



CURSO DE BIOMEDICINA

MARIANA ZAVITOSKI PINHEIRO

**O PERFIL HEMATOLÓGICO NAS DIFERENTES FASES DA
LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC)**

Sinop/MT

2025

CURSO DE BIOMEDICINA

MARIANA ZAVITOSKI PINHEIRO

**O PERFIL HEMATOLÓGICO NAS DIFERENTES FASES DA
LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora de Departamento de Biomedicina, do Centro Universitário Fasipe – UNIFASIPE, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof. Esp. Danielly Kawane Soffientini Martins

Sinop/MT

2025

MARIANA ZAVITOSKI PINHEIRO

**O PERFIL HEMATOLÓGICO NAS DIFERENTES FASES DA
LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado á Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina – do Centro Universitário de Sinop – UNIFASIPE como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em:

Professor(a) Orientador(a):

Prof. Esp. Danielly Kawane Soffientini Martins

Departamento de Biomedicina – UNIFASIPE

Professor(a) Avaliador(a):

Departamento de Biomedicina – UNIFASIPE

Professor(a) Avaliador(a):

Departamento de Biomedicina – UNIFASIPE

Professor(a) Avaliador(a):

Departamento de Biomedicina – UNIFASIPE

Coordenador do Curso de Biomedicina

Sinop/MT

2025

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todas as pessoas que, de alguma forma, cruzaram meu caminho durante esta jornada. Cada palavra de encorajamento, cada gesto de apoio, cada troca de conhecimento – por menor que tenha parecido – teve um papel fundamental na construção deste percurso. Foram as presenças atentas, os olhares compreensivos e os silêncios compartilhados que me deram força nos momentos mais desafiadores. Sem essas contribuições sutis, mas valiosas, este caminho teria sido muito mais difícil.

A todos que contribuíram, direta ou indiretamente, minha mais sincera gratidão. Este resultado carrega um pouco de cada um de vocês.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a minha mãe por ter me incentivado a começar a faculdade de biomedicina e acreditado no meu potencial, porque jamais imaginei estar escrevendo os agradecimentos do tcc da minha primeira graduação. Muito obrigada!

Agradeço a minha orientadora por ter deixado um pouquinho da sua paixão pela hematologia em mim, por ter me acompanhado nesse processo e por me dar todo suporte e confiança que precisava. Muito obrigada!

Agradeço a todos os professores e amigos que passaram por meu caminho nesses 4 anos de graduação, desejo que tenham um futuro brilhante!

Ao meu namorado, Vinícius, pela companhia e suporte que me deu durante a escrita e por me incentivar a continuar (e me lembrar de dar uma pausa de vez em quando). Muito obrigada!

Aos meus familiares e amigos mais próximos por entenderem a minha ausência durante essa fase, e por vibrarem comigo a finalização dessa etapa. Muito obrigada!

A minha psicóloga, que me confortou e me mostrou que o caminho seria bem mais fácil quando acreditamos que podemos fazer isso. Muito Obrigada!

E a Deus, que me permitiu viver tudo isso e por me mostrar que sou capaz de muito mais!

EPÍGRAFE

Deus nunca disse que a jornada seria fácil, mas
Ele disse que a chegada valeria a pena.

Max Lucado.

PINHEIRO, Mariana Zavitoski. O perfil hematológico nas diferentes fases da leucemia mieloide crônica (LMC). 2025. 48 páginas.

Trabalho de Conclusão de Curso – Centro Universitário Fasipe - UNIFASIPE

RESUMO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia caracterizada pela superprodução de células leucêmicas da linhagem mieloide, apresentando fases de evolução com diferentes quadros hematológicos. Desenvolvida através de uma mutação cromossômica caracterizada como BCR-ABL e o surgimento do cromossomo Filadélfia, causando uma desordem na produção e maturação das células na medula óssea. A mutação que causa essa leucemia a subdivide em três fases, denominadas fase crônica, fase acelerada e a crise blástica, onde a remissão e o prognóstico do paciente são os piores. O diagnóstico e acompanhamento da patologia requer diversas técnicas realizadas a partir da suspeita identificada através do hemograma, no qual as alterações da linhagem eritrocitária, leucocitária e plaquetária variam conforme a fase do paciente. Exames como Mielograma, Cariótipo, PCR e FISH são de suma importância para um diagnóstico fidedigno e terapêutica adequada em casos de LMC, além da identificação e o entendimento dos profissionais nas diversas fases que a neoplasia apresenta. O hemograma se torna um meio crucial perante essa patologia, desde o início na suspeita, e durante todo o acompanhamento no tratamento do paciente, servindo como um rastreio da patologia verificando se há evolução para as outras fases ou uma boa resposta com a terapêutica utilizada. O estudo utilizou-se de uma pesquisa exploratória qualitativa, com levantamento bibliográfico em plataformas como Scielo, PubMed, Google acadêmico e Academia de ciência e tecnologia, com recorte temporal de 10 anos (2015 a 2025).

PALAVRAS-CHAVE: BCR-ABL; Cromossomo; Hemograma; Leucemia Mieloide Crônica; Mutação.

Mariana Zavitoski Pinheiro (PINHEIRO, Mariana Zavitoski). O perfil hematológico nas diferentes fases da leucemia mieloide crônica (LMC). 2025. 48 páginas.

Trabalho de Conclusão de Curso – Centro Universitário Fasipe - UNIFASIPE

ABSTRACT

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a neoplasm characterized by the overproduction of leukemic cells of the myeloid lineage, presenting phases of evolution with different hematological conditions. Developed through a chromosomal mutation characterized as BCR-ABL and the emergence of the Philadelphia chromosome, causing a disorder in the production and maturation of cells in the bone marrow. The mutation that causes this leukemia subdivides it into three phases, called the chronic phase, accelerated phase and blast crisis where the patient's remission and prognosis are the worst. The diagnosis and follow-up of the pathology requires several techniques performed based on the suspicion identified through the blood count, in which the alterations of the erythrocyte, leukocyte and platelet lineage vary according to the patient's phase. Exams such as Myelogram, Karyotype, PCR and FISH are of paramount importance for a reliable diagnosis and appropriate therapy in cases of CML, in addition to the identification and understanding of professionals in the various phases that the neoplasm presents. The blood count becomes a crucial means in the face of this pathology, from the beginning of the suspicion, and throughout the follow-up in the patient's treatment, with a screening of the pathology if there is evolution to the other phases or a good response with the therapy used. The study used a qualitative exploratory research method, with a literature review on platforms such as Scielo, PubMed, Google Scholar, and Academia of Science and Technology, covering a time frame of 10 years (2015 to 2025).

KEYWORDS: BCR-ABL; Chromosome; Cbc; Chronic Myeloid Leukemia; Mutation..

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Região de quebra, translocação e formação do gene BCR-ABL.....	17
Figura 2- Estimativa de casos na região do Mato Grosso	20
Figura 3-Linhagem de maturação das células brancas.....	26
Figura 4- Esmregaço de sangue periférico de pacientes com LMC.....	27
Figura 5- Lâmina de medula óssea normal.....	29
Figura 6- Lâmina de medula óssea de paciente com LMC.....	29
Figura 7- Cariótipo normal, paciente masculino.....	31
Figura 8- Cariótipo apresentando translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22.....	31
Figura 9- Técnica de FISH em amostra negativa (A); e amostra positiva (B).....	33

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Valores de referência do Eritrograma.....	24
Quadro 2 Valores de referência do Leucograma.....	25
Quadro 3 Valores de referência do Plaquetograma.....	25
Quadro 4 Alterações encontradas na fase crônica.....	34
Quadro 5 Alterações na fase acelerada.....	35
Quadro 6 Alterações características da crise blástica.....	36

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1 Problematização.....	13
1.2 Justificativa.....	14
1.3 Objetivos.....	14
1.3.1 Objetivo Geral.....	14
1.3.2 Objetivos Específicos.....	15
1.4 Procedimento Metodológico.....	15
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1 Leucemia Mieloide Crônica (LMC).....	16
2.1.1 Cromossomo Philadélfia (Ph).....	17
2.1.2 Fisiopatologia da LMC.....	18
2.1.3 Incidência de leucemias no Brasil e no mundo.....	18
2.2 Fases da LMC.....	21
2.2.1 Fase Crônica.....	21
2.2.2 Fase Acelerada.....	22
2.2.3 Crise Blástica.....	22
2.3 Principais exames hematológicos na LMC.....	22
2.3.1 Hemograma.....	23
2.3.2 Mielograma.....	28
2.3.3 Cariótipo de Medula Óssea.....	30
2.3.4 Reação em cadeia de polimerase (PCR).....	32
2.3.5 Hibridização in situ fluorescente (FISH).....	33
2.4 Principais alterações hematológicas nas diferentes fases da LMC.....	34
2.5 Leucemia mieloide crônica associada a síndromes genéticas ou anormalidades cromossômicas adicionais.....	36
2.6 A contribuição do Biomédico no perfil hematológico da LMC.....	38
3.0 Considerações Finais.....	40
REFERÊNCIAS.....

1. INTRODUÇÃO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença neoplásica que se caracteriza pela produção excessiva de células da linhagem mieloide, sendo responsável por cerca de 15% a 20% dos casos de leucemias em adultos, e em sua maioria com predominância em homens, na faixa etária de 40 a 60 anos. Pacientes acometidos por essa doença podem apresentar sintomas como palidez, perda de peso, sudorese noturna, fadiga, anemia leve ou grave dependendo da fase em que se encontra, podem também apresentar a esplenomegalia, um desconforto do lado esquerdo do abdômen (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

Devido a uma alteração cromossômica dos genes *Breackpoint Cluster Region* (BCR) e *Abelson Leukemia Gene* (ABL), o desenvolvimento da LMC está associada a uma translocação dos braços longos dos cromossomos 9 e 22, envolvendo o aparecimento do cromossomo Filadélfia (Ph) que é encontrado no diagnóstico de 90% dos pacientes. Este cromossomo Ph possui uma função tirosina-quinase induzindo assim, a proliferação exacerbada de células granulocíticas, fazendo com que essa leucemia se estabeleça em três fases de desenvolvimento, fase crônica (FC), fase acelerada (FA) e a crise blástica (CB) (DORFMAN et al., 2018).

Na FC, também conhecida como a primeira fase da LMC, pode se notar uma leucocitose (aumento dos leucócitos) com desvio à esquerda (aumento de granulócitos imaturos), pequena presença ou ausência de anemia e alguns casos os pacientes podem chegar a serem assintomáticos. Com a evolução da doença em uma média de 3 a 5 anos, o paciente progride para a próxima fase denominada como FA, apresentando um aumento na porcentagem de blastos (células imaturas) na corrente sanguínea tornando-se mais difícil o controle da mesma ou até mesmo, evoluir para a CB, fase em que se verifica o pior prognóstico (DE CIENCIAS; DE FREITAS, 2015).

Mesmo com diversos sintomas envolvidos devido às alterações que a doença induz, muitos pacientes acabam descobrindo a LMC em exames hematológicos de rotina. O exame de

rotina mais solicitado é o hemograma que traz valores e informações importantes sobre o quadro clínico do paciente, tais como valores de eritrócitos, leucócitos e plaquetas evidenciando orientações adequadas para o profissional sobre aquela patologia no auxílio ao diagnóstico, prognóstico e monitoramento da doença (MORA et al., 2023).

O hemograma é um exame crucial para acompanhar a saúde do paciente e diagnosticar diversas patologias, sendo considerado de suma importância por profissionais da saúde por ser de fácil acesso à população e podendo ser realizado a qualquer hora do dia. Por trazer informações essenciais sobre o quadro do paciente como contagem da série vermelha, série branca e as plaquetas, o hemograma torna-se uma importante etapa laboratorial e pode ser realizado através de equipamentos automatizados ou de forma manual (SANCHES, 2023).

O diagnóstico e acompanhamento da LMC pode ser visualizado através de um conjunto de exames hematológicos nos quais utiliza-se do hemograma, para identificação das células mieloides da corrente sanguínea, pelo mielograma para avaliação medular, cariótipo de medula óssea para identificação do cromossomo Filadélfia (Ph), reação de cadeia de polimerase (PCR) para mutação e imunofenotipagem para descobrir a linhagem celular afetada (DUTRA et al., 2020).

1.1 Problematização

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia do sistema hematopoiético que afeta a linhagem mieloide e é caracterizada pela presença do cromossomo Ph em cerca de 90% dos casos, originando-se um descontrole na produção de células por meio da ação da proteína tirosina quinase do gene BCR-ABL (GONZALEZ, 2021). O perfil hematológico dos pacientes com LMC pode variar conforme a evolução clínica e a fase da doença, que inclui fase crônica sendo considerada benigna, a fase acelerada na qual se torna mais grave e crise blástica em que se aplica o pior prognóstico, fazendo com que a expectativa de vida do paciente se torne em média três a seis meses de vida (DOS SANTOS, 2019).

A identificação e a compreensão das alterações hematológicas em cada uma das fases da LMC são cruciais para o diagnóstico precoce, monitoramento da progressão da doença e terapêutica adequada. Entretanto, alguns profissionais da saúde como os analistas clínicos enfrentam dificuldades com relação à interpretação dessas respectivas alterações hematológicas, pois em cada fase há um padrão de hemograma diferente, o que acaba comprometendo o diagnóstico e monitoramento da LMC (CORDEIRO; BOTELHO, 2024).

As possíveis alterações hematológicas que podem surgir principalmente no hemograma

dos pacientes com LMC, são observadas devido a sua propagação de células na medula óssea e a hiperplasticidade na corrente sanguínea, que envolve a análise de como os parâmetros hematológicos variam conforme a evolução da doença e a resposta ao tratamento. Compreender as alterações no perfil hematológico ao longo dessas fases é crucial para um diagnóstico preciso, monitoramento da doença e ajuste de tratamentos (LOPES; MARQUES, 2020).

Diante deste cenário, questiona-se: como as alterações no perfil hematológico variam entre as diferentes fases da LMC e de que maneira essas variações podem ser utilizadas para melhorar o direcionamento médico para o diagnóstico e terapêutica na LMC?

1.2 Justificativa

Com o aumento de diagnósticos de leucemias, uma estimativa feita pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) nos anos de 2020-2022 contabilizou cerca de 5.920 novos casos de leucemias em homens, e em mulheres cerca de 4.890 no Brasil; desses, cerca de 15% correspondem à LMC, sendo mais prevalente em homens (CAVALCANTE; DE LIMA LUNA, 2024). Com a incidência de 1/2 para 100.000 habitantes anualmente, alguns sintomas iniciais na LMC incluem fraqueza, anemia, sudorese noturna e esplenomegalia mas na maioria dos diagnósticos os pacientes ainda estão assintomáticos (GOMES, 2020).

Cerca de 50% dos pacientes acometidos pela leucemia mieloide crônica, em fase inicial, permanecem sendo assintomáticos por um longo período de tempo, tendo um diagnóstico somente quando realizam um hemograma de rotina. Por possuir três fases, há alguns casos de uma evolução mais rápida, como a da fase crônica (FC) para a crise blástica (CB), e acaba trazendo uma maior dificuldade na identificação, no diagnóstico, no tratamento da doença e por consequente um prognóstico com menor percentual de vida para o paciente (SOUZA, 2022).

Assim, a relevância do estudo será destacar que o Biomédico é o profissional capacitado e importante parte para contribuir com o diagnóstico de leucemias e outras patologias hematopoiéticas, que tem como base para análise os parâmetros e perfil hematológico presentes no hemograma.

1.2 Objetivos

1.3.1 Geral

Abordar o perfil hematológico da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) em diferentes fases da doença.

1.3.2 Específicos

- Discorrer sobre a LMC.
- Discutir a importância dos exames hematológicos como ferramenta diagnóstica e de monitoramento na LMC.
- Caracterizar as alterações hematológicas nas diferentes fases da LMC.
- Destacar a contribuição do profissional biomédico no diagnóstico da LMC.

1.4 Procedimentos Metodológicos

Este trabalho se trata de uma revisão de literatura, exploratória, com abordagem qualitativa. A revisão de literatura é um estudo que tem como base artigos científicos publicados, revistas e livros. A pesquisa exploratória abrange o conhecimento sobre o estudo e possibilita obter informações sobre diversas áreas e épocas, favorecendo o entendimento com uma ampla quantidade de conceitos, conteúdos literários e ideias (LOSCH; RAMBO; FERREIRA, 2023). Abordagem qualitativa é um estudo mais profundo e específico, possibilitando uma maior compreensão sobre a veracidade da pesquisa e a qualidade do assunto abordado (MEDEIROS; VARELA; NUNES, 2017).

A coleta de dados ocorreu no segundo semestre de 2024 e primeiro semestre de 2025, nos bancos de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Academia de Ciência e Tecnologia a partir da combinação de palavras-chaves: leucemia mieloide, hemograma e diagnóstico; com recorte temporal de 2015 a 2025.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Leucemia Mieloide Crônica (LMC)

As leucemias são neoplasias que afetam os glóbulos brancos e podem ser desenvolvidas a partir de fatores externos, como a exposição à radiação, em que a mutação genética acontece levando a uma desordem na produção de células. Não são doenças hereditárias ou infecciosas e podem acometer a linhagem mieloide e linfóide de duas formas, como aguda (com quadros em que as células não chegam a maturação e blastos são lançadas na corrente sanguínea) e crônica (no qual há uma maior produção dessas células e chegam a diversas etapas de maturação mas acabam não sofrendo apoptose fazendo com que haja uma sobrecarga de células na corrente sanguínea) (RODRIGUES et al., 2024).

Caracterizada por uma neoplasia mieloproliferativa, a LMC ocorre por meio da mutação genética nos genes BCR-ABL, onde há uma translocação nos cromossomos 9 e 22 resultante no aparecimento do cromossomo Filadélfia, que possui uma função de tirosina-quinase aumentando a produção de células da linhagem mieloide e inibindo a apoptose delas fazendo com que haja um número exacerbado de células na corrente sanguínea. Possui uma maior prevalência em homens na faixa etária de 55 anos, e nota-se uma quantidade de apenas 10% em menores de 20 anos e de 2 a 3% em crianças (MELO, 2023).

É uma doença que apresenta três fases de evolução com diferentes características, apresentando durante elas leucocitose com desvio à esquerda, anemia, trombocitose e trombocitopenia, podendo apresentar mielofibrose e doença blástica extramedular em sua última fase. Podem ser observadas essas alterações, conforme o quadro clínico do paciente, por meio de exames como hemograma para contagem de eritrograma, leucograma e plaquetograma os quais, quando analisados, trazem um padrão que pode ser relacionado a alguma das três fases evolutivas da leucemia (CAMPREGHER, 2018).

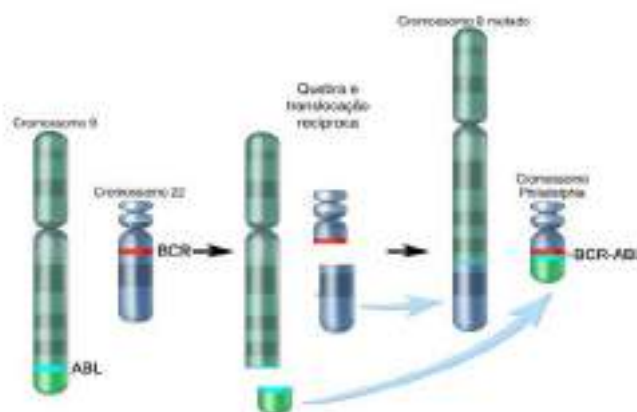
2.1.1 Cromossomo Philadélfia (Ph)

O característico cromossomo Philadélfia (Ph) teve sua descoberta por meio de Peter Nowell e David Hungerford em 1960, e foi a primeira alteração cromossômica associada a uma leucemia. Causador das alterações em casos de LMC, o cromossomo Ph também pode estar presente em casos de Leucemia Mieloide Aguda, e na Leucemia Linfocítica aguda mas em menor número (BRAUN; EIDE; DRUKER, 2020). Essa mutação genética não tem origem específica, mas acredita-se que a exposição a radiação ionizante é um fator a ser considerado, após pacientes que passaram por radioterapia e sobreviventes de ataques com bombas atômicas desenvolverem essa patologia (SOUZA, 2023).

O cromossomo Philadélfia pode estar associado a outras leucemias, mas sua maior aparição, em cerca de 90% dos casos, é na LMC, caracterizado por uma anomalia genética capaz de alterar a produção e maturação de células sanguíneas na medula óssea. O Ph consiste em uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, no qual o gene BCR se associa ao proto-oncogene ABL resultante em uma proteína quinase capaz de ativar várias vias intracelulares para o aumento de produção de células, alterando sua adesão principalmente a linhagem dos neutrófilos (SOSSELA; ZOPAS; WEBER, 2017).

Essa proteína produzida através da mutação possibilita a proliferação de células com DNA corrompido a partir da divisão desordenada delas. Com a progressão da doença há maior predisposição em transformar essa leucemia crônica em leucemia aguda, sendo denominada sua última fase com uma condição mais grave e representando grande risco à vida do paciente. Outras neoplasias como a Leucemia Linfoblástica Aguda podem estar associadas ao Ph, positivo, porém, com uma proteína diversa sendo produzida (PINTO et al., 2020).

Figura 1: Região de quebra, translocação e formação do gene BCR-ABL.



Fonte: National Cancer Institute (2023)

2.1.2 Fisiopatologia da LMC

A fisiopatologia da LMC é definida pela presença do gene BCR-ABL, uma mutação genética e não hereditária sem causa definida, sendo a radiação ionizante o único fator associado. A oncoproteína produzida mais comum nesse tipo de leucemia é conhecida como p210, atuando de forma contínua ativando vias intracelulares, com atividade de tirosina quinase desregulada. Essa mutação está presente nas células hematopoiéticas como as mieloides, eritroides, megacariócitos e monócitos sendo menos frequente nos linfócitos B e T e não encontrada em outras células (DEININGER et al., 2020)

As alterações podem variar dependendo da proteína produzida através da quebra e translocação dos cromossomos 9 e 22, a ruptura entre os éxons se expressam em proteínas definidas como p190 e p210, e a p230 sendo o transcrito menos reportado em casos de leucemia (1%), ele está associado a uma forma menos grave da LMC devido as suas características distintas e capacidade de transformação em comparação aos outros dois transcritos (FREITAS et al., 2024).

Essa mutação se origina na medula óssea com a proliferação da linhagens granulocíticas principalmente a dos neutrófilos, de forma que há presença de diversos níveis de maturação sendo lançados na corrente sanguínea conhecidos como desvio à esquerda, a presença de mudanças nas características de adesão dessas células também contribuem para tal presença imatura no sangue periférico. Um outro mecanismo conhecido presente é a inibição da apoptose dessas células, caracterizando a grande presença de células velhas e imaturas em um quadro de LMC (VIEIRA, 2019).

2.1.3 Incidência das leucemias no Brasil e no mundo.

Cada leucemia conhecida apresenta suas particularidades, sendo em razão dos sintomas, do manejo terapêutico, da sua forma aguda ou crônica e do grupo que mais são atingidos, na LMC a faixa etária e o gênero mais atingido conforme mostra a literatura, são os homens entre 40 a 60 anos. Estudos apontam que o surgimento das leucemias não é completamente conhecido e pode estar envolvido com fatores externos, como a exposição a radiações ou a fatores genéticos não hereditários (DA CRUZ et al., 2024).

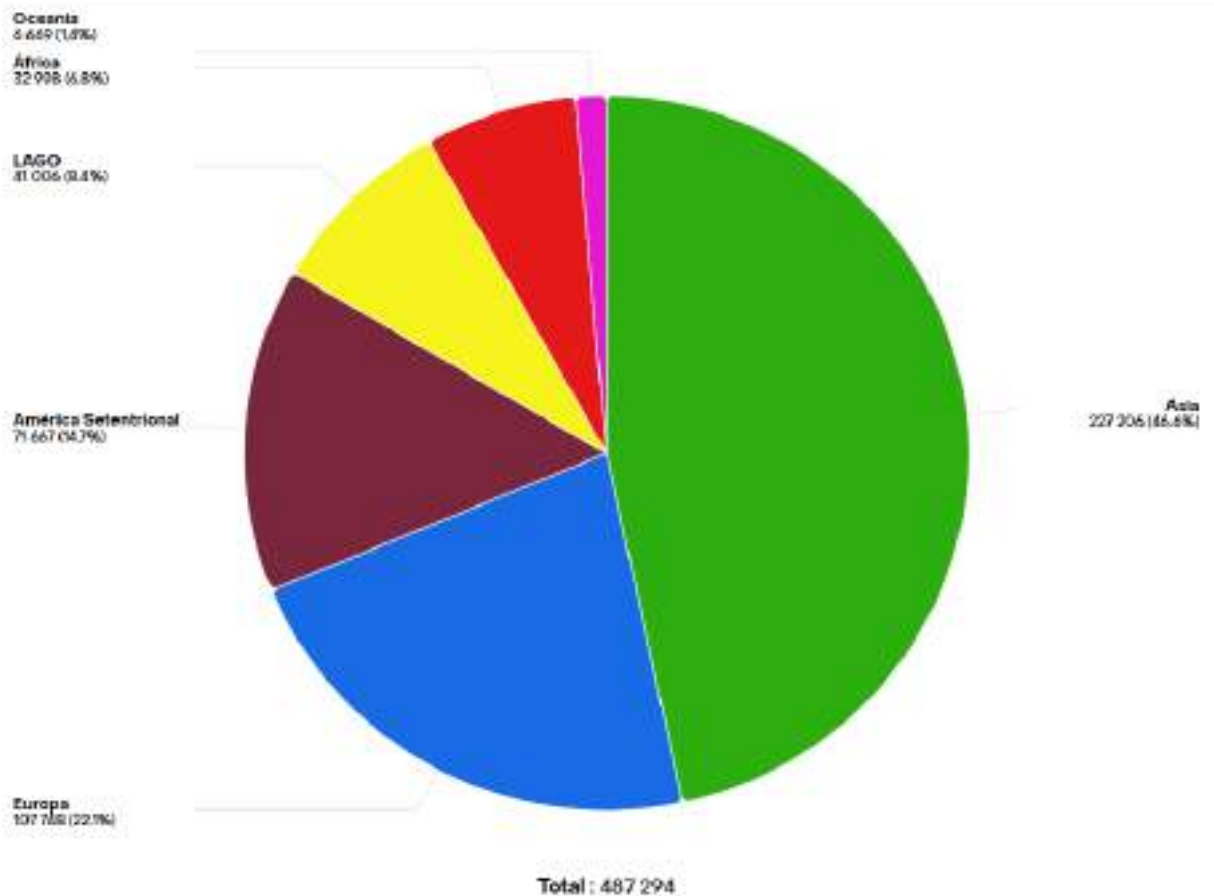
Um estudo com base nos dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), realizado nas capitais brasileiras entre 2018 a 2022, identificou aproximadamente 10.190 casos de leucemia mieloide. Ao analisar os números absolutos, observou se que São Paulo registrou uma quantidade de casos (1.458), representando cerca de

14,3% do total. Em outro ponto, Macapá apresentou o menor número de casos, com apenas 23 registros no período. Os dados revelam uma diferença significativa na distribuição da doença entre as regiões do país, visando a importância de ser realizado estudos mais específicos e aprofundados sobre o real casos de leucemias (LOPES; FARIA, 2024).

Em todo o mundo foram registrados um total de 487.294 casos de leucemia no de 2022, de acordo com os dados disponíveis até o momento. Diante dessa quantidade de diagnósticos, foi realizada uma pesquisa dos casos envolvendo os diferentes continentes, como resultado dessa análise, observou se que houve um maior registro de casos de leucemia em países pertencentes ao continente asiático, que concentrou 46,6% do total de casos registrados, seguido pela Europa, com 22,1% e, em terceiro lugar, pela América setentrional (Canadá, EUA e México), que apresentou uma taxa de 14,7%, conforme visualmente observado no gráfico 1 (WHO, 2022).

Gráfico 1: Incidência de casos de leucemia em 2022 nos Continentes.

Números absolutos, incidência, Ambos os sexos, em 2022
Leucemia
Continentes:

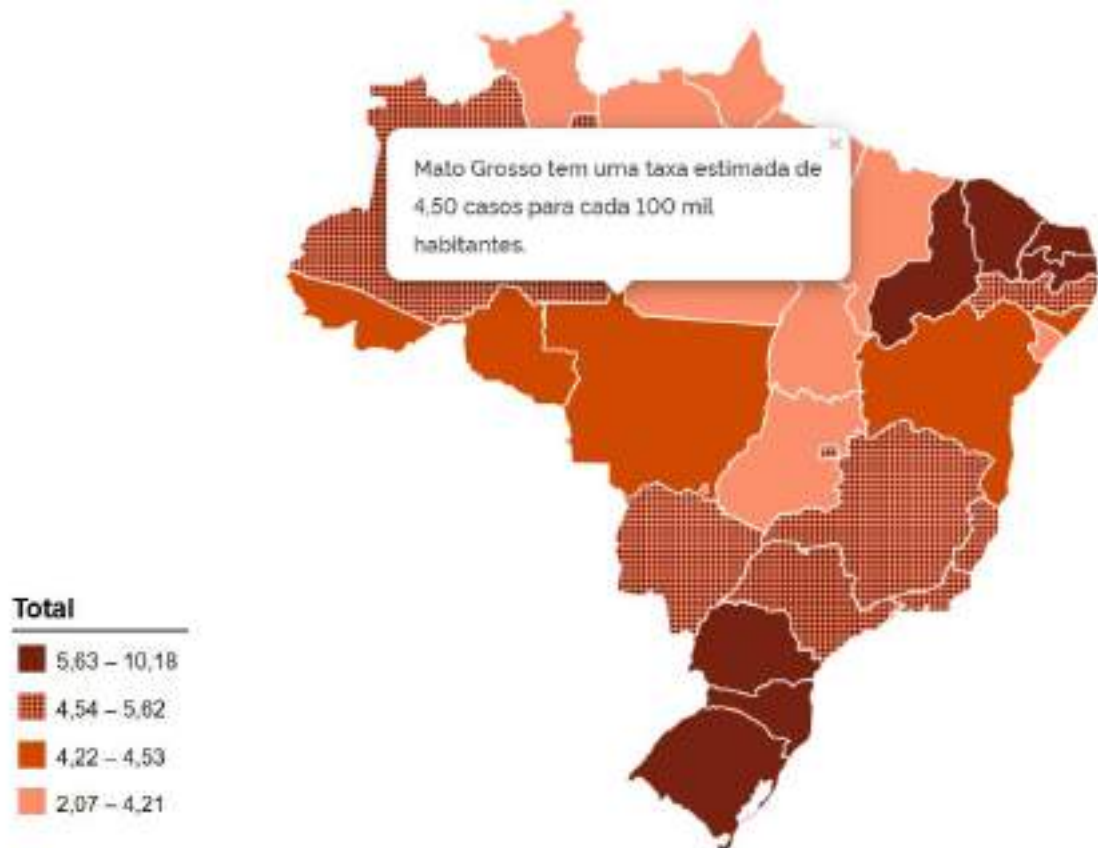


Fonte: WHO (2022).

Com base em dados globais recentes, a variação na incidência da leucemia entre os países está relacionada a fatores como o envelhecimento populacional, poluição ambiental, industrialização e desigualdade no acesso ao diagnóstico. Países como a China apresentam maior número absoluto de casos devido à grande população e rápida urbanização. Já regiões com baixa cobertura de registros oncológicos, como partes da África e Ásia Central, enfrentam subnotificação significativa. Essas diferenças reforçam a importância de políticas públicas voltadas à vigilância epidemiológica global (ZHANG et al., 2023).

Conforme o Instituto Nacional de Câncer (INCA), uma estimativa para o ano de 2023 apontou que, no estado de Mato Grosso, houve uma previsão de 4,5 casos de leucemias em geral para cada 100 mil habitantes (INCA, 2022). Outro estudo, realizado entre os anos de 2017 a 2023, confirmou a predominância de casos na região Sudeste, que concentrou 41% do total registrado no país. Já a região Centro-Oeste apareceu como segunda, com menor número de registros, ficando à frente apenas da região Norte, evidenciando uma desigualdade na distribuição da doença entre as diferentes regiões do Brasil, conforme a figura 2 (RODRIGUES et al., 2024).

Figura 2: Estimativa de casos na região do Mato Grosso.



Fonte: INCA (2022).

2.2 Fases da LMC

A leucemia mieloide crônica é a única leucemia que comparada às outras apresenta parâmetros referentes à classe das crônicas e após um período de evolução começa a se comportar como aguda, pois apresenta três fases que evoluem rapidamente conforme o grau de agressividade da neoplasia. São conhecidas como fase crônica (caracterizada por pacientes assintomáticos e leucocitose com desvio à esquerda), fase acelerada apresentando um agravamento nos parâmetros hematológicos associados à doença, e a crise blástica levando o paciente ao pior prognóstico pois apresenta uma quantidade exacerbada de blastos no organismo extravasando para outros órgãos (FÉLIX, 2019).

As características variam entre as fases, os parâmetros hematológicos são distintos e em cada caso podem se comportar de forma diferente. Após o diagnóstico do paciente é importante a realização dos exames periódicos para se ter um melhor acompanhamento sobre a forma como leucemia está progredindo ou regredindo. A identificação precoce dessa patologia é fundamental para o acompanhamento adequado do tratamento, sendo o hemograma um exame eficaz para iniciar uma investigação mais aprofundada (FERREIRA; RIBEIRO; OLIVEIRA, 2024).

2.2.1 Fase Crônica

A primeira fase da LMC denominada fase crônica (FC) é conhecida como a fase benigna da doença, a qual pode ser mais controlada através da terapia medicamentosa e na qual ocorre a maior porcentagem de diagnóstico dos casos de leucemia, com média de 90%. Cerca de 40% dos pacientes nessa fase costumam ser assintomáticos, levantando a suspeita da patologia apenas quando realizado algum exame que nota se as alterações hematológicas, sendo assim, confirmado através de outras etapas mais específicas (ALMEIDA, 2020).

Essa primeira fase apresenta quadros de leucocitose com desvio à esquerda, anemia leve normocítica e normocrômica, com plaquetas aumentadas ou normais e uma característica importante é a porcentagem de blastos encontrados na corrente sanguínea que não superam os 10%. Nos casos em que o paciente apresenta sintomas, os mais conhecidos são fadiga, cansaço, dores abdominais no lado esquerdo, suores noturnos e emagrecimento, permanecendo nessa fase por uma média de três a cinco anos e dependendo do grau de resposta do paciente perante a terapia (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2022).

2.2.2 Fase Acelerada

A fase acelerada ou também chamada de fase evolutiva ou de transformação, subsequente à FC, é demarcada pelo aumento da presença de blastos na corrente sanguínea ou medula óssea, chegando a níveis entre 10% a 19% no hemograma, e exames como a biópsia de medula óssea mostram a hiperplasticidade presente naquele paciente. Observa-se também que nesta fase a resposta ao tratamento e o controle da doença são mínimos, e devido a esses descontroles, a evolução para um quadro de crise é muito mais rápida e pode ocorrer em um intervalo de dias a semanas (PEIXOTO, 2017).

Com a evolução da doença, há mudanças na apresentação do quadro clínico e hematológico do paciente, com piora dos sintomas que antes eram leves, agravamento da anemia, contínuo aumento da leucocitose (basófilos e eosinófilos), dores ao lado esquerdo do abdômen devido a esplenomegalia e queda nos valores das plaquetas, gerando uma preocupação voltada também a possíveis hemorragias. Nessa fase também pode ser notada a presença de novas alterações cromossômicas além do rearranjo do gene BCR-ABL, e com a junção desses quadros o manejo da doença torna-se mais complicado (COUPLES, 2018).

2.2.3 Crise Blástica

Após uma piora da doença para a terceira fase, a crise blástica é a última etapa da LMC e a mais preocupante, pois nessa fase a leucemia começa a se comportar como aguda, trazendo um pior prognóstico ao paciente. Considerada mais agressiva, os dados hematológicos são bem alarmantes, como a porcentagem de blastos que superam os 20%. Com um número tão grande de blastos na corrente sanguínea e principalmente na medula óssea, é observada uma infiltração extramedular no qual os blastos são encontrados em outros órgãos como os linfonodos, na pele, no sistema nervoso central e outros (SOUSA, 2015).

Nessa fase há casos em que 75% dos pacientes apresentam crise blástica da linhagem mieloide e 25% da linhagem linfoide, com a rara presença das duas juntas. O aparecimento de novas mutações genéticas também pode ser visto nessa fase, agravando e tornando mais preocupante e delicada o caso do doente. A CB vem acompanhada de sintomas com a piora da anemia, dor nos ossos, baço aumentado atingindo enormes dimensões, hemorragias que exigem várias transfusões sanguíneas e um prognóstico de três a seis meses de vida pois não há uma resposta ao tratamento terapêutico nessa fase e a transfusão de medula óssea não é aconselhada (DA CUNHA, 2018).

2.3 Principais exames hematológicos na LMC

Desde a suspeita da Leucemia Mieloide Crônica (LMC), passando pelo diagnóstico, acompanhamento das fases e evolução da doença, o hemograma se mostra um aliado fundamental no enfrentamento dessa patologia. É um exame amplamente utilizado por fornecer uma visão detalhada do quadro hematológico do paciente, permitindo a identificação precoce de alterações significativas. Sua importância em um laboratório de análises clínicas é evidente, atuando como um dos principais alertas iniciais para diversas condições de saúde. Isso é ainda mais relevante no contexto das leucemias, nas quais o hemograma pode apontar alterações características mesmo em exames de rotina (GOMES, 2020).

Após a suspeita inicial, outras etapas e exames são solicitados até o momento do diagnóstico, podendo ser requisitado o mielograma, para observação da celularidade da medula óssea, o cariótipo de medula óssea para identificação da mutação cromossômica, reação em cadeia da polimerase (PCR) para confirmar a presença do transcrito BCR-ABL, podendo ser solicitado também o exame de hibridização fluorescente *in situ* (FISH) para a identificação da presença do cromossomo Filadélfia em que o cariótipo não conseguiu identificar devido à baixa quantidade de material genético alterado (BONFIM et al., 2022).

2.3.1 Hemograma

O hemograma é um exame que analisa os componentes celulares presentes no sangue, incluindo a análise morfológica, qualitativa e quantitativa de cada uma delas. As informações obtidas através desse exame auxiliam o diagnóstico e acompanhamento de patologias que causam alterações nas séries hematopoiéticas e conseqüentemente alteram a homeostase do organismo. Requerido como pontapé inicial e em todas as especialidades médicas, o hemograma tem suma importância na área da saúde apresentando dados correspondentes a todas as séries hematológicas presentes (SANCHES, 2023).

No hemograma há diversas alterações correspondentes às células da linhagem eritrocitária, linhagem leucocitária e linhagem plaquetária que são responsáveis pela defesa do organismo. Na LMC a principal alteração observada será a dos leucócitos com um aumento considerável dos neutrófilos, apresentando diversos níveis de maturação que podem ser observadas em um esfregaço sanguíneo. Os valores de referência variam entre 6.000 a 10.000 mm³ em indivíduos adulto saudáveis, sendo de suma importância a suspeita de qualquer patologia quando apresentado níveis acima ou abaixo desses (FERREIRA; RIBEIRO; OLIVEIRA, 2024).

Os valores do hemograma são parâmetros utilizados para qualquer suspeita patológica, principalmente quando há valores muito abaixo ou muito acima daqueles de referência. Quando

há presença de algum patógeno ou inflamação que prejudique a homeostase do corpo, o hemograma é uma ferramenta base, de rápida coleta e processamento utilizado pelos médicos, apresentando alterações que darão início a uma busca mais aprofundada na saúde daquele paciente através de exames mais específicos (MORA et al., 2023).

Subdividido em três etapas, o hemograma apresenta por primeiro o eritrograma, trazendo informações sobre a série vermelha do nosso sangue onde estão presentes as hemácias/eritrócitos, apresentando contagem de eritrócitos, dosagem de hemoglobina, porcentagem de hemácias circulantes (hematócrito), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), e variabilidade do tamanho dos eritrócitos (RDW), (quadro 1) (VIANA, 2024).

Os parâmetros do eritrograma oferecem informações relacionadas aos eritrócitos e por meio deles há o diagnóstico de diversas patologias hematológicas. Como exemplo, a contagem de hemácias pode estar diminuída devido a casos de anemia ferropriva ou aumentada em outras situações, os níveis de hemoglobina e hematócrito quando baixos, também indicam anemia e quando altos indicam desidratação naquele organismo. O VCM é utilizado para classificar as anemias, em microcíticas ou macrocíticas, o HCM juntamente com o CHCM também auxiliam no diagnóstico de anemias (FERREIRA; RIBEIRO; OLIVEIRA, 2024).

Quadro 1: Valores de referência do Eritrograma.

SÉRIE VERMELHA	VALORES DE REFERÊNCIA		
	HOMENS	MULHERES	
ERITRÓCITOS	4,3 a 6,0	3,9 a 5,3	m/ μ L
HEMOGLOBINA	13,5 a 17,8	12,0 a 16,0	g/dL
HEMATÓCRITO	41,0 a 54,0	36,0 a 48,0	%
VCM	83,0 a 100,0		fL
HCM	27,0 a 33,0		Pg
CHCM	32,0 a 36,0		g/dL
RDW	11,0 a 14,5		%

Fonte: Oliveira (2015) adaptado.

Na segunda parte do hemograma, chamado leucograma, é apresentado valores correspondentes a série branca do sangue, no qual são encontrados os leucócitos, que são divididos em dois grupos: os granulócitos e agranulócitos. O grupo dos granulócitos é formado

pelos neutrófilos, eosinófilos e basófilos sendo os neutrófilos os glóbulos brancos com maior predominância na corrente sanguínea. Já no grupo dos agranulócitos estão presentes os monócitos e os linfócitos, e qualquer alteração, seja para mais ou para menos, perante o valor de referência já se torna um alerta aos especialistas da saúde (Quadro 2) (FERREIRA; RIBEIRO; OLIVEIRA, 2024).

Quadro 2: Valores de referência do Leucograma

SÉRIE BRANCA	VALORES DE REFERÊNCIA
PARÂMETROS	
LEUCÓCITOS	3.600 a 11.000/ μL
BLASTOS	0/ μL
PROMIELÓCITOS	0/ μL
MIELÓCITOS	0/ μL
METAMIELÓCITOS	0/ μL
BASTONETES	0 a 400/ μL
NEUTRÓFILOS SEG.	1.700 a 7.800/ μL
EOSINÓFILOS	20 a 500/ μL
BASÓFILOS	0 a 200/ μL
LINFÓCITOS	1.000 a 4.500/ μL
MONÓCITOS	100 a 1.000/ μL

Fonte: Oliveira (2015) adaptado.

Na terceira parte do hemograma, o plaquetograma, é encontrado a quantidade de plaquetas presentes no sangue periférico, sendo elas responsáveis pelo processo de coagulação do sangue. As plaquetas são pequenos fragmentos também produzidos pela medula óssea e são encontradas entre valores de 140.000 a 400.000 em adultos saudáveis. Valores abaixo desse valor de referência é caracterizado como plaquetopenia ou trombocitopenia e valores acima do valor de referência é definido como plaquetose ou trombocitose (ARAÚJO, 2023). Além da contagem de plaquetas, há o índice de volume plaquetário médio (VPM) que está incluso no hemograma e mostra a média do tamanho das plaquetas (CARLETTO et al., 2022).

Quadro 3: Valores de referência do Plaquetograma

SÉRIE PLAQUETÁRIA	VALORES DE REFERÊNCIA
PLAQUETAS	140.000 a 400.000/ mm^3
VPM	6,2 a 11,8 fL

Fonte: Oliveira (2015) adaptado.

Além da análise dos parâmetros hematológico, no qual nota-se um aumento das células da linhagem dos granulócitos, a avaliação do esfregaço sanguíneo para a confirmação dessas alterações deve ser realizada. Em uma lâmina sem alterações significativas, a proporção de células vermelhas é superior a linhagem das células brancas, mas em uma lâmina de paciente de LMC observa-se uma quantidade de leucócitos muito superior aos valores de referência e dependendo do grau da alteração e da fase da doença é possível encontrar os níveis mais imaturos das células na corrente sanguínea, iniciando uma investigação mais aprofundada para a patologia (SOUZA, 2022).

A produção dos leucócitos acontece na MO, através da “célula mãe”, a qual se envolve em diversos processos maturativos até a sua completa formação e liberação na corrente sanguínea. Nomeada de Mieloblasto, seguida por Promielócito, Mielócito e Metamielócito essas células são normalmente encontradas na medula, e apenas em processos que desregulam essa homeostase do organismo é possível encontrá-las na corrente sanguínea. Os estágios finais de maturação, conforme a figura 3, seja da linhagem nos neutrófilos, eosinófilos ou basófilos, são normalmente encontrados no sangue periférico (RIOS et al., 2020).

Figura 3: Linhagem de maturação das células brancas.



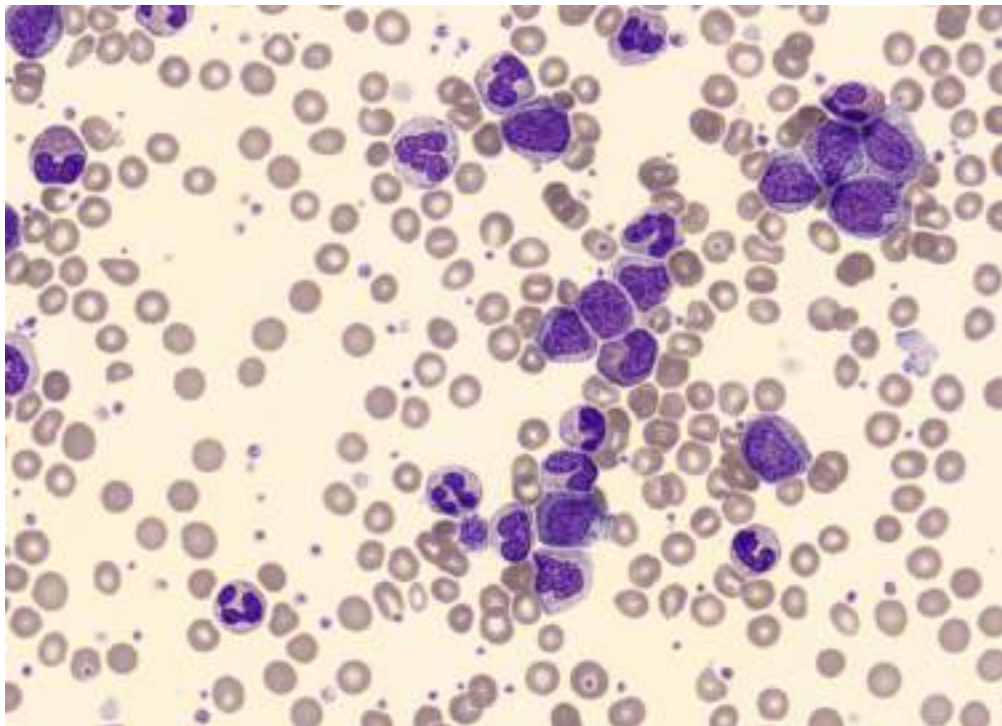
Fonte: Rios et al., (2020).

As células presentes no sangue periférico observadas através do esfregaço sanguíneo devem apresentar níveis de maturação a partir dos bastonetes, seja de neutrófilos, eosinófilos e basófilos em quadros normais. Quando há um processo que tire essa produção controlada e

normal da MO, seja por alguma doença temporária ou uma patologia mais complexa como a LMC, a presença dessas células pode variar de quantidade, sendo para mais ou para menos (leucocitose ou leucopenia). A correlação dos sinais e sintomas do paciente junto com os parâmetros apresentados auxiliam na identificação das fases e na se há funcionamento na terapêutica (FERREIRA; RIBEIRO; OLIVEIRA, 2024).

Observa-se em uma lâmina de sangue periférico de um paciente com LMC, evidenciando uma proliferação desordenada de precursores da linhagem mieloide. É possível identificar a quantidade de células jovens presentes, diferenciando as em seus níveis de maturação como blastos, mielócitos, metamielócitos e as demais células marcantes da LMC. Essa atividade proliferativa excessiva da MO, resultante da mutação do gene BCR-ABL, reforça os principais achados hematológicos dessa neoplasia, demarcando a importância da avaliação no esfregaço sanguíneo (VIEIRA, 2019).

Figura 4: Esfregaço de sangue periférico de paciente com LMC.



Fonte: CELLWIKI (2025).

Os elementos presentes na figura 4 evidenciam com clareza como um esfregaço sanguíneo se apresenta em um caso de LMC. Nota-se que a quantidade de células brancas como os neutrófilos segmentados e algumas células mais imaturas dessa linhagem são facilmente visíveis, caracterizando desvio à esquerda. Em casos de suspeita, a visualização desse tipo de

situação abrange uma pesquisa mais aprofundada, utilizando outros tipos de técnica para a confirmação da mutação cromossômica (DE CIENCIAS; DE FREITAS, 2015).

2.3.2 Mielograma

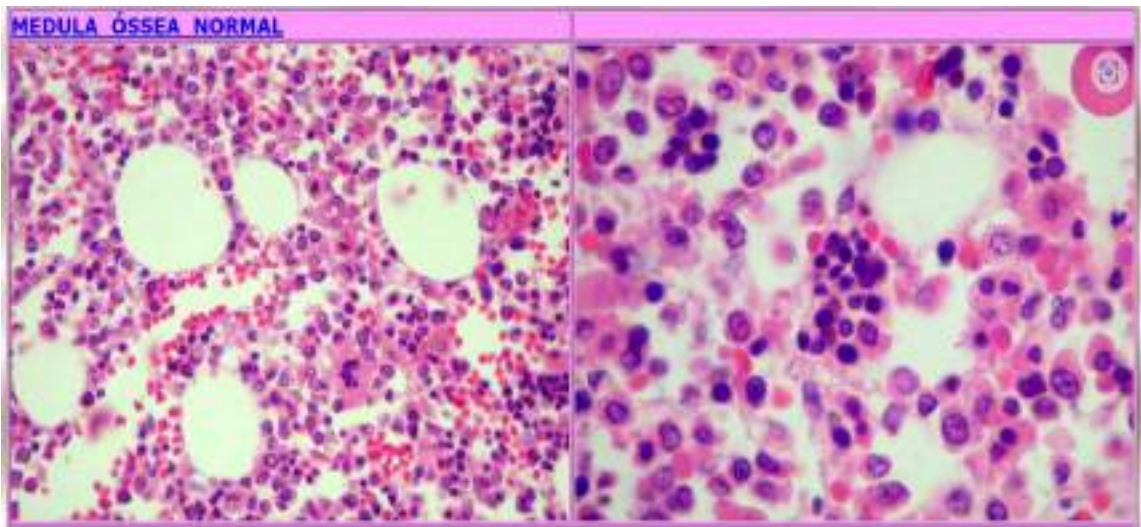
O mielograma é um exame realizado para avaliar a celularidade presente na medula óssea. Em suspeitas de LMC é imprescindível após a identificação de alterações no hemograma que possam estar relacionados a uma disfunção na hematopoese. O exame é importante tanto para diagnóstico de patologias hematológicas como para acompanhamento de tratamentos, sendo a principal alteração observada na LMC, a presença de hiper celularidade com predominância de células jovens (blastos) e um aumento na linhagem granulocítica, devido as características que a mutação da neoplasia apresenta (DE SOUZA et al., 2022).

A coleta do material da medula óssea permite a preservação das características morfológicas celulares proporcionando ao profissional uma visualização não apenas das células circulantes na corrente sanguínea, mas também a avaliação da produção e maturação das linhagens hematológicas. Juntamente com os resultados obtidos através do hemograma, há a confirmação da hiperplasia medular mieloide característica da leucemia e permite acompanhamento da evolução das fases (DE SOUZA; CORREIA; VIVAN, 2022).

Sendo realizado por um hematologista a partir uma punção óssea, a coleta consiste em aspirar o líquido presente no interior alguns ossos, como osso do quadril, ou esterno, mas preferencialmente na crista ilíaca atravessando a primeira camada e chegando até a MO. Muitas vezes o profissional que realiza o aspirado medular, já retira naquele mesmo momento um fragmento da medula óssea para ser realizado a biópsia, que também pode ser observado a hiper celularidade e consta se há presença de fibrose reticulínea, a qual atrapalha a produção de células sanguíneas (GOMES, 2020).

A medula óssea é um tecido líquido-gelatinoso que se encontra no interior dos ossos e é responsável pela produção de todas as células sanguíneas, sendo produzidas de forma controlada e conforme a necessidade daquele organismo. Em uma lâmina de medula óssea normal, conforme a figura 5, é possível identificar a presença de células jovens de diversas linhagens, como a série eritoblástica, megacariócitos e série granulocítica. Também é possível identificar a presença dos adipócitos e verificar alterações como fibrose ou produção excessiva de células (ROSS, 2016).

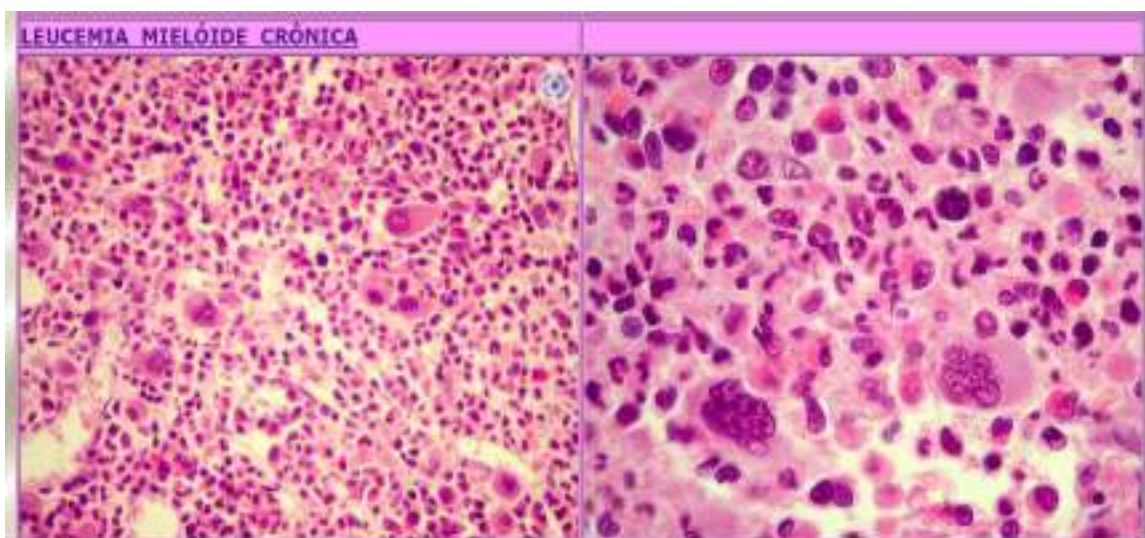
Figura 5: Lâmina de medula óssea normal.



Fonte: UNICAMP, 2020.

A avaliação da medula óssea é imprescindível em uma suspeita de LMC, e requer uma análise minuciosa e detalhada tanto da quantidade das células como do predomínio delas. Em uma medula normal nota-se normocelularidade e a relação entre os elementos está dentro dos parâmetros. Na figura 6, a ausência de adipócitos e a grande heterogeneidade celular, juntamente com o forte predomínio da série granulocítica, caracterizam uma lâmina de LMC, invadida por células jovens e em quantidades significativas que serão lançadas na corrente sanguínea em seus diversos níveis de maturação (DE SOUZA; CORREIA; VIVAN, 2022).

Figura 6: Lâmina de medula óssea de paciente com LMC.



Fonte: UNICAMP, 2020

Com o avanço da doença, a medula se torna hipercelular preenchida por células leucêmicas e atrapalhando a produção das outras linhagens como os eritrócitos e plaquetas e os leucócitos normais. Essa substituição de tecido normal provoca manifestações clínicas e facilita a ocorrência de hemorragias, anemias e infecções oportunistas devido a descompensação da produção de células que compõe nosso sistema de proteção. Além disso, o aparecimento de fibroses dificulta ainda mais essa produção e favorece a migração dessas células ao sangue periférico ainda imaturas (GOMES, 2020).

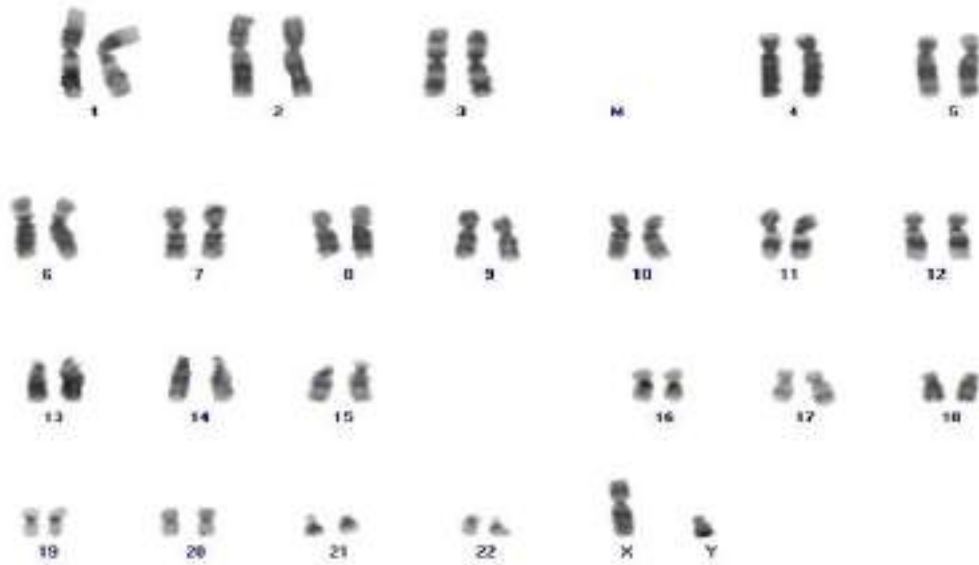
2.3.3 Cariótipo de Medula Óssea

O estudo do pareamento dos cromossomos se baseia em uma técnica que possibilita a visualização e a comparação de sua estrutura em relação ao padrão de cada um, essa visualização permite identificar alterações como ganhos, perdas ou rearranjos entre eles. Realizado por bandeamento através de amostras como sangue periférico, aspirado de medula óssea, biópsia e outros, o cariótipo é um exame essencial para diagnóstico e acompanhamento de mutações cromossômicas (ROSSETO, 2015).

Incluso no diagnóstico, o cariótipo de medula óssea é responsável por evidenciar se há a presença do rearranjo característico de LMC comumente chamado de cromossomo Filadélfia. Também utilizado como exame de periodicidade, pois há casos de aparecimento de novas alterações cromossômicas com o passar da evolução da doença, podendo ser visualizado e monitorado através deste mesmo exame. Após feito o procedimento para separação dos cromossomos, é possível identificar a translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, no qual o aparecimento do gene quimérico BCR-ABL confirma o caso de LMC (MELO, 2023).

O procedimento inicia-se com a coleta de amostra de medula óssea, geralmente obtida por punção aspirativa da crista ilíaca posterior. As células são cultivadas em meio apropriado para estimular a divisão celular, uma vez que o cariótipo requer células em metáfase. Após um período de incubação, as células são tratadas com agentes que interrompem a divisão celular na metáfase, fixadas e coradas por meio da técnica de bandeamento G, que permite a visualização dos cromossomos sob o microscópio óptico (SOUZA; PEREIRA; MOURA, 2022).

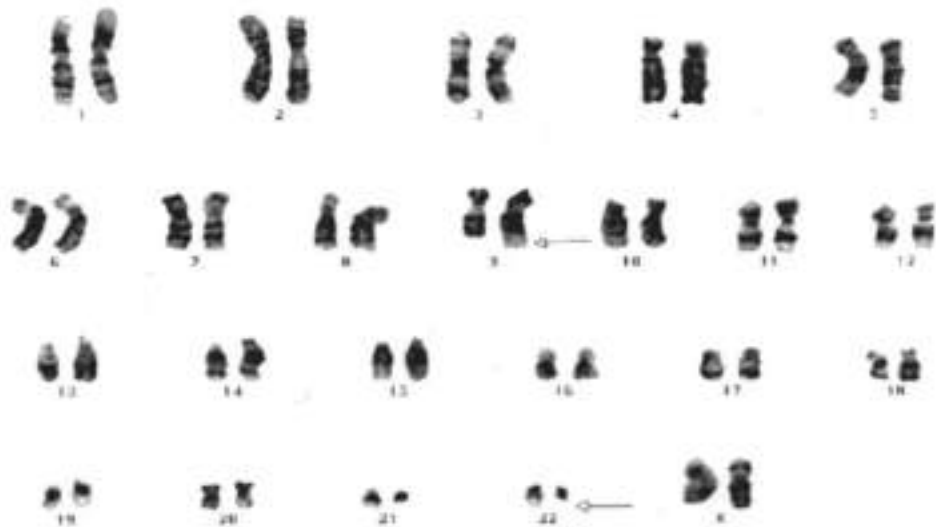
Figura 7: Cariótipo normal, paciente masculino.



Fonte: Rosseto (2015).

Em um paciente sem alterações cromossômicas, como na figura 7, pode se identificar o padrão correto de cada cromossomo conforme o cariograma, sem nenhum tipo de duplicação, translocação ou deleção de forma mais aparente; microdeleções não podem ser vistas por meio do cariótipo, sendo utilizado outras técnicas mais sensíveis. Em um cariótipo de paciente com o transcrito BCR-ABL é possível identificar a translocação presente nos cromossomos 9 e 22, conforme a figura 8, na qual o cromossomo 9 apresenta uma parte alongada enquanto há uma diminuição no braço do cromossomo 22 (ARAÚJO et al., 2022).

Figura 8: Cariótipo apresentando translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22.



Fonte: Abrale (2024).

A identificação de mutações cromossômicas por meio do cariótipo é utilizada para complementar diversos diagnósticos, sua realização através do sangue periférico permite ser uma técnica indolor e de fácil acesso ao paciente. Porém, uma limitação encontrada para essa técnica é que se houver a presença de microdeleções ou mutações menores elas não serão detectadas, sendo necessário buscar outras técnicas mais avançadas como aqueles que utilizam a biologia molecular (BONAVIGO; SARTURI, 2018).

2.3.4 Reação em cadeia da polimerase (PCR)

A técnica de reação em cadeia de polimerase transcriptase reversa (RT-PCR) utilizada no diagnóstico de câncer visa identificar mutações em oncogenes e genes supressores de tumor, através de processos *in vitro* que possibilitam gerar bilhões de cópias de genes do DNA para uma análise mais sensível (DE OLIVEIRA et al., 2019). O exame PCR deve ser solicitado tanto para diagnóstico da leucemia quanto para o monitoramento do tratamento, por dois meios, qualitativo indicando a presença ou não do transcrito BCR-ABL, e quantitativo mais utilizado para acompanhar a eficácia do tratamento com inibidores de tirosina quinase (DOS SANTOS et al., 2019).

A realização da técnica de PCR convencional possui três fases para ser possível a identificação dos transcritos BCR-ABL no DNA a ser analisado, sendo elas, a fase de desnaturação, anelamento e extensão. Em todas as fases há alternância de temperaturas e elementos a serem utilizados, como os *primers*, que funcionam como identificadores das sequências da fita do DNA a serem ampliadas. A replicação é realizada quando há presença do transcrito no DNA, possibilitando sua posterior identificação (DE OLIVEIRA GOMES; COELHO, 2023).

Com a inovação do RT-PCR é possível além de qualificar, quantificar a presença de gene mutado por meio do PCR quantitativo (RQ-PCR) permitindo uma precisão maior por meio de sondas fluorescentes específicas para aquela sequência que podem ser monitoradas em tempo real durante a amplificação. Esse novo método também é muito utilizado para controle do tratamento de LMC, podendo ter uma confirmação se há sucesso da terapia medicamentosa e faz parte dos exames para diagnóstico da doença residual mínima (DRM) que é caracterizada por pacientes que atingem a remissão porém permanece uma pequena quantidade de células leucêmicas não detectadas em outras análise citogenéticas (LEITE et al., 2015).

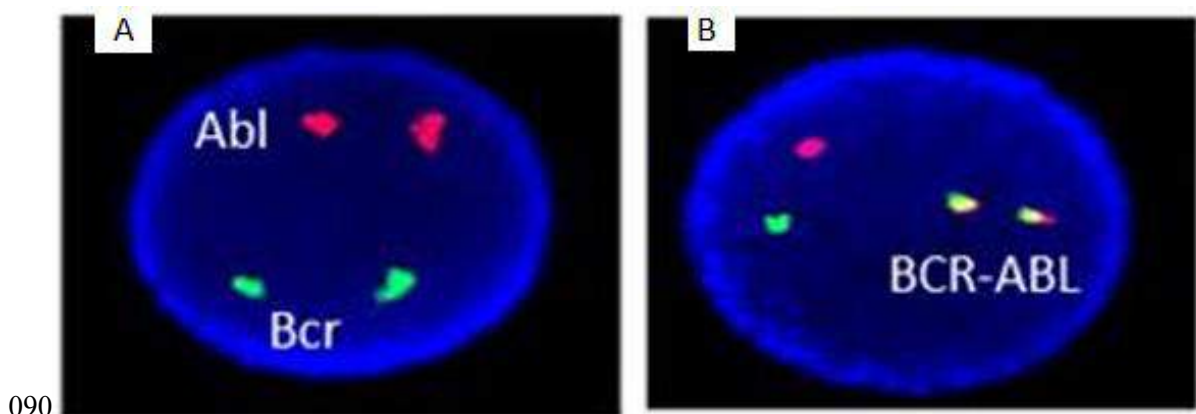
2.3.5 Hibridização *in situ* fluorescente (FISH)

A LMC foi a primeira leucemia caracterizada por uma mutação cromossômica, sendo confirmada por meio da técnica de citogenética molecular. Constatou-se que a presença de um gene quimérico chamado BCR-ABL, que possui uma função de tirosina quinase, era o responsável pela patologia. A Hibridização *in situ* fluorescente é uma técnica realizada a partir do sangue periférico, que permite identificar alterações moleculares de vários tipos. Por possuir uma sensibilidade alta é utilizada no diagnóstico, no acompanhamento do tratamento da LMC e em casos em que o cariótipo não detecta o cromossomo mutado, mas o paciente apresenta toda a clínica característica da neoplasia (VIANA, 2016).

O princípio da técnica baseia-se na ligação de uma sequência de DNA ao DNA do paciente, no qual a sua fita dupla pode ser desnaturada em fitas simples e hibridizadas com o DNA alvo por meio do uso de sondas que “brilham” quando visualizadas em microscópio de fluorescência. A detecção de anormalidades como translocações, duplicações e deleções por meio dessa técnica permite alta sensibilidade em comparação aos métodos de bandeamento, pois permite a identificação de mutações mínimas que muitas vezes não podem ser observadas por meio do cariótipo (FOPPA, 2015).

A técnica de FISH utiliza sondas de DNA marcadas por fluorescência em células que são conjugadas com fluoróforos/fluorocromos para a visualização das anormalidades genéticas. As sondas utilizadas em um diagnóstico de LMC consiste em serem representadas pela cor verde na presença do gene BCR e pela sonda cor vermelha para ABL, contudo com a presença da translocação será visível a cor amarela representada pela junção BCR-ABL. Na figura 7 (A) corresponde a um FISH negativo, ao contrário da (B) em que a presença da sonda amarela confirma o transcrito BCR-ABL (ANKATHIL, 2020).

Figura 9: Técnica de FISH em amostra negativa (A); e amostra positiva (B).



Fonte: Warda (2018).

2.4 Principais alterações hematológicas nas diferentes fases da LMC

O hemograma é um importante exame realizado desde a suspeita da LMC, até o acompanhamento do tratamento e durante toda a vida do paciente que possui essa neoplasia. Com as informações adquiridas através do hemograma e com a leitura da lâmina realizada no laboratório, o médico pode acompanhar as fases na qual a leucemia se encontra e analisar a melhor forma de minimizar as alterações que provocam diferentes sintomas acometendo a vida do paciente (GOMES, 2020).

A fase crônica se apresenta no hemograma com alterações como leucocitose com desvio à esquerda (> 50.000 leucócitos/mm³) predomínio de neutrófilos e mielócitos, porém, a contagem de metamielócitos apresenta-se baixa, ao contrário dos basófilos e eosinófilos que estarão aumentados. Nesta fase também há presença de anemia sendo normocítica/normocrômica e a contagem de plaquetas apresenta valores normais ou aumentados, sendo incomum a presença de plaquetopenia. A porcentagem de blastos presente não ultrapassa os 10% e quando diagnosticado a LMC o tratamento tem uma melhor resposta nessa primeira fase (quadro 4) (TERAPÊUTICAS, 2020).

Quadro 4: Alterações encontradas na fase crônica.

Fase da doença	Parâmetro analisado	Valores encontrados
Fase Crônica	Leucograma – Contagem de leucócitos	Leucocitose (> 50.000 leucócitos/mm ³), com desvio à esquerda
	Leucograma – Diferencial	Predomínio de neutrófilos e mielócitos Diminuição de metamielócitos Raros promielócitos Presença de até 10% de blastos Basofilia e eosinofilia
	Eritrograma	Anemia normocítica e normocrômica Presença de eritroblastos
	Plaquetas	Valor normal ou aumentado

Fonte: Sosselas; Zoppas; Weber (2017).

Quando não há uma estabilidade na FC, a leucemia avança para a próxima fase, denominada FA, caracterizada por acarretar perfis hematológicos com aumento significativo nos parâmetros em pouco tempo e pelo desenvolvimento de alterações cromossômicas adicionais (as mais comuns são trissomia 8, duplo PH, isocromossomo 17q). Na FA observa-se

leucocitose progressiva, esplenomegalia persistente e aumento da porcentagem de blastos no sangue periférico e na medula óssea, situando-se entre 10% e 19%, conforme critérios da OMS. Há ainda aumento no número de basófilos, acentuação do quadro anêmico e redução da contagem de plaquetas, que pode variar entre <100.000 e >1.000 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Conforme evidenciado na quadro 5, o quadro clínico de uma medula óssea em fase acelerada é marcado por uma acentuada hiper celularidade com predomínio marcante da linhagem mieloide, indicando a intensificação da atividade proliferativa. A presença de blastos apresenta aumento significativo em sua contagem, há maior proliferação de megacariócitos e nessa fase já é possível observar presença de fibrose através da biópsia de medula. Há uma esplenomegalia persistente e sem resposta ao tratamento, necessário a realização de técnicas citogenéticas para acompanhamento da evolução clonal (VIEIRA, 2019).

Quadro 5: Alterações na fase acelerada.

Parâmetro	Achados laboratoriais
Blastos (sangue periférico ou medula óssea)	10–19%
Basófilos (sangue periférico)	$\geq 20\%$
Plaquetas	$>1000 \times 10^9/L$ não responsivo à terapia ou $<100 \times 10^9/L$ não relacionado ao tratamento
Esplenomegalia	Progressiva, sem resposta ao tratamento
Leucócitos	Aumento, sem resposta ao tratamento
Citogenética	Evolução clonal
Outros	Proliferação de megacariócitos e fibrose

Fonte: Do Rego (2015).

Clinicamente, os pacientes apresentam agravamento dos sintomas como suores, febre, perda de peso e aumento progressivo do baço sem resposta satisfatória ao tratamento. As alterações encontradas nessa fase refletem a perda do equilíbrio homeostático devido a evolução clonal de células leucêmicas e a perda da resposta terapêutica. Essa fase torna se um marco de mudanças críticas e um sinal e alerta, sua progressão rápida e inesperada transforma o quadro clínico do paciente em instável e o risco de evolução para crise blástica é iminente, tornando indispensável a constante avaliação celular e clínica (COUPLES, 2018).

Com a evolução da doença que pode ocorrer em dias, meses ou anos pós diagnóstico, a crise blástica tem característica extremamente semelhantes às da leucemia mieloide aguda pois

a presença de blastos se encontra em porcentagens >20% tanto na MO quanto no sangue periférico, desenvolvendo assim a doença extramedular caracterizada pelo extravasamento de blastos em vários órgãos como linfonodos e pele. Os pacientes nesse quadro apresentam um quadro clínico extremamente complicado, com plaquetas baixas e mais suscetíveis a infecções e hemorragias, a esplenomegalia atinge suas maiores dimensões. Nessa fase, novas alterações citogenéticas tendem a aparecer complicando ainda mais o quadro do paciente (quadro 6) (DA CUNHA, 2018).

Quadro 6: Alterações características da crise blástica.

Parâmetro	Achados laboratoriais
Blastos (sangue periférico ou medula óssea)	≥ 20% blastos
Biópsia de medula óssea	Grandes focos ou aglomerados de blastos
Extra-medular (exceto baço_)	Proliferação de blastos

Fonte: Do Rego (2015).

2.5 Leucemia mieloide crônica associada a síndromes genéticas ou anormalidades cromossômicas adicionais

A evolução clonal presente na LMC é o resultado de uma mutação cromossômica denominada BCR-ABL, devido aos cromossomos e seus pontos de quebra afetados, porém como há uma produção desordenada acontecendo em células já modificadas em seus genes, esse tipo de mutação pode levar ao aparecimento de novas anormalidades, tornando a clínica e a terapêutica do paciente mais agravante. Estudos demonstram que em suas fases de evolução (FA-CB) é o período em que mais ocorre o aparecimento de novas anomalias citogenéticas (NARDINELLI, 2020).

Além do aparecimento do cromossomo Philadelphia, há casos conhecidos em que foram detectados a duplicação do PH, a trissomia 8 e o isocromossomo 17 em cerca de 77% na CB, resultado do acúmulo de modificações e danos causados no DNA enquanto há uma ineficiente reparação nessa fase. Chamadas de anomalias cromossômicas adicionais (ACA), quando acrescentadas ao quadro de LMC contribuem para um aumento no potencial de proliferação celular facilitando a progressão da doença no organismo e dificultando a terapêutica utilizada (PEIXOTO, 2017).

Outro grupo que está envolvido e possui pré disposição a desenvolver a LMC é o dos pacientes que já possuem alguma alteração cromossômica, como as Síndromes de Down,

Síndrome de Bloom, Anemia de Fanconi e outras. Em Síndromes de Down, apesar de serem mais comuns as leucemias agudas, há também uma predisposição para as crônicas em decorrência das alterações somáticas adicionais. A presença de ACA e outras síndromes modificam o padrão apresentado pela LMC comum, exigindo maior cautela em quadros como esses (SANTOS, 2023).

O acompanhamento e a realização de exames citogenéticos e de biologia molecular periódicos detectam essas anormalidades que antes não estavam presentes, e com o passar dos anos suas respectivas alterações podem vir a aparecer. A presença dominante do gene quimérico BCR-ABL interfere nos sistemas de reparo do DNA modificando e influenciando a aparição de novas mutações genéticas ao mesmo tempo que é responsável pela evolução das fases (DEININGER et al., 2020)

A presença dessas alterações genéticas adicionais confere à doença um comportamento mais agressivo, com pior resposta terapêutica e maior risco de transformação para a fase blástica sendo ela mieloide ou linfoide. Diante disso, é fundamental um acompanhamento mais rigoroso e frequente, bem como a adoção de estratégias terapêuticas individualizadas, considerando o perfil genético de cada paciente.

2.6 A contribuição do Biomédico no perfil hematológico da LMC

A biomedicina é uma ciência que possibilita fornecer informações diagnósticas de diversas patologias, tendo conhecimento do mecanismo de funcionamento tanto do corpo humano como de possíveis agentes infecciosos que possam tirar a homeostase do mesmo, pois abrange conhecimento de áreas como a fisiologia, biologia, imunologia e anatomia. Com foco em pesquisas e análises clínicas, esse profissional atua em exames clínicos, identificando microrganismos, classificando patologias e interpretando resultados laboratoriais. A formação em biomedicina possibilita atuações específicas através de pós graduação, tais como a estética, hematologia, microbiologia, biologia molecular e diversas de outras (NAOUM, 2015).

Na área de análises clínicas o biomédico tem como responsabilidade analisar a saúde do paciente através de resultados obtidos por exames, sejam eles de sangue ou de outro material biológico por diversos setores como hematologia, urinálise, parasitologia, bioquímica, imunohormônio, microbiologia e outros. Dito isso, é de suma importância que o profissional biomédico seja devidamente capacitado e possua amplo conhecimento sobre as possíveis alterações laboratoriais, a fim de interpretá-las corretamente e repassá-las ao médico. As informações contidas em um laudo são fundamentais, pois influenciam diretamente na tomada de decisão quanto ao tratamento e à prevenção de doenças (ARAGÃO; ARAÚJO, 2019).

Dentro de um laboratório de análises clínicas, o setor de hematologia é responsável por estudar e analisar os componentes sanguíneos por meio de exames como o hemograma. Nele é quantificado e qualificado as células presentes no sangue pois o desenvolvimento de patologias provoca alterações visíveis por meio deste exame. Vários parâmetros são analisados nesse setor expressando condições importantes na investigação diagnóstica e tornando o hemograma uma ferramenta crucial e indispensável para controle, observação da evolução em tratamentos e para uma possível remissão da doença (DUTRA et al., 2020).

Através da análise microscópica minuciosa realizado pelos profissionais, diversas patologias são diagnosticadas e monitoradas com o auxílio desses laudos fidedignos. As diversas morfologias encontradas na LMC, seja de leucócitos, plaquetas e eritrócitos podem ser avaliadas e utilizadas para uma melhor terapêutica em cada caso, além de muitas vezes ser notado a disfunção da medula óssea em exames de rotina, posteriormente sendo solicitado análise mais aprofundada (MORA et al., 2023).

O biomédico apto a atuar no setor de hematologia exerce um papel importante na contribuição de laudos corretos, trabalhando em conjunto com outros profissionais da área que visam a melhora da saúde do paciente através da ciência. A atuação do biomédico no

diagnóstico e acompanhamento da leucemia é um passo muito importante para controle da doença, que possui fases evolutivas podendo ser acompanhadas através do hemograma. A longa caminhada em busca da cura sendo para a leucemia ou outra patologia, sempre vem acompanhada de diversos exames, no qual o biomédico está presente e comprometido em entregar um resultado confiável, evidenciando aos pacientes a importância desses profissionais na saúde (CRBM, 2016).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A leucemia mieloide crônica é uma neoplasia caracterizada pela proliferação anormal de células precursoras da linhagem mieloide, que atinge, em sua maioria, homens na faixa etária de 40 a 60 anos. É frequentemente descoberta por meio de exames de rotina, apresentando alterações características no hemograma que levantam a suspeita da patologia. Os pacientes em sua maioria não possuem sintomas o que dificulta e acaba levando a um diagnóstico tardio.

Uma descoberta marcante dessa leucemia, que a diferencia das demais, é sua mutação por meio de translocação nos cromossomos 9 e 22, resultando na formação do cromossomo Filadélfia, que possui uma função de tirosina quinase desregulando a homeostase da medula óssea. Outra característica é a possibilidade de evolução em três diferentes fases, conhecidas como Fase crônica, Fase acelerada e Crise blástica, cada uma com quadros clínicos e hematológicos específicos.

O monitoramento pode ser feito por meio de diversos exames e técnicas atualmente disponíveis, mas o acompanhamento por meio do hemograma ainda se mostra de suma importância em quadros de LMC, devido a sua qualificação e quantificação dos elementos sanguíneos presentes e por ser de fácil acesso e realização. A evolução das fases pode ser identificada através do esfregaço sanguíneo, que permite a observação da presença de células imaturas na corrente sanguínea.

As alterações hematológicas expressadas pela oncoproteína causam um aumento significativo de células imaturas na corrente sanguínea, sendo essas demarcadas pelos diversos níveis referentes a linhagem mieloide, mais comumente a dos neutrófilos caracterizando desvio à esquerda. E durante a evolução de cada fase, que pode acontecer anos pós diagnóstico, essas proliferações se intensificam, agravando o quadro do paciente tornando o mais delicado e urgente de ser estabilizado.

A junção de técnicas citogenéticas, de biologia molecular e outras que visam identificar alterações cromossômicas, formam o conjunto solicitado para diagnosticar uma LMC. Essa

patologia requer uma atenção minuciosa principalmente quando estiver em sua fase acelerada, a qual pode evoluir para a crise blástica, em que se encontra o pior prognóstico e quadro do paciente. Com baixos números de plaquetas, a possibilidade de hemorragias e infecções se torna um grande risco à vida do paciente.

Algumas características referentes as fases dessa leucemia são a leucocitose com desvio à esquerda, a porcentagem de blastos que as diferem em 3 fases, a esplenomegalia se desenvolvendo no paciente. Ainda há a possibilidade de aparição de novas mutações genéticas durante a evolução da doença, o que agrava os sintomas e as alterações presentes.

Portanto, torna-se importante e inevitável o entendimento das alterações referentes ao hemograma, o qual traz informações cruciais da saúde do paciente e das três linhagens sanguíneas. A LMC, por ser em sua maioria assintomática na primeira fase, leva ao diagnóstico de uma patologia que exige muito cuidado e atenção dos profissionais envolvidos no processo de acompanhamento e diagnóstico de neoplasias hematológicas.

REFERÊNCIAS

ABRALE. O cromossomo Philadelphia e o gene BCR-ABL na LMC - Abrale Disponível em: <https://abrale.org.br/doencas/leucemia/lmc/cromossomo-filadelfia-e-o-bcr-abl/> Acesso em: 13/10/2024.

ALMEIDA, Newton Jose Guidetti. 2020.

https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/bibliotecadigital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/77.pdf.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Phases of Chronic Myeloid Leukemia. 2022. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/detectiondiagnosis-staging/staging.html>. Acesso em: 14/09/2024

ANKATHIL, Ravindran *et al.* Clinical implications of conventional cytogenetics, fluorescence in situ hybridization (FISH) and molecular testing in chronic myeloid leukaemia patients in the tyrosine kinase inhibitor era—a review. **Malays J Pathol**, v. 42, n. 3, p. 307-321, 2020. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Acesso em 29/09/2024.

ARAGÃO, Diêgo Passos; ARAUJO, Raquel Márgda Lima. Orientação ao paciente antes da realização de exames laboratoriais. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 51, n. 2, p. 98-102, 2019.

ARAÚJO, Mariane Castardo et al. Padronização de montagem de cariótipo humano por meio de cultivo de linfócitos e bandeamento G: Standardization of human karyotyping through lymphocyte culture and G-banding. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 6, p. 24863-24871, 2022.

BONFIM, Alice Cristina Santos *et al.* O papel da citogenética e da biologia molecular no diagnóstico da Leucemia Mieloide Crônica. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 2, p. 5153-5164, 2022.

BONAVIGO, Andrei Gustavo; SARTURI, P. R. Comparação entre o diagnóstico citogenético e por biologia molecular das leucemias mieloides crônicas (LMC): uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Clinical Analyses**, v. 50, n. 2 supl 2, p. 47, 2018.

BRAUN, Theodore P.; EIDE, Christopher A.; DRUKER, Brian J. Resposta e resistência às terapias direcionadas ao BCR-ABL1. **Célula cancerosa**, v. 37, n. 4, p. 530-542, 2020.

CAMPREGHER, Paulo. Standards for the diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 54, n. 2, p. 68-68, 2018.

CARLETTO, Aline Taranto *et al.* **Auditoria remota para avaliação da qualidade laboratorial aos parâmetros do hemograma: hemoglobina, glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas-2018. diagnóstico e sugestões de melhoria.** 2022. Tese de Doutorado.

CAVALCANTE, Ana Beatriz Ribeiro; DE LIMA LUNA, Mylena. Inibidores de tirosina quinases no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC)-revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 3, p. e69938-e69938, 2024.

CELLWIKI. *Myeloid chronic (CML)*. Disponível em: <https://www.cellwiki.net/en/pathology/myeloid-chronic-cml-2>. Acesso em: 30 mai. 2025.

CORDEIRO, F. de N. C. dos S.; BOTELHO, N. M. Avaliação de lacunas de conhecimento em interpretação do hemograma. **Cuadernos de Educación y Desarrollo**, [S. l.], v. 16, n. 3, p. e3690, 2024. DOI: 10.55905/cuadv16n3-075. Disponível em: <https://ojs.europublications.com/ojs/index.php/ced/article/view/3690>. Acesso em: 29 aug. 2024.

COUPLES, reproductive treatment of homosexual. Diagnóstico de leucemia mieloide crônica em fase acelerada: relato de caso. **Brasília Med**, v. 55, p. 22-26, 2018.

CRBM. Manual do biomédico. História, atuação, importância para a saúde, para educação e para a sociedade brasileira. Disponível em: <https://crbm6.gov.br/manual-biomedico>>. Acesso em: 01/11/2024.

DA CUNHA, Ana Beatriz Gonçalves. Leucemia Mieloide Crônica. 2018.

DA CRUZ, Daniele Carvalho et al. Perfil epidemiológico dos óbitos por leucemia no Brasil nos anos de 2018 a 2023. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 5, p. e1813545648-e1813545648, 2024.

DE ANDRADE, Reginaldo José; MARTINS, Priscila. Tratamento da leucemia mieloide crônica com inibidores da tirosina quinase. **Revista Thêma et Scientia**, v. 8, n. 1E, p. 161-171, 2018.

DE ARAÚJO, Caroline esthefani passos *et al.* Centro universitário presidente Antônio carlos-unipac curso de biomedicina. 2022

DEININGER, et al. Leucemia Mielóide Crônica, Versão 2.2021, Diretrizes de Prática Clínica da NCCN em Oncologia. *J Natl Compr Canc Netw*. 1º de outubro de 2020; 18(10):1385-1415. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0047. PMID: 33022644.

DE CIÊNCIA, Academia; DE FREITAS BAZAN, Lisandra. Leucemia Mielóide Crônica, 2015.

DE SOUZA, Bruna Freitas; CORREIA, Claudia Maria; VIVAN, Silva Rosália Hernandes Fernandes. Leucemias mieloides crônicas aspectos clínicos, laboratoriais e farmacológicos, 2022.

DE OLIVEIRA, Erna Hérica Domingues *et al.* A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). **Genética na escola**, v. 14, n. 2, p. 88-97, 2019.

DE OLIVEIRA GOMES, Aline; COELHO, Rafael Tessaro. A Importância do PCR em tempo real (qPCR) no monitoramento de doença residual mínima em leucemia mielóide crônica. **Revista Mato-grossense de Saúde**, v. 1, n. 1, p. 5-15, 2023.

DORFMAN, Luiza Emy *et al.* O papel da citogenética e da biologia molecular no diagnóstico, no tratamento e no monitoramento de pacientes com leucemia mielóide crônica. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 54, p. 83-91, 2018.

DOS SANTOS, Mirella Meireles Ferreira *et al.* Leucemia mielóide, aguda e crônica: diagnósticos e possíveis tratamentos. 2019. Acesso em: 19/10/2024.

DO REGO, Monica Fortes Napoleão. **Leucemia mielóide crônica—aspectos clínicos e fatores que influenciaram a resposta citogenética em pacientes tratados com imatinibe no estado do piauí**. 2015. Tese de Doutorado. [sn].

DE SOUZA, Bruna Freitas *et al.* Leucemias mieloides crônicas aspectos clínicos, laboratoriais e farmacológicos. **Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa**, v. 38, n. especial, p. 83-98, 2022.

DUTRA, Robson Azevedo *et al.* A importância do hemograma no diagnóstico precoce da leucemia. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 7, p. e3529-e3529, 2020.

FERREIRA, Cleidiane de Sá Gonçalves; RIBEIRO, Jennifer Vitória Ferreira; OLIVEIRA, Mariana Leal. Importância do hemograma no diagnóstico da anemia: uma revisão bibliográfica. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**, v. 7, n. 1, 2024 acesso em 29/09/2024

- FÉLIX, ANA CARLA PEREIRA. Pós graduação em hematologia essencial e prática.2019
- FOPPA, Carolina Ester et al. Aplicações da metodologia fish em citogenética de neoplasias. 2015.
- FREITAS, J. S. et al. LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA COM TRANSCRITO BCR:: ABL1 P230-RELATO DE CASO. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 46, p. S1082, 2024.
- GOMES, Silvana Elias. Academia de Ciência e Tecnologia De São José do Rio Preto-SP 11ª Hematologia e Banco de Sangue.2020
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). *Leucemias – Estimativas por neoplasia (taxas brutas)*. Rio de Janeiro: INCA, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/por-neoplasia-taxas-brutas/leucemias>. Acesso em: 30 mai. 2025.
- LEITE, Fernanda Painsi *et al.* Uso da PCR em tempo real para confirmação da doença residual mínima em pacientes curados da Leucemia Mielóide Crônica. **An. Eletrônico do IX Encontro Int. Produção Científica UniCesumar**, p. 4-8, 2015.
- LOPES, Antônia de Jesus Rosa; MARQUES, Amilton. exames laboratoriais para diagnóstico e acompanhamento terapêutico em pacientes com leucemia mielóide aguda. -, 2020.
- LOPES, C. A.; FARIA, L. C. O. Análise da mortalidade por leucemia mieloide no brasil, entre os anos de 2018 E 2022. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 46, p. S1079, 2024.
- LÖSCH, Silmara; RAMBO, Carlos Alberto; FERREIRA, Jacques Lima. A pesquisa exploratória na abordagem qualitativa em educação. **Revista Ibero-Americana de Estudos em Educação**, p. e023141-e023141, 2023.
- MELO, Amanda Silva de. Leucemia mieloide crônica: aspectos moleculares, laboratoriais e terapêuticos. 2023.
- MEDEIROS, Emerson Augusto de; VARELA, Sarah Bezerra Luna; NUNES, João Batista Carvalho. Abordagem Qualitativa: estudo na pós-graduação em educação da Universidade Estadual do Ceará (2004–2014). **Holos**, v. 2, p. 174-189, 2017.
- MORA, Stalin Fabián Martinez *et al.* Leucemia: Valores del hemograma. **Polo del Conocimiento: Revista científico-profesional**, v. 8, n. 6, p. 455-469, 2023.

NAOUM, Paulo César. Biomedicina: guia para estudantes e graduados em cursos de biomedicina / Paulo Cesar Naoum. 3. ed. São José do Rio Preto : AC&T, 2005. 62 p. Complementar

NARDINELLI, Luciana. Avaliação da expressão de genes e miRNAs relacionados aos mecanismos de reparo ao dano do DNA em pacientes com leucemia mieloide crônica ao diagnóstico e na crise blástica. 2020.

OLIVEIRA, Raimundo Antonio Gomes. Hemograma: como fazer e interpretar / Raimundo Antonio Gomes Oliveira. – 2. Ed. – São Paulo : Red Publicações, 2015.

PEIXOTO, Paloma Pinheiro de Aquino. **Leucemia mieloide crônica: uma revisão de literatura**. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

PINTO, Derek Klinger Buás et al. Relação entre leucemias e o Cromossomo Filadélfia. **TÓPICOS EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**, 2020.

RODRIGUES, Gabriela Stocco *et al.* Leucemia no Brasil: Uma análise detalhada (2017-2023). **Revista Brasileira Medicina de Excelência**, v. 2, n. 3, p. 384-391, 2024.

ROMERO GONZALEZ, Adrián. Leucemia mieloide crônica, paradigma de tratamiento en Oncohematología. **Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter**, Ciudad de la Habana , v. 36, n. 3, p. , sept. 2020. Disponible en <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000300001&lng=es&nrm=iso>. accedido en 28 agosto 2024. Epub 01-Feb-2021.

ROSS, Michael H.; PAWLINA, Wojciech; BARNASH, Todd A. **Atlas de histologia descritiva**. Artmed Editora, 2016.

ROSSETTO, Cristina Ferreira Ramos. Avaliação do bandeamento cromossômico por digestão enzimática e tratamento com solução tampão citratado. 2015.

SANCHES, Caroline Nicodemo. Principais anemias em idosos e importância do hemograma na identificação laboratorial. 2023.

SANTOS, Thiago Haniel Gomes. Leucemia mieloide crônica atípica e seus desafios para o diagnóstico. 2023.

SOSSELA, Fernanda Roberta; ZOPPAS, Barbara Catarina de Antoni; WEBER, Liliana Portal. Leucemia Mieloide Crônica: aspectos clínicos, diagnóstico e principais alterações observadas no hemograma. **RBAC**, v. 49, n. 2, p. 127-30, 2017.

SOUSA, Graciele Ribeiro. Diagnóstico Laboratorial e Tratamentos da Leucemia Mieloide Crônica, 2015.

SOUZA, Beatriz; de, martins alves. Leucemia mieloide crônica: diagnóstico no hemograma. 2022.

SOUZA, Caroline morcilo de. Leucemia mielóide crônica: fisiopatologia, diagnóstico e a evolução para a crise blástica. 2023.

SOUSA, Carolina Santos de. PEREIRA, Juliana Santos Montenegro. MOURA, Gioconda Emanuella Diniz de Dantas. *Citogenética e biologia molecular no curso clínico e diagnóstico da leucemia mieloide crônica*. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, 2022. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstreams/ee7b318c-5396-4b5d-b1ce-aa646151936f/download>. Acesso em: 27 maio 2025

TERAPÊUTICAS, E. DIRETRIZES. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas-Leucemia Mieloide Crônica de Crianças e Adolescentes. 2020.

UNICAMP. Universidade Estadual De Campinas. Atlas de Anatomia Patológica. Disponível em: <https://anatpat.unicamp.br/lamhemo5.html>.2020. Acesso em: 29 maio 2025.

VIANA, Máilla Rebouças. Análise Citogenética e Molecular (FISH) de pacientes com Leucemia Mielóide Crônica em terapia com Inibidores de tirosino quinase no Estado da Bahia. 2016. Acesso em 20/10/2024.

VIANA, Flavia de Camargo. Os exames laboratoriais e sua importância como prevenção a saúde. 2024. Acesso em 29/09/2024.

VIEIRA, Thiago Henrique. Análise dos nichos da medula óssea na leucemia mieloide crônica. 2019.

WARDA, Walid. **Ciblage de la cellule souche leucémique exprimant la protéine IL-1RAP: Approche d'immunothérapie anti-tumorale utilisant des lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène (CAR)**. 2018. Tese de Doutorado. Université Bourgogne Franche-Comté; Université Libanaise.

WHO,2022.https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=36&populations=903_904_905_908_909_935