinidade ao sítio de ligação do ATP nos domínios das quinases destes alvos. Essa ação leva ao bloqueio da proliferação celular (KANTARJIAN et al, 2001).

Portanto o imatinibe é um inibidor da proteína tirosinoquinase, que inibe a tirosinoquinase Bcr/Abl. O composto inibe a proliferação e induz apoptose em linhagens de células *BCR-ABL* positivas, bem como em células leucêmicas de LMC, positivas para o cromossomo Philadelphia. Em ensaios de formação de colônia, onde são empregadas amostras de medula óssea e de sangue periférico ex vivo, o imatinibe mostra inibição de colônias *BCR-ABL* positivas de pacientes com LMC. *In vivo*, o imatinibe inibe o crescimento tumoral de células mielóides de murinos transfectadas com BCR-ABL e também de linhagens de células leucêmicas *BCR-ABL* positivas, derivadas de pacientes com LMC em crise blástica (SANTOS; MORRONE, 2008).

O imatinibe é também um inibidor dos receptores tirosinoquinase para fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e do fator de *Stem Cell* (SCF) e inibe os eventos celulares mediados pelo PDGF e SCF. *In vitro*, o imatinibe inibe a proliferação e induz a apoptose em células de tumores estromais gastrointestinais, que apresentam uma mutação que leva à ativação do gene c-Kit, sendo um antagonista competitivo para o sítio de ligação do adenosina trifosfato (ATP), bloqueia desta forma, a capacidade do c-Kit de transferir grupos fosfato do ATP para os resíduos de tirosina das proteínas, interrompendo o sinal de transdução mediado por c-Kit. Na LMC, o processo é semelhante, inibindo competitivamente a ligação do ATP com o domínio tirosinoquinase de ABL, impedindo a sua ação de fosforilação dos substratos, bloqueando, assim, a atividade da BCR/ABL e induzindo a morte da célula leucêmica. Acredita-se que a ligação do imatinibe ao receptor do PDGF ocorra de maneira semelhante (SANTOS; MORRONE, 2008).

Ainda sobre o mesilato de imatinibe podemos dizer que :

a) O mesilato de imatinibe é um medicamento anti-LMC de fácil tomada e de baixa incidência de efeitos colaterais graves.

b) O seu uso é indicado nos casos de fase de transformação de LMC e de doentes de LMC em fase crônica resistentes ou intensamente intolerantes a IFN- $\alpha$ .

c) As respostas são fugazes, com impacto mínimo na sobrevida, quando se considera os resultados do tratamento com imatinibe nos doentes de LMC em fase blástica, razão por que pesquisas devem buscar estabelecer que resultado se obtém com a associação de outros agentes antineoplásicos a este medicamento.

d) A utilização de imatinibe para tratamento de primeira linha da LMC em fase crônica já está estabelecida.

e) Os estudos sobre a resistência ao imatinibe em casos de LMC em fase crônica apontam para a necessidade de se desenvolver experimentos sobre os resultados que podem ser obtidos com a combinação deste medicamento e outros agentes antineoplásicos.

f) O transplante de medula óssea alogênico continua sendo o único tratamento curativo da LMC (DOBBIN; GADELHA, 2002).

O transplante de células-tronco alogênico, que é um tratamento potencialmente curativo em pacientes selecionados, portadores de LMC e tem como objetivo erradicar o clone maligno com altas doses de quimioterápicos com ou sem radioterapia, e restabelecer a hematopoese normal através da infusão de medula óssea ou de células-tronco hematopoéticas normais de doadores sadios, geralmente aparentados e antígeno leucocitário humano (HLA) compatíveis (HEATING; KANTARJIAN, 2005, p.1335; SANTOS, 2007).

O transplante é mais eficaz na fase crônica, quando está associado de 40 a 80% com três a cinco anos de taxas de sobrevida de e 10 anos de taxas de sobrevida de 30 a 60% dos casos. A mortalidade relacionada aos transplantes varia de 5 a 10% dos casos, dependendo da idade do paciente, se o doador é ou não parente, do grau de compatibilidade, da positividade do paciente e do hospedeiro para o citomegalovírus, dos esquemas quimioterápicos preparatórios e pós-transplante e da experiência da instituição. A doença do enxerto versus hospedeiro aguda (GVHD) ocorre entre 10 e 60% dos pacientes e é causa de morte entre 10 a 15% dos casos. A GVHD crônica incide em 75% dos pacientes e está associada com uma mortalidade de 10% (HEATING; KANTARJIAN, 2005, p.1335)

Existem terapêuticas especiais como a dos pacientes portadores de leucocitose grave e manifestações leucostáticas, que podem se beneficiar de uma leucoférese inicial. A trombocitose grave descontrolada com medidas anti-LMC podem responder ao anagrelide,

tiotepa, IFN- $\alpha$  e leucoférese. A LMC durante a gravidez pode ser controlada com plasmaférese no primeiro trimestre e então com hidroxiuréia até ao parto. Há relatos eventuais de que o uso do IFN- $\alpha$  durante a gravidez é seguro. A esplenectomia também é capaz de ser paliativa nos pacientes com LMC em transformação (ibid).

Estudos com o uso do imatinibe estão sendo realizados para definir o impacto deste medicamento como agente antileucêmico, isolado ou associado, em termos da sobrevida dos doentes de LMC com ele tratados, comparativamente aos tratamentos estabelecidos. Atualmente o TMO é considerado o único tratamento curativo da LMC, entretanto há uma enorme expectativa no uso do imatinibe, pois é uma medicação bem tolerada e induz remissão molecular, mas não se sabe ainda durante quanto tempo, por isso a necessidade de estudos sobre a evolução da LMC com o uso deste medicamento (DOBBIN; GADELHA, 2002).

## **4 MATERIAL E MÉTODO**

### **4.1 TIPO DE ESTUDO**

Descritivo e o delineamento a ser adotado é epidemiológico.

### **4.2 LOCAL DA PESQUISA**

Local: Hospital Ophir Loyola (HOL). Trata-se de hospital público, de gestão estadual e que é referência estadual na área de oncologia.

Instituição: Universidade Federal do Pará.

### **4.3. POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA E DE ESTUDO**

Todos os indivíduos diagnosticados com leucemia mielóide crônica no HOL entre janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

### **4.4 TAMANHO AMOSTRAL**

Pela pesquisa no banco de dados do HOL foram relacionados 105 pacientes com diagnóstico de LMC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004. As pesquisadoras tiveram acesso a 78 prontuários. Destes 78 pacientes, 45 preencheram os critérios de inclusão definidos na metodologia, sendo esta a amostra.

### **4.5 PERÍODO DA PESQUISA**

A coleta dos dados foi realizada no período de dezembro de 2007 a setembro de 2008.

#### **4.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Foram definidos os seguintes critérios de inclusão no presente estudo:

- a) Pacientes matriculados no HOL, com o diagnóstico de leucemia mielóide crônica no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.
- b) Diagnóstico através da citogenética com cromossomo philadélfia positivo e/ou BCR/ABL positivo por reação em cadeia de polimerase (PCR).

#### **4.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Foram excluídos os pacientes que não atenderam a todos os critérios de inclusão propostos pela pesquisa.

#### **4.8 VARIÁVEIS ESTUDADAS**

- a) Idade ao diagnóstico
- b) Sexo
- c) Procedência
- d) Presença do cromossomo Philadélfia
- e) Presença do gene BCR/ABL
- f) Número de leucócitos na primeira consulta no HOL
- g) Tempo de evolução da fase crônica (Usado os critérios para definição de fase da LMC propostos pelo MDACC)
- h) Tempo de evolução da fase acelerada (Usado os critérios para definição de fase da LMC propostos pelo MDACC)
- i) Tratamento
- j) Situação atual

#### **4.9 PROCEDIMENTOS**

A identificação dos prontuários dos pacientes com diagnóstico de LMC no período da pesquisa foi feita pelo setor de Recursos Humanos do HOL. Estes prontuários foram solicitados aos funcionários do arquivo do Hospital. A pesquisa nos prontuários foi realizada

na sala de pesquisa do arquivo. As pesquisadoras preencheram o questionário elaborado no ante-projeto de acordo com os dados encontrados nos prontuários.

#### **4.10 ASPECTOS ÉTICOS**

Os dados necessários à pesquisa serão obtidos nos prontuários médicos, não sendo necessário termo de consentimento livre e esclarecido. A identidade de cada paciente ficará reservada e os dados coletados nos prontuários serão usados exclusivamente na publicação neste trabalho.

#### **4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS**

A base de dados foi digitalizada no Excel, a análise estatística foi feita no programa BioEstat 5.0 testes não paramétricos Qui-quadrado de aderência e Paramétricos Teste t de Student para amostras relacionadas com nível de significância de 5% e Epiinfo 2004. Os gráficos e tabelas foram feitos no Word.

## 5 RESULTADOS

Foram relacionados 105 pacientes com diagnóstico de LMC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 pela pesquisa no banco de dados do HOL. As pesquisadoras tiveram acesso a 78 prontuários. Dos 78 prontuários vistos, 45 preencheram todos os critérios de inclusão definidos na metodologia, ou seja, possuíam cromossomo philadélfia positivo e/ou BCR/ABL positivo.

A tabela 1 mostra os dados de todos os 78 prontuários vistos. Esta tabela correlaciona os exames realizados pelos pacientes e seus resultados. Dos 78 iniciais, 54,1% (50/78) tinham resultados de mielograma e PCR anotados no prontuário, sendo que 78% (39/50) possuíam BCR/ABL+. Os que possuíam resultados de mielograma, PCR e citogenética representavam 6,4% (5/78). Os pacientes que possuíam apenas resultado de mielograma compatível, sem terem realizado PCR ou pesquisa do cromossomo Ph representaram 24,3% (19/78). E 3,8% (3/78) não tinham resultados desses exames anotados no prontuário.

**Tabela 1** – Correlação dos exames realizados pelos pacientes com LMC do HOL e seus resultados. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

<i>Resultados</i>	<i>Ph+</i>		<i>Ph-</i>		<i>BCR/ABL+</i>		<i>BCR/ABL-</i>		<i>Mielograma compatível</i>		<b>Total</b>	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Mielograma e PCR	-	-	-	-	39	78%	11	22%	50	100%	50	100%
Mielograma, PCR e citogenética	5	100%	-	-	4	80%	1	20%	5	100%	5	100%
Citogenética	1	100%	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100%
Mielograma	-	-	-	-	-	-	-	-	19	100%	19	100%
Sem informações	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	100%

Fonte: Protocolo de pesquisa

Os pacientes que preencheram todos os critérios de inclusão foram 57,6% (45/78) de todos os prontuários vistos. E estes pacientes foram utilizados para análise dos dados.

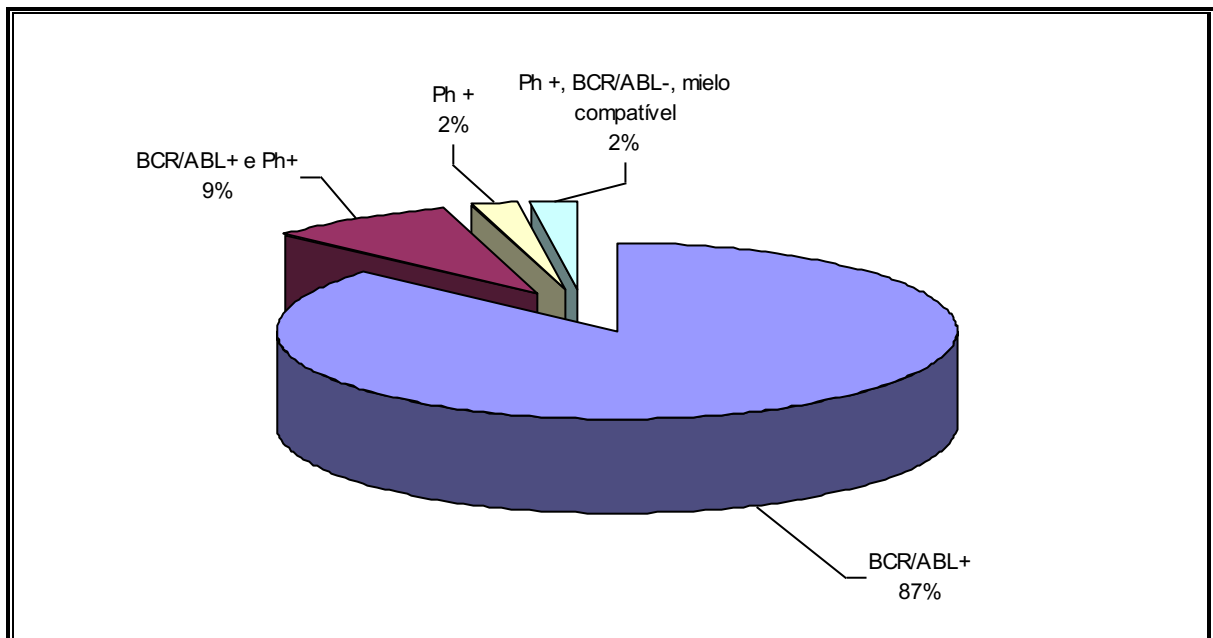
Com relação ao diagnóstico em 87% (39/45) dos casos os pacientes eram BCR/ABL+, 9% (4/45) eram BCR/ABL+ e Ph+, 2% (1/45) eram Ph+ e 2% (1/45) Ph+,

BCR/ABL-. Parece haver significancia estatística  $P(\text{Valor})= 0,0031$  teste qui-quadrado ao nível de significância de 5% (0,05) (tabela 2 e gráfico 1).

**Tabela 2** – Distribuição por tipo de diagnóstico dos pacientes com LMC do HOL. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

Diagnostico	Nº pacientes	%	P (Valor)
BCR/ABL+	39	87	0,0031
BCR/ABL+ e Ph+	4	9	
Ph +	1	2	
Ph +, BCR/ABL-	1	2	
Total	45	100	

Fonte: Protocolo de pesquisa



Fonte: Protocolo de pesquisa

**Gráfico 1** – Distribuição por tipo de diagnóstico dos pacientes com LMC do HOL. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

Quanto a procedência dos pacientes 55,5% (25/45) residiam em Belém , 4,4% (2/45) em castanhal, 4,4% (2/45) em Ananindeua e o restante, 35,2% (16/45), estavam distribuídos em outras 16 cidades, cada com 2,2% (1/45), sendo que 4 cidades são de outros estados (tabela 3).

**Tabela 3** – Distribuição dos pacientes com LMC do HOL quanto a procedência. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

Procedência	Nº pacientes	%
Ananindeua-PA	2	4.4
Baião-PA	1	2.2
Barcarena-PA	1	2.2
Belém-PA	25	55,5
Benevide-PA	1	2.2
Castanhal-PA	2	4.4
Macapá-AP	1	2.2
Marabá-PA	1	2.2
Mojú-PA	1	2.2
Monte Alegre-PA	1	2.2
Novo Repartimento-PA	1	2.2
Paragominas-PA	1	2.2
Porto Alegre-PR	1	2.2
Rondon do Pará-PA	1	2.2
Rondônia	1	2.2
Salinópolis-PA	1	2.2
Santana-AP	1	2.2
Trombetas-PA	1	2.2
Uruará-PA	1	2.2
Total	45	100

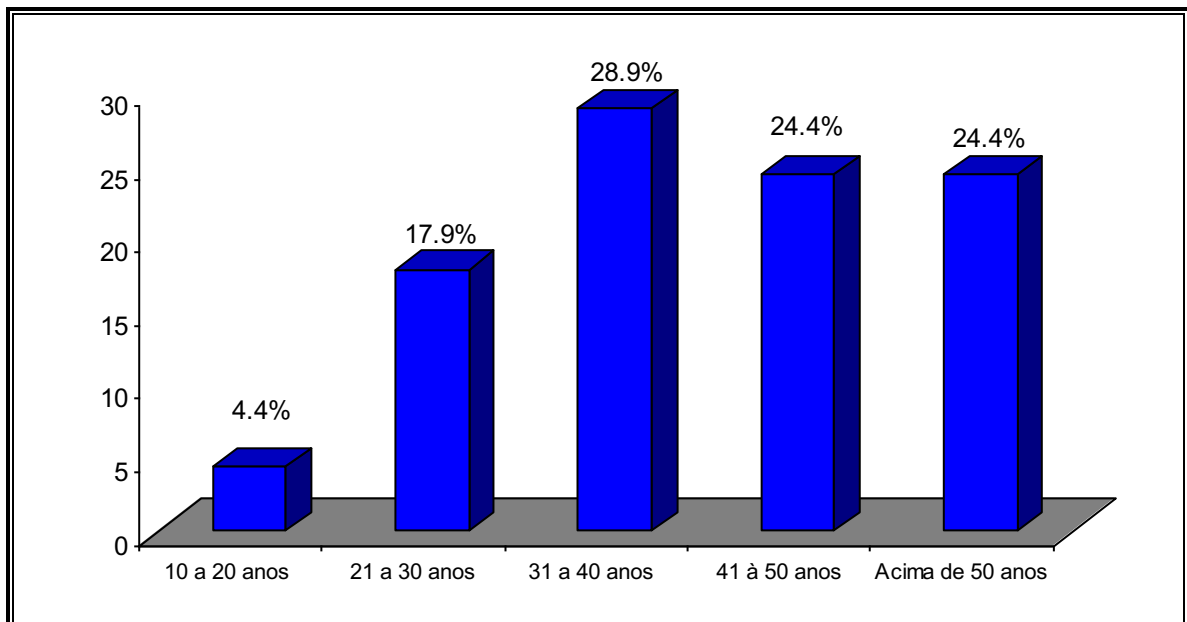
Fonte: Protocolo de pesquisa

Quanto à faixa etária dos pacientes ao diagnóstico 28,9% (13/45) tinham entre 31 e 40 anos, 24,4% (11/45) entre 41 a 50 anos, 24,4% (11/45) possuíam idade acima de 40 anos e 17,9% (8/45) estavam na faixa etária de 21 a 30 anos. Tendo uma média de idade de 42 anos com um desvio padrão de 15,38 anos. Observou-se que não há significância estatística com  $p$  (valor) = 0,0843 pelo teste Qui-quadrado de aderência para uma amostra ao nível de significância de 5% ( 0,05) (tabela 4 e gráfico 2). A mediana da idade ao diagnóstico é de 40 anos, sendo o valor mínimo da idade de 11 anos e o valor máximo de 74 anos.

**Tabela 4** – Distribuição dos pacientes com LMC do HOL pela idade ao diagnóstico. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

Faixa etária	Nº pacientes	%	P (Valor)
10 a 20 anos	2	4,4	0,0843
21 a 30 anos	8	17,9	
31 a 40 anos	13	28,9	
41 à 50 anos	11	24,4	
Acima de 50 anos	11	24,4	
Total	45	100	

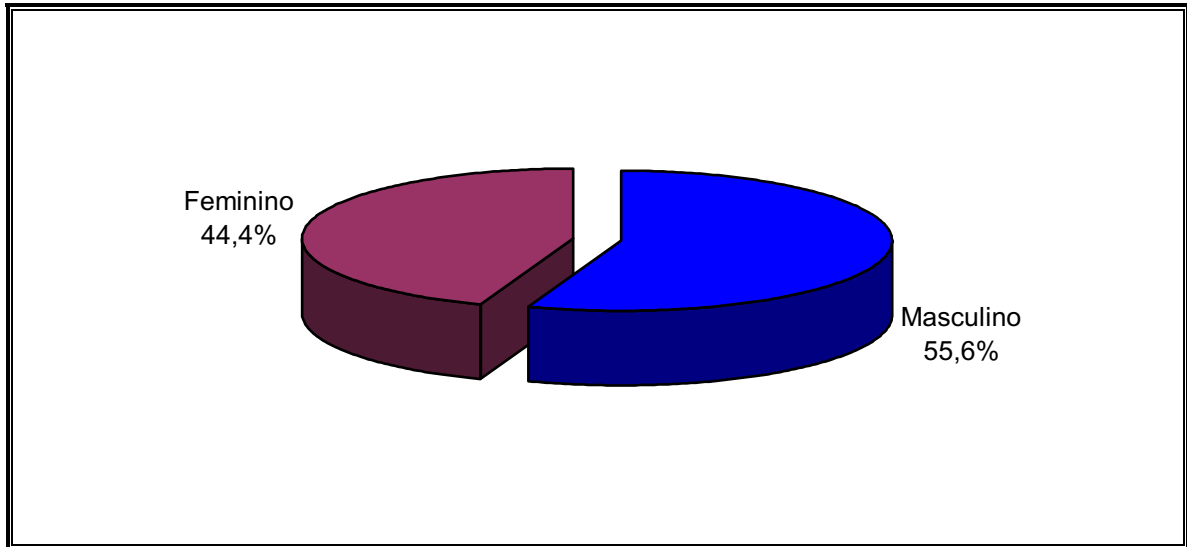
Fonte: Protocolo de pesquisa



Fonte: Protocolo de pesquisa

**Gráfico 2** – Distribuição dos pacientes com LMC do HOL pela idade ao diagnóstico. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

A distribuição pelo sexo apresentou uma pequena predominância do sexo masculino, os homens representaram 55,6% (25/45) e as mulheres 44,4% (20/45) (gráfico 3).



Fonte: Protocolo de pesquisa

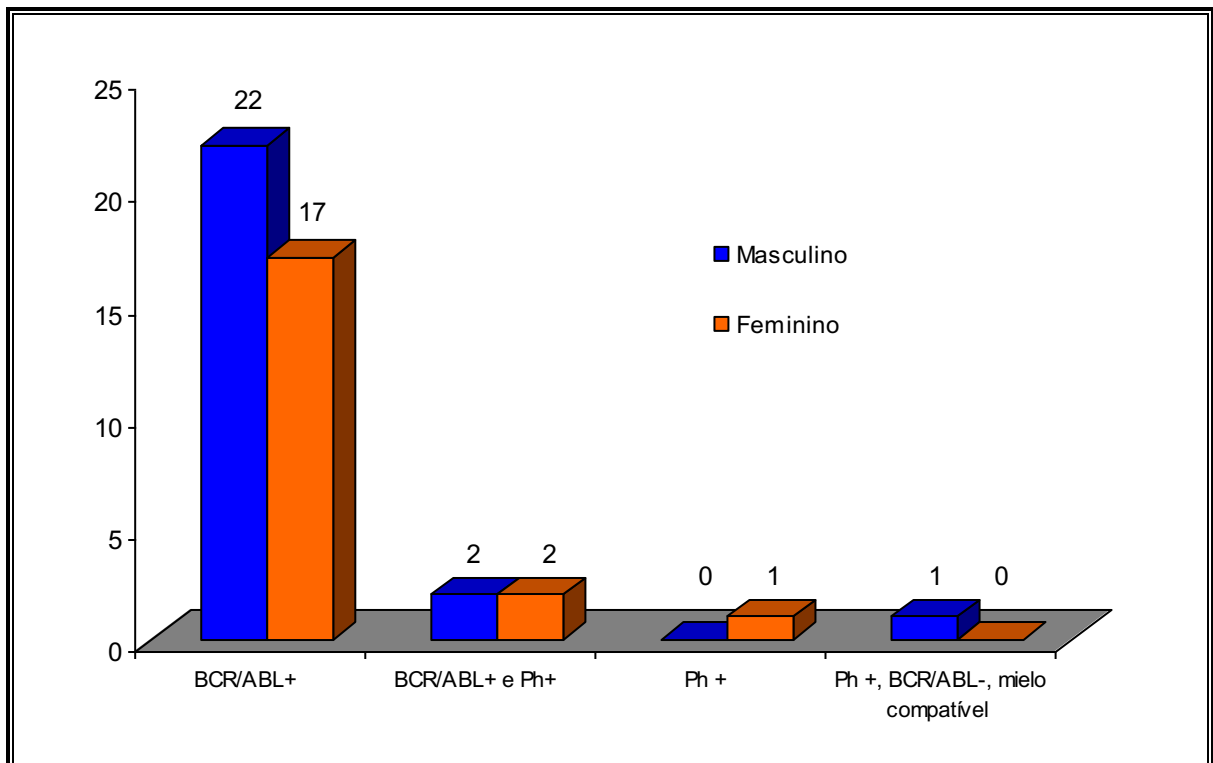
**Gráfico 3** – Distribuição pelo gênero dos pacientes com LMC do HOL. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

Numa subdivisão, a tabela 5 e o gráfico 4 mostram a divisão dos gêneros por tipo de diagnóstico. Para o BCR/ABL+ 43,6% (17/39) foram feminino e 56,4% (22/39) foram homens, não houve significância estatística  $P(\text{valor})=0,5318$  teste qui-quadrado de aderência para uma amostra. Com relação ao BCR/ABL+ e Ph+ 50% (2/4) foram mulheres e 50% (2/4) homens. Nos pacientes Ph+ só foram presentes para o sexo feminino, com 100% (1/1). E nos Ph+, BCR/ABL-, a percentagem foi de 100% (1/1) para o sexo masculino.

**Tabela 5** – Correlação de gênero por tipo de diagnóstico dos pacientes com LMC do HOL. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

LMC	Gênero		Total
	Feminino	Masculino	
BCR/ABL+	17(43.6%)	22(56.4%)	39
BCR/ABL+ e Ph+	2(50%)	2(50%)	4
Ph +	1(100%)	0	1
Ph +, BCR/ABL-	0	1(100%)	1

Fonte: Protocolo de pesquisa



Fonte: Protocolo de pesquisa

**Gráfico 4** – Correlação de gênero por tipo de diagnóstico dos pacientes com LMC do HOL. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

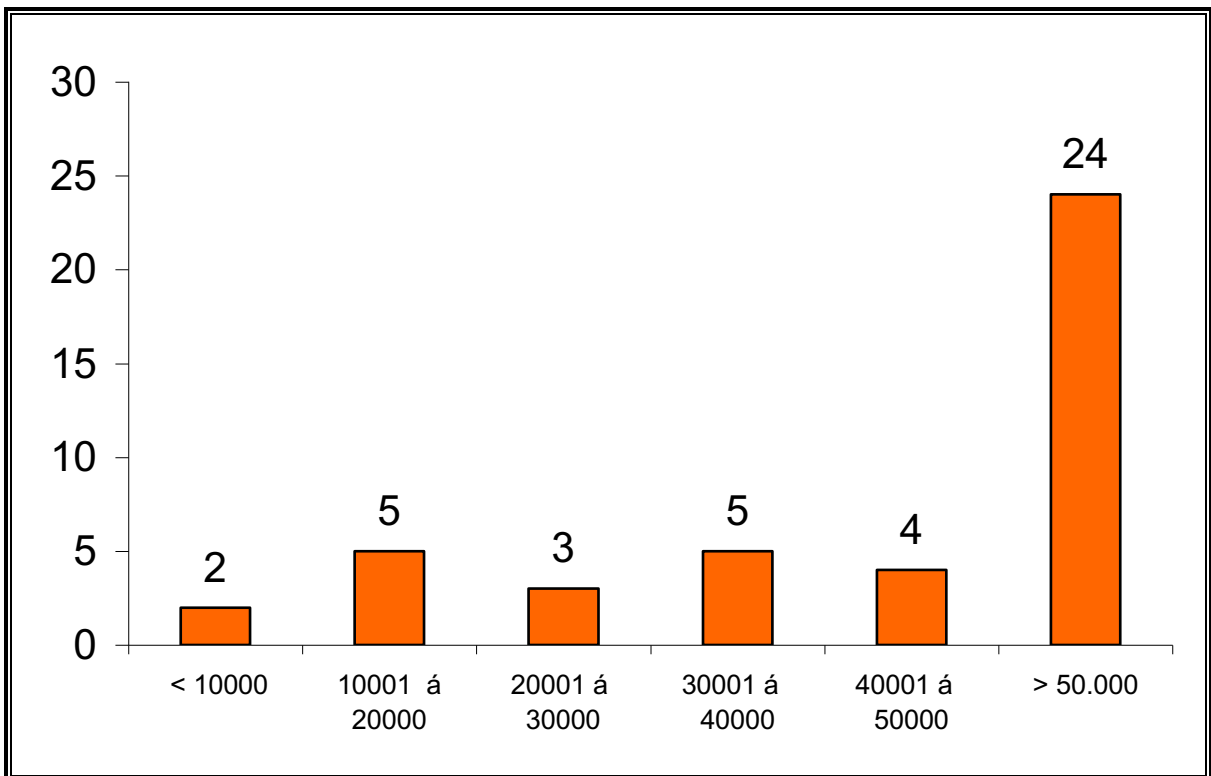
A tabela 6 e o gráfico 5 mostram a distribuição dos pacientes quanto ao valor dos leucócitos na primeira consulta no HOL, 56% (24/43) dos pacientes apresentavam leucócitos

acima de 50.000, 12% (5/43) entre 10.001 a 20.000, outros 12% (5/43) entre 30.001 a 40.000 e 4% (2/43) apresentavam leucócitos abaixo de 10.000, ressaltando-se que 2 pacientes não tinham informação. A média da leucometria foi de 115.926 com um desvio padrão de 115581,6, mediana de 57600. Observou-se uma significância estatística com p (valor) = 0,0052 pelo teste Qui-quadrado de aderência para uma amostra ao nível de significância de 5% (0,05).

**Tabela 6** – Distribuição dos pacientes de LMC do HOL por numero de leucócitos na primeira consulta. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

Faixa de Leucócitos	Nº pacientes	%	P (Valor)
< 10.000	2	4	
10.001 á 20.000	5	12	
20.001 á 30.000	3	7	
30.001 á 40.000	5	12	0,0052
40.001 á 50.000	4	9	
> 50.000	24	56	
Total	43	100	

Fonte: Protocolo de pesquisa



Fonte: Protocolo de pesquisa

**Gráfico 5** - Distribuição dos pacientes de LMC do HOL por número de leucócitos na primeira consulta. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

A análise do tempo de evolução das fases revelou um tempo médio de 23,4 meses da fase crônica para a acelerada e de 28 meses da acelerada para a blástica. Parece não haver significância estatística entre os períodos  $P(\text{valor})=0,6314$  pelo teste T de Student ao nível de significância de 5%(0,05). É importante ressaltar que pacientes da fase crônica para acelerada têm um tempo mínimo de 1 mês e máximo de 75 meses já da acelerada para blástica mínimo de 4 e máximo 72 meses (Tabela 7).

**Tabela 7** – Tempo de evolução das fases da doença nos pacientes com LMC do HOL. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

Fase	Descritiva			P (Valor)
	Média /Desvio padrão	Valor mínimo	Valor Maximo	
Crônica / Acelerada	23,4± 21,56	1 mês	75 meses	17
Acelerada / Blástica	28± 25,47	4 meses	72 meses	20,5

Fonte: Protocolo de pesquisa

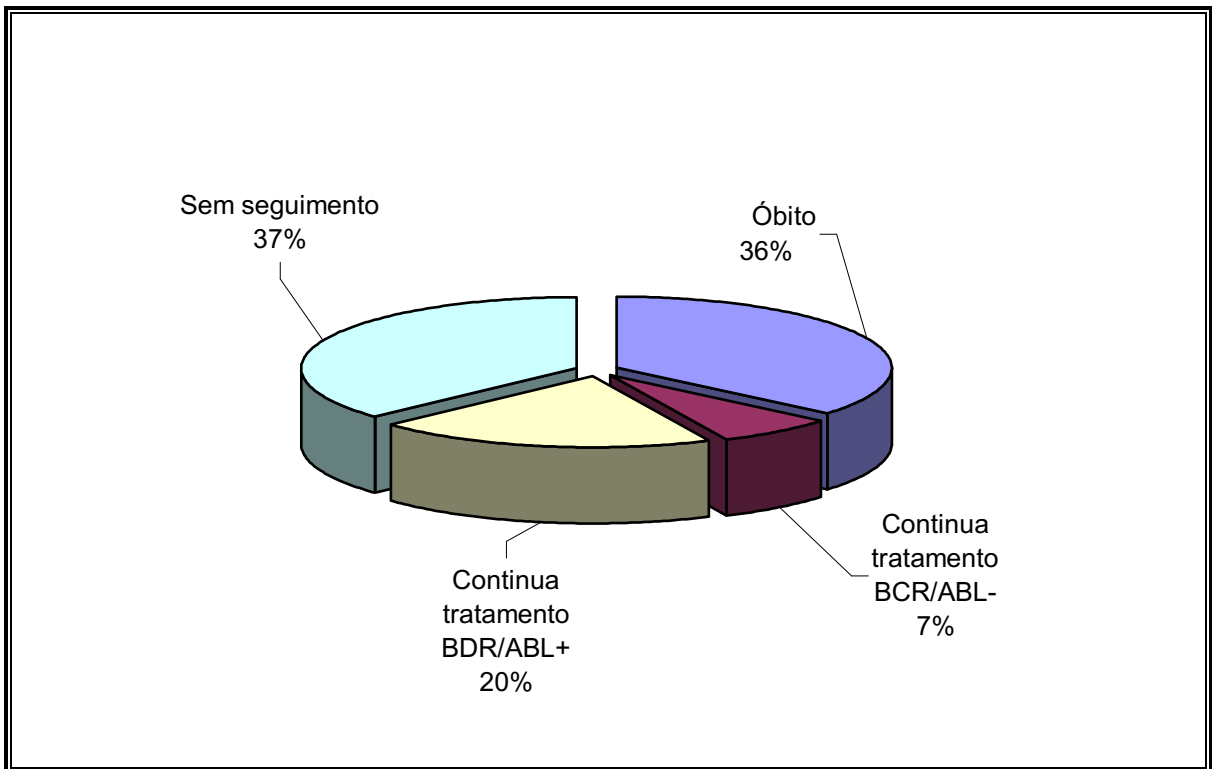
Em relação à situação atual dos pacientes 36% (16/45) evoluíram á óbito , 20% (9/45) continuaram o tratamento BCR/ABL+, 7% (3/45) continuaram tratamento BCR/ABL-, e 37% (17/45) não tinham seguimento do prontuário. Parece haver significância estatística para variável situação atual com P(valor)=0,0096 pelo teste qui-quadrado de aderência ao nível de significância de 5% (0,05) (tabela 8 e gráfico 6).

É pertinente ressaltar que dos pacientes que se encontravam na situação atual de continuação do tratamento com BCR/ABL+, um deles apresentou, durante o tratamento com glivec, negatização do BCR/ABL, apresentando PCR indetectável após o uso dessa medicação por dois anos e cinco meses, no entanto, após seis meses o PCR voltou a positivar.

**Tabela 8** – Distribuição da amostra pela situação atual dos pacientes com LMC do HOL. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

Situação atual	Nº pacientes	%	P (Valor)
Óbito	16	36	0,0096
Continua tratamento BCR/ABL-	3	7	
Continua tratamento BCR/ABL+	9	20	
Sem seguimento	17	37	
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>100</b>	

Fonte: Protocolo de pesquisa



Fonte: Protocolo de pesquisa

**Gráfico 6** – Distribuição da amostra pela situação atual dos pacientes com LMC do HOL. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

No que diz respeito ao tratamento realizado, a análise foi feita de acordo com a situação atual do paciente.

A tabela 9 mostra o tratamento realizado em cada fase pelos pacientes que evoluíram a óbito. Na fase crônica em 40% (6/15) dos casos os pacientes fizeram uso somente de HU, 33% (5/15) dos pacientes usaram HU / Glivec . Na fase acelerada 43% (6/14) usaram Glivec e 36% (5/14) usaram HU. Quanto a fase Blástica 25% (1/4) utilizaram Glivec, 25% (1/4) HU, 25% (1/4) Ara C / Glivec , 25% (1/4) Dauno e Ara C. Na coluna da fase acelerada nota-se que um paciente realizou TMO.

**Tabela 9** – Correlação do tratamento realizado em cada fase da LMC nos pacientes que evoluíram a óbito. Janeiro de 2000 a dezembro/2004.

Tipos	Óbito		
	Fase Crônica	Fase Acelerada	Fase Blástica
<b>Glivec</b>	-	6(43%)	1(25%)
<b>HU</b>	6(40%)	5(36%)	1(25%)
<b>HU /Glivec*</b>	5(33%)	1(7%)	-
<b>HU / Interferon alfa*</b>	1(7%)	-	-
<b>HU / Interferon alfa / Ara C/ Glivec*</b>	2(14%)	-	-
<b>HU / Interferon alfa / Ara C/ TMO*</b>	-	-	-
<b>HU / Interferon alfa / Glivec*</b>	1(7%)	1(7%)	-
<b>HU / TMO*</b>	-	1(7%)	-
<b>Ara C / Glivec*</b>	-	-	1(25%)
<b>Dauno e Ara C*</b>	-	-	1(25%)

Fonte: Protocolo de pesquisa

\* = e/ou

Para os que continuaram o tratamento BCR/ABL+, na fase crônica 33% (3/9) receberam HU, 33% (3/9) HU / Glivec. Na fase acelerada, 50% (2/4) usaram Glivec. E na fase blástica 50% (1/2) utilizaram HU e 50% (1/2) Glivec (tabela 10).

**Tabela 10** – Correlação do tratamento realizado em cada fase da LMC nos paciente que continuram o tratamento com BCR/ABL positivo. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

Tipos	Continua tratamento BDR/ABL+		
	Fase Crônica	Fase Acelerada	Fase Blástica
<b>Glivec</b>	-	2(50%)	1(50%)
<b>HU</b>	3(33%)	-	1(50%)
<b>HU /Glivec*</b>	3(33%)	1(25%)	-
<b>HU / Interferon alfa*</b>	1(11%)	-	-
<b>HU / Interferon alfa / Ara C/ Glivec*</b>	-	1(25%)	-
<b>HU / Interferon alfa / Ara C/ TMO*</b>	-	-	-
<b>HU / Interferon alfa / Glivec*</b>	2(22%)	-	-
<b>HU / TMO*</b>	-	-	-
<b>Ara C / Glivec*</b>	-	-	-
<b>Dauno e Ara C*</b>	-	-	-

Fonte: Protocolo de pesquisa

\* = e/ou

Para os que continuram o tratamento BCR/ABL -, na fase crônica 33% (1/3) utilizaram somente o givec.. Na fase acelerada 100% (1/1) usou HU.

**Tabela 11** – Correlação do tratamento realizado em cada fase da LMC nos paciente que continuaram o tratamento com BCR/ABL negativo. Janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

Tipos	Continua tratamento BCR/ABL-		
	Fase Crônica	Fase Acelerada	Fase Blástica
<b>Glivec</b>	1(33%)	-	-
<b>HU</b>	-	1(100%)	-
<b>HU /Glivec*</b>	-	-	-
<b>HU / Interferon alfa*</b>	-	-	-
<b>HU / Interferon alfa / Ara C/ Glivec*</b>	-	-	-
<b>HU / Interferon alfa / Ara C/ TMO*</b>	1(33%)	-	-
<b>HU / Interferon alfa / Glivec</b>	1(33%)	-	-
<b>HU / TMO*</b>	-	-	-
<b>Ara C / Glivec*</b>	-	-	-
<b>Dauno e Ara C*</b>	-	-	-

Fonte: Protocolo de pesquisa

\* = e/ou

## 6 DISCUSSÃO

O presente trabalho se constitui de um estudo descritivo, fazendo uma avaliação da situação dos pacientes com diagnóstico de LMC no Estado do Pará. Sendo o HOL o hospital de referência em oncologia do Pará, muitos dos pacientes com suspeita ou diagnóstico firmado de LMC são encaminhados para esta instituição.

A obtenção dos dados no presente estudo foi prejudicada por dois motivos: pela falta de informações contida nos prontuários e pela falta de seguimento no tratamento de muitos pacientes.

Entre o período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004, 105 pacientes foram registrados no HOL com diagnóstico de LMC. Desse total foram vistos 78 prontuários pelas pesquisadoras. No entanto, para análise dos dados foram incluídos 45 pacientes, pois estes preenchiam todos os critérios de inclusão definidos na metodologia, ou seja, eram pacientes matriculados no HOL, com o diagnóstico de LMC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 e possuíam diagnóstico através da citogenética com cromossomo philadelphia positivo e/ou BCR/ABL positivo por PCR. Muitos pacientes possuíam apenas resultado de mielograma compatível com LMC, não podendo ser incluídos na análise.

Dos pacientes da análise final, a maioria havia realizado apenas o exame de PCR, sendo que, os que realizaram a pesquisa do Cromossomo Philadélfia, que foram 5, todos demonstraram o cromossomo Ph positivo. A distribuição dos pacientes por tipo de diagnóstico foi a seguinte: 87% (39/45) eram BCR/ABL positivos, 9% (4/45) BCR/ABL positivo e Ph positivos, 2% (1/45) Ph positivo e 2% (1/45) Ph positivo, BCR/ABL negativo.

De acordo com Keating e Kantarjian, (2005, p. 1332), três grupos de pacientes com LMC podem ser identificados: (1) positivos para Ph e BCR/ABL, (2) Ph negativos mais BCR/ABL positivo e (3) negativos tanto para Ph quanto para BCR/ABL. Neste estudo foi identificado um paciente cromossomo Ph positivo e BCR/ABL negativo, no entanto este paciente não recebeu o diagnóstico de LMC no HOL. É um paciente que realizava acompanhamento particular e foi encaminhado ao HOL para receber medicação e na sua primeira consulta constava que o paciente já estava em tratamento, no entanto não tinha

especificado no prontuário qual tratamento o paciente já havia realizado. Levantando a hipótese de que esse caso seja um exemplo de remissão molecular

Quanto a procedência 55,5% dos pacientes residiam em Belém, dado esperado, já que o HOL, local da pesquisa, situa-se em Belém e esta é a cidade mais populosa do estado, 11% (5/45) eram pacientes que residiam na região metropolitana de Belém e 8,8% (4/45) residiam em outros estados. O restante da amostra 24,2% está distribuída pelo interior do Pará.

A literatura relata que a LMC pode ocorrer em qualquer idade, mas acontece mais freqüentemente entre as idades de 40 e 60 anos (HOFFBRAND; PETTIT; MOSS, 2004). Entretanto no presente estudo o grupo etário com maior porcentagem foi de 31 a 40 anos, com 28,9%(13/45).

A média da idade do paciente ao diagnóstico possui algumas variações dependendo do autor, segundo Faderl et al (1999), a idade média ao diagnóstico é de 45 a 50 anos, e segundo Sawyers (1999), esta idade é de 53 anos. No presente trabalho a média de idade ao diagnóstico encontrada foi de 42 anos, inferior a encontrada na literatura.

Ainda em relação à idade de aparecimento da LMC, casuísticas nacionais mostram que a mediana de idade é, no mínimo, dez anos mais baixa que a encontrada na literatura internacional, casuísticas dos anos 2005 e 2006, mostram mediana de idade ao diagnóstico de 40 e 46 anos (BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008). E estudo desenvolvido por Funke (2005), em Curitiba com 98 pacientes com diagnóstico de LMC, mostrou mediana de idade de 44 anos. O que está de acordo com o encontrado no presente trabalho, no qual a mediana de idade ao diagnóstico foi de 40 anos.

Quanto ao acometimento por sexo, o estudo mostrou-se em consonância com a literatura estudada, foi observada uma pequena prevalência do sexo masculino 55,6% (25/45), apresentando uma relação masculino para feminino de 1,25:1, semelhante ao que diz Hoffbrand, Pettit e Moss (2004), que a LMC apresenta relação masculino: feminino de 1,4:1.

O tempo de duração das fases da LMC foi outro dado estudado. E de acordo com Zago, Falcão e Pasquine (2004), a fase crônica tem uma duração mediana de quatro a cinco anos, porém a mediana da duração da fase crônica no presente estudo foi de 17 meses, muito

abaixo da literatura. Pode-se levantar a hipótese de que esta mediana abaixo da encontrada na literatura se deva a demora no diagnóstico da doença.

E quanto ao tempo de duração da fase acelerada a mediana encontrada foi de 20,5 meses, dado que também vai de encontro aos dados da literatura, pois segundo o Centro Cochrane do Brasil (2005), a duração da fase acelerada é de cerca de quatro a seis meses.

A hipótese do diagnóstico tardio pode ser reforçada pela leucometria elevada encontrada na primeira consulta dos pacientes, 56% (24/43) apresentavam leucometria maior que 50.000 leucócitos. A leucometria apresenta uma boa correlação com a massa do tumor, ou seja, pacientes com leucometrias muito elevadas possuem um tempo maior de doença (HEATING; KANTARJIAN, 2005),

Quanto à situação atual dos pacientes 37% (17/45) eram sem seguimento, ou seja, os prontuários terminavam sem qualquer informação de transferência ou óbito. Por se tratar de uma doença que nas fases iniciais promova poucas manifestações clínicas, pode-se aventar a hipótese de que os pacientes imaginem que não é necessário um tratamento e por isso uma percentagem alta de falta de seguimento.

Em relação ao tratamento realizado pelos pacientes, cabe ressaltar um ponto importante, muitos pacientes realizavam o tratamento de maneira irregular, tanto pela incompreensão da necessidade do tratamento, mesmo quando assintomáticos, quanto pela falta da medicação na instituição. Em muitas consultas foi relatada a falta do glivec no hospital.

O óbito representou 36% (16/45) da amostra, demonstrando alta mortalidade. E apenas três pacientes apresentaram remissão molecular, representados pelo grupo que continua o tratamento com BCR/ABL negativo.

Em relação ao TMO, que é considerado o único tratamento curativo, apenas 7% (3/45) realizaram este procedimento. Segundo Pallotta et al, (2006), 15%-30% dos pacientes com LMC serão candidatos ao TMO, tendo como principais limitantes a idade e a indisponibilidade de doador compatível.

A predominância da LMC em pacientes mais jovens encontrada neste estudo poderia pressupor uma maior chance dos pacientes a realizar o TMO, já que quanto mais jovem o paciente melhor o prognóstico do transplante e menor a taxa de mortalidade do procedimento. No entanto, a ausência na cidade ou na região de um centro que realize esse procedimento dificulta a sua realização.

## 7 CONCLUSÃO

De acordo com os objetivos propostos e os resultados encontrados, o presente estudo permitiu as seguintes conclusões:

7.1 A proporção dos pacientes incluídos na análise, que preenchiam todos os critérios de inclusão, foi de 57,6%. Sendo que um dos motivos principais da exclusão foi falta de exames, pois 24,3% possuíam apenas resultados de mielograma.

7.2 A idade ao diagnóstico prevaleceu no grupo etário entre 31 e 40 anos (28,9%). A mediana encontrada foi de 40 anos e a média de 42 anos.

7.3 Houve predomínio do sexo masculino, representado por 55,6%.

7.4 A mediana do tempo de duração da fase crônica foi de 17 meses.

7.5 A mediana do tempo de duração de fase acelerada foi de 20,5 meses.

7.7 Os pacientes que tiveram remissão molecular representam 7% da amostra.

7.8 A taxa de mortalidade foi de 36%.

7.9 O TMO foi realizado em 7% dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

BERGANTINI, A.P.F. et al. Leucemia Mielóide Crônica e o sistema Fas-FasL. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.27, n.2, p. 120-125, junho 2005.

BLOT, W.J. Epidemiologia do câncer. In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Tratado de Medicina Interna**. 22.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 1291-1296.

BORTOLHEIRO, T.C.; CHIATTONE, C.S. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.30, supl.1, p.3-7, março 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de informação sobre mortalidade – SIM. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em: 18 fev. 2009.

CENTRO COCHRANE DO BRASIL, Leucemia Mielóide Crônica, 2005, São Paulo, 2005. Disponível em: <http://www.portal.saude.gov.br>. Acesso em: 06 mar. 2009.

CONDUTAS do INCA-Leucemia Mielóide Crônica. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.49, n.1, p.5-8, março de 2003.

DISTRIBUIÇÃO proporcional do total de mortes por câncer, segundo localização primária do tumor, em homens, Brasil, para período 2001-2005. Disponível em: <http://www.mortalidade.inca.gov.br>. Acesso em: 24 fev. 2009.

DISTRIBUIÇÃO proporcional do total de mortes por câncer, segundo localização primária do tumor, em mulheres, Brasil, para período 2001-2005. Disponível em: <http://www.mortalidade.inca.gov.br>. Acesso em: 24 fev. 2009.

DOBBIN, J.A.; GADELHA, M.I.P. Mesilato de Imatinibe para Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.48, n.3, p.429-438, agosto 2002.

FADERL, S. et al. The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. **The New England Journal of medicine**, v.341, n.3, p. 164-172, julho 1999. Disponível em: <http://www.nej.org>. Acesso em: 18 fev. 2009.

FERREIRA, E. et al. Leucemia Mielóide Crônica e imatinib: 48 meses de evolução. Disponível em: <http://www.saudebrasilnet.com.br>. Acesso em: 23 jan. 2009.

FUNKE, V.A.M. **Terapia alvo com mesilato de imatinibe: um estudo de 98 pacientes com leucemia mielóide crônica**. Curitiba, 2005, 122f. Dissertação (Mestrado em Medicina)-Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2005.

HOFFBRAND, A.V.; PETTIT, J.E.; MOSS, P.A.H. **Fundamentos em hematologia**. 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 188-194.

KEATING, M.J.; KANTARJIAN, H. Leucemias crônicas. In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Tratado de Medicina Interna**. 22.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 1331-1343.

KURZROCK, R. et al. Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias: From Basic Mechanisms to molecular Therapeutics. **Annals of Internal Medicine**, v.138, n.10, p.819-828, maio 2003. Disponível em: <http://www.annals.org>. Acesso em: 23 jan. 2009.

LEAL, C.H.S.; WÜNSCH FILHO, V. Mortalidade por leucemias relacionada à industrialização. **Revista Saúde Pública**, v.36, n.4, p. 400-408, março 2002.

LIU, E.T. Oncogenes e genes supressores: controle genético do câncer. In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Tratado de Medicina Interna**. 22.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 1282-1290.

PALLOTTA, R. et al. Tratamento da recidiva da leucemia mielóide crônica após transplante de medula óssea alogênico utilizando mesilato de imatinibe: Relato de três casos, **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 28, n. 2, p. 157-160, 2006.

REDAELLI, A. et al. Clinical and epidemiologic burden of chronic myelogenous leukemia, **Expert Rev. Anticancer Ther.** v.4, n.1, p. 85-96, 2004. Disponível em: <http://www.future-drugs.com>. Acesso em: 06 mar. 2009.

RODRÍGUEZ, M. et al. Leucemia mieloide crônica em crise blástica bases moleculares y diagnóstico. **Ver. Venez. Oncol.**, v.19, n.4, p.287-296, jan. 2007.

SANTOS, C.C., **Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica com mesilato de imatinibe no Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, 2007, 140f. Dissertação (Mestrado em Medicina)- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

SANTOS, L.R.; MORRONE, F.B. **Resultados do mesilato de imatinibe no tratamento da leucemia mielóide crônica: uma revisão bibliográfica**, 2008. Disponível em: <http://revistaseletronicas.pucrs.br>. Acesso em: 06 mar 2009.

SAWYERS, C.L. Chronic Myeloid Leukemia. **The New England Journal of medicine**, v.340, n.17, p. 1330-1340, abril 1999. Disponível em: <http://www.nej.org>. Acesso em: 19 fev. 2009.

TABAK, D.G., Transplante de medula óssea na Leucemia Mielóide Crônica. **Medicina, Ribeirão Preto**, p.232-240, v.33, n.3, jul./set. 2000. Disponível em: <http://www.fmrp.usp.br/revista>. Acesso em: 06 mar. 2009.

ZAGO, M.A.; FALÇÃO, R.P.; PASQUINE, R. **Hematologia Fundamentos e Prática**. São Paulo: Atheneu, 2004. p.368-550.

## APÊNDICE A

### PROTOCOLO DE PESQUISA

- 1- Sexo:
- 2- Idade do paciente:
- 3- Procedência do paciente:
- 4- Idade do paciente ao diagnóstico:
- 5- Diagnóstico: cromos. Ph1 ( ) BCR/ABL ( )
- 6- Número de leucócitos no diagnóstico:
- 7- Tempo de evolução da fase crônica:
- 8- Tempo de evolução da fase crônica para fase acelerada:
- 9- Tempo de evolução da fase acelerada para fase blástica:
- 10- Terapêutica adotada:
- 11- Realizou transplante de medula óssea. Há quanto tempo:
- 12- Situação atual do paciente: