

# TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA COM INIBIDORES DA TIROSINO QUINASE<sup>1</sup>

MARTINS, Priscila<sup>2</sup>  
ANDRADE, Reginaldo José<sup>3</sup>

## RESUMO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia do sistema hematopoiético do tipo mieloproliferativa crônica clonal, caracterizada por leucocitose com desvio à esquerda, esplenomegalia e pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), que resulta da translocação recíproca e equilibrada entre os braços longos dos cromossomos 9q34 e 22q11, gerando a proteína híbrida BCR-ABL, com atividade aumentada de tirosino quinase. Novas modalidades de tratamento têm permitido que os portadores de LMC levem uma vida normal, por um tempo possivelmente muito mais longo do que aquele imaginado há alguns anos. Frente ao exposto, desenvolvemos a presente pesquisa com o objetivo de obter maior compreensão das novas drogas antineoplásicas, que têm como mecanismo de ação a inibição da enzima tirosino quinase. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, que objetivou identificar evidências científicas relacionadas ao tratamento da LMC. A busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE, SciELO, LILACS, JURN, Cochrane Library e Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, em que foram selecionados 39 artigos científicos para fazerem parte da amostra. O desenvolvimento do presente estudo possibilitou um aprofundamento na fisiopatologia da LMC e garantiu uma análise da classe de drogas inibidoras da tirosino quinase, que tem se mostrado uma excelente escolha terapêutica, uma vez que proporciona tratamento eficiente, seguro e com bom prognóstico aos pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Leucemia Mieloide Crônica, Tratamento, Inibidoras de Tirosino Quinase, Neoplasia Hematopoiética.

## TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WITH TYROSINE KINASE INHIBITORS

### ABSTRACT

Chronic Myelogenous Leukemia (CML) is a neoplasm of the chronic clonal myeloproliferative haematopoietic system, characterized by left leukocytosis, splenomegaly and the presence of the Philadelphia (Ph) chromosome, which results from the reciprocal and balanced translocation between the long arms of the Chromosomes 9q34 and 22q11, generating the hybrid BCR-ABL protein with increased tyrosine kinase activity. New treatment modalities have allowed CML patients to lead a normal life, possibly for a much longer time than imagined within a few years. In view of the foregoing, we have developed the present research with the objective of obtaining a better understanding of the new antineoplastic drugs that have the inhibition of the enzyme tyrosine kinase as a mechanism of action. It is a systematic review of the literature, which aimed to identify scientific evidence related to the treatment of CML. The search was performed in the MEDLINE, SciELO, LILACS, JURN, Cochrane Library and Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy databases, in which 39 scientific papers were selected to be part of the sample. The development of the present study enabled a deepening in the pathophysiology of CML and ensured an analysis of the class of tyrosine kinase inhibitor drugs has proved to be an excellent therapeutic choice, since it provides efficient, safe and good prognostic treatment for patients.

**KEYWORDS:** Chronic Myeloid Leukemia, Treatment, Tyrosine Kinase Inhibitors, Hematopoietic Neoplasia.

---

<sup>1</sup> Artigo elaborado a partir de pesquisa realizada como Trabalho de Conclusão de Curso – TCC, do uso de Medicina, da Faculdade Assis Gurgacz.

<sup>2</sup> Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz (FAG) e-mail: pri20martins@outlook.com

<sup>3</sup> Professor Orientador Docente do curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz (FAG) e-mail: andradej1@hotmail.com

## 1. INTRODUÇÃO

Nos últimos dez anos, a Leucemia Mieloide Crônica (LMC) deixou de ser uma doença inexoravelmente fatal. Novas modalidades de tratamento têm permitido que os portadores de LMC levem uma vida normal, por um tempo possivelmente muito mais longo do que aquele imaginado há alguns anos. Frente ao exposto, desenvolvemos a pesquisa com o objetivo de obter maior compreensão dos desafios da patologia e das novas escolhas terapêuticas que surgiram com o avanço da medicina e da farmacologia. Este estudo consta de uma investigação exploratória e descritiva, enfocando as novas drogas antineoplásicas que têm como mecanismo de ação a inibição da enzima tirosino quinase ABL para que, através da pesquisa, haja a ampliação da percepção de que estas drogas proporcionam tratamento eficiente e bom prognóstico ao paciente com Leucemia Mieloide Crônica.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 A LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

A leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia do sistema hematopoiético, caracterizada pela expansão clonal de uma célula tronco primitiva e pluripotente denominada “stem cell” que tem a capacidade de se diferenciar em células mielóides, monocíticas, megacariocíticas e células B e T. (DRUKER *et al*, 2001). É, portanto, uma doença mieloproliferativa crônica clonal, caracterizada por leucocitose com desvio à esquerda, esplenomegalia e pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), que resulta da translocação recíproca e equilibrada entre os braços longos dos cromossomos 9q34 e 22q11, gerando a proteína híbrida BCR-ABL, com atividade aumentada de tirosino quinase. (TEFFERI *et al*, 2005).

A proteína BCR-ABL está presente em todos os pacientes com LMC, e sua hiperatividade desencadeia liberação de efetores da proliferação celular e inibidores da apoptose, sendo sua atividade responsável pela oncogênese inicial da LMC. (BAIN, 2005). Por ser uma enzima que participa do metabolismo celular, a tirosino quinase está relacionada a várias patologias. Os mecanismos principais resultantes na mieloproliferação constante das células malignas são a alteração da adesão das células progenitoras às células estromais e à matriz extracelular, a manutenção de um sinal mitogênico constante e a resistência apoptótica celular. (RAVANDI *et al*,

2001). A enzima tirosino quinase ABL confere à célula leucêmica alta resistência à morte celular independentemente do agente indutor deste processo. (HAMÚ *et al*, 2007). A descoberta dessa alteração molecular não apenas aprimorou o diagnóstico da LMC mas possibilitou o desenvolvimento de terapia dirigida contra esse defeito molecular e, posteriormente, de métodos de monitoração de doença residual mínima (DRM). (TEFFERI *et al*, 2005).

A incidência da LMC é de um a dois casos para cada 100 mil habitantes/ano, representa aproximadamente 15% de todas as leucemias, afeta ambos os sexos, mas com predominância no sexo masculino. (HENDERSON *et al*, 2000). A mediana de idade ao diagnóstico é de 55 a 60 anos, com menos de 10% dos casos em pacientes com menos de 20 anos. (GILES *et al*, 2007). A radiação ionizante em altas doses é o fator de risco mais associado ao surgimento da LMC, enquanto a participação de agentes químicos e biológicos, embora sugestivos, não parecem exercer muita influência no aparecimento da doença. (LEE, 2000)

Classicamente, a LMC é subdividida de acordo com sua evolução, exames clínicos e laboratoriais em três fases: crônica (FC), acelerada (FA) e crise blástica (CB). (SAWYERS, 2001). Na FC, que pode durar por anos, ocorre proliferação clonal maciça das células granulocíticas, que mantem a capacidade de diferenciação, sendo a doença facilmente controlada. Alguns pacientes são assintomáticos, mas outros apresentam astenia, fadiga, cefaleia, irritabilidade, febre, sudorese noturna e perda de peso. (CORTES e KANTARJIAN, 2003).

Posteriormente, num período de tempo variável, o clone leucêmico perde a capacidade de diferenciação e a doença passa a ser de difícil controle (FA), que caracteriza-se pelo aumento de blastos na medula óssea e no sangue periférico, leucocitose e basofilia no sangue periférico, anemia e trombocitopenia. Clinicamente, o paciente torna-se refratário ao tratamento empregado na fase crônica e pode apresentar progressão da hepato-esplenomegalia. (CORTES e KANTARJIAN, 2003). Finalmente a doença progride para uma leucemia aguda ou CB, definida hematologicamente pelo aumento de blastos leucêmicos (linfóides ou mielóides) no sangue periférico e/ou medula óssea (mais de 20%). Nesse estágio da doença, muitos pacientes evoluem para o óbito entre três e seis meses. A progressão para a fase acelerada e blástica parece estar associada, principalmente, à instabilidade genômica, o que predispõe ao aparecimento de outras anormalidades moleculares. (HELLWIG *et al*, 2006).

Estudos têm evidenciado que novas drogas estão sendo desenvolvidas para que sejam utilizadas em pacientes nos quais o tratamento convencional tenha falhado ou que efeitos adversos intensos tenham sido observados no paciente. A composição destas novas drogas baseia-se na inibição específica da expressão gênica da doença e tem a função de bloquear a atividade quinase da proteína BCR/ABL levando à remissão da LMC. (KANTARJIAN *et al*, 2002).

Os passos iniciais da terapia para LMC são a estabilização das células sanguíneas, a resposta hematológica e citogenética. A resposta hematológica inclui redução na contagem absoluta de células brancas, eliminação de células mieloides imaturas do sangue periférico e erradicação dos sinais e sintomas da doença. A resposta citogenética é baseada na redução ou eliminação de células do cromossomo Ph+. (COPLAND *et al*, 2006).

As terapias convencionais para o controle da LMC são a quimioterapia com hidroxiureia, terapias medicamentosas com interferon-alfa (INF- $\alpha$ ), bussulfano ou citarabina em baixa dose, drogas inibidoras de tirosino quinase, transplante alogênico de medula óssea (TMO) e infusão de linfócito do doador (donor lymphocyte infusion - DLI). (O'BRIEN *et al*, 2003). A única modalidade terapêutica considerada curativa é o TMO, cujo sucesso depende de múltiplos fatores que incluem a idade, a fase da doença e a histocompatibilidade entre o doador e o receptor. (GILES *et al*, 2004). Entretanto o tratamento da LMC avançou consideravelmente nos últimos anos e a terapia molecular com inibidores de tirosino quinase mudou drasticamente a terapia convencional, demonstrando resultados promissores para pacientes com esta doença. (KURODA *et al*, 2007).

## 2.2 GENÉTICA DA LMC

A LMC está associada a uma alteração citogenética específica conhecida como cromossomo "Philadelphia" (Ph). (MELO *et al*, 2003). Embora observado em outras leucemias e até mesmo em condições neoplásicas não hematopoéticas, ele é reconhecido como marcador citogenético da LMC e sua detecção tem implicações no diagnóstico, prognóstico e na terapêutica da doença. (KABAROWSKI e WITTE, 2000). O cromossomo Ph resulta de uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22. Esta translocação t(9;22)(q34;q11) justapõe o oncogene ABL (Abelson Leukemia Vírus), mapeado no cromossomo 9, ao gene BCR (Breakpoint Cluster Region), mapeado no 22. (SOUZA e PAGNANO, 2004).

Em condições normais, o gene BCR codifica uma proteína com função relacionada à regulação do ciclo celular, enquanto o gene ABL codifica uma proteína tirosina quinase. (KALIDAS *et al*, 2001). A proteína quimérica resultante da fusão BCRABL apresenta uma atividade tirosina-quinase elevada, responsável pela patogênese da doença. O neogene BCR-ABL é o responsável pelo processo molecular que determina a transformação da célula progenitora hematopoética normal em maligna. (WESTERMANN *et al*, 2004).

A célula leucêmica BCR-ABL apresenta uma mieloproliferação contínua resultante, provavelmente, de três mecanismos principais: alteração da adesão das células progenitoras às

células estromais e à matriz extracelular, (GORDON *et al*, 2000) manutenção de um sinal mitogênico constante (PUIL *et al*, 2000) e resistência à apoptose celular. (BEDI *et al*, 2000). A tirosina-quinase BCRABL confere à célula leucêmica uma alta resistência à morte celular independentemente do agente indutor deste processo. (RAVANDI *et al*, 2001).

Na LMC, o gene BCR-ABL é ativado pela fosforilação de proteínas como a tirosina quinase quando ligado a um grupo trifosfato de adenosina (ATP). Estas proteínas criam uma cascata de ativação que resultam em um crescimento descontrolado. (GOLAS *et al*, 2003). As novas drogas antineoplásicas ocupam o local de ligação ao ATP fazendo com que este não doe grupo fosfato. Sem a ativação deste grupo não há ativação da cascata de sinalização, o que inibe a divisão celular; portanto, a proteína quinase BCR-ABL tem um papel fundamental na patogênese da LMC. (FAUSEL, 2007).

### 2.3 INIBIDORES DA TIROSINO QUINASE

O primeiro inibidor da tirosina quinase (TKI) ABL a entrar na prática clínica, o imatinibe, fez com que ocorresse uma revolução na possibilidade do tratamento da LMC e é atualmente a primeira escolha de tratamento para todos os pacientes diagnosticados com LMC. (SOVERINI *et al*, 2005). O tratamento fornece uma taxa impressionante de respostas hematológicas completas (CHR) e remissões citogenéticas completas (CCgR), avaliadas em 95% e 94%, respectivamente. (DRUKER *et al*, 2006).

### 2.4 IMATINIBE

O imatinibe é um inibidor seletivo da enzima tirosina quinase ABL, que induz remissão hematológica e citogenética na LMC. (PUTTINI *et al*, 2006). Este medicamento apresenta alto potencial inibitório do gene BCR-ABL atuando especificamente no bloqueio da energia para o domínio tirosina quinase de ABL. (JABBOUR *et al*, 2007). O imatinibe inibe também outras proteínas de sinalização, incluindo o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) e o c-Kit, mas não inibe outras tirosinas quinases como as da família SRC quinase. (TOKARSKI *et al*, 2006).

A competição com o receptor celular de ATP do domínio tirosina quinase de ABL impede a habilidade deste cromossomo transferir grupos fosfato de ATP e resíduos de tirosina fosforilada, o

que previne a transdução de sinais de energia necessários para a proliferação celular e apoptose. (DOBBIN e GADELHA, 2002). O imatinibe foi aprovado para o uso em pacientes com LMC em fase aguda, fase acelerada ou em fase crônica resistentes, ou ainda pacientes que são altamente intolerantes ao IFN- $\alpha$ . (YOKOTA *et al*, 2007). O acompanhamento dos pacientes submetidos ao tratamento com o imatinibe mostrou melhora na taxa de sobrevida dos pacientes com LMC, particularmente no grupo fase acelerada, em que se observou boa resposta hematológica e citogenética em mais de 65% dos casos, após quatro anos da aceleração da doença. (VEDRAME-GOLONI *et al*, 2006).

Os eventos adversos nos pacientes que utilizaram esta droga são mínimos e podem incluir náuseas leves, vômitos, diarreia, mialgia, câibras musculares, erupção cutânea e edemas superficiais, principalmente periorbitários ou em membros inferiores. (FUNKE *et al*, 2005). O imatinibe tem sido confirmado como terapia de primeira linha para a LMC por apresentar respostas duradouras na maior parte dos pacientes, principalmente nos que se encontram em fase crônica da doença; entretanto, alguns pacientes, particularmente nas fases mais avançadas da doença, mostram resistência primária a esta droga ou recaída após uma resposta inicial. (FAUSEL, 2007).

Um dos mecanismos mais estudados de resistência à terapia com imatinibe é o desenvolvimento de mutações pontuais dentro do domínio quinase de BCR-ABL, como a superexpressão de BCR-ABL, mutações no sítio de ligação BCR-ABL, entre outras. (SOVERINI *et al*, 2005). Para atender os pacientes que apresentam resistência ou são intolerantes ao imatinibe, outras opções de drogas antineoplásicas estão sendo utilizadas para o tratamento da LMC, incluindo também combinações terapêuticas que utilizam agentes que regulam uma variedade de vias oncogênicas e de modulação imune. (TODARO *et al*, 2006). As novas drogas fazem parte de uma segunda geração de inibidores de tirosina quinase BCR-ABL e algumas já são utilizadas como terapêutica da LMC, particularmente em pacientes que estão em estágios avançados da doença. (O'HARE *et al*, 2005).

A ação dessas drogas pode ser resumida de acordo com a inibição competitiva ou não ao ATP. Os inibidores competitivos ATP podem ser divididos em duas subclasses, inibidores SRC-ABL e compostos baseados em 2-fenil-aminopirimidina. (DELAMAIN e CONCHON, 2008). O dasatinibe, bosutinibe, AP23464 e o PD166326 são classificados como inibidores da SRC/ABL enquanto o imatinibe, o nilotinibe e o INNO-406 pertencem à última subclasse. Os inibidores não competitivos ao ATP são o MK- 0457 e o ON012380 e estes têm sido desenvolvidos para inibir a fosforilação da mutação T315I do gene BCR-ABL, pois os inibidores competitivos ainda não são capazes de realizar esta função. (MAEKAWA *et al*, 2007). A finalidade destas drogas é diminuir a chance de desenvolvimento de resistência ao imatinibe. (TOKARSKI *et al*, 2006).

### **3. METODOLOGIA**

Trata-se de uma pesquisa descritiva, realizada por meio de revisão sistemática da literatura, que objetivou identificar evidências científicas relacionadas ao tratamento da Leucemia Mieloide Crônica com drogas antineoplásicas que têm como mecanismo de ação a inibição da enzima tirosino quinase ABL. Revisões sistemáticas consistem em integrações de um corpo de pesquisa cuidadosamente elaboradas e executadas, que costumam levar a metanálises e metassínteses, desempenhando papel fundamental no processo de pesquisa e na tentativa de desenvolver uma prática baseada em evidências. (POLIT e BECK, 2011).

A busca foi realizada nas bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), JURN, Cochrane Library e Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, nos idiomas Português e Inglês, com recorte temporal de dezesseis anos, do período de 2000 a 2016. Os descritores utilizados foram: Leucemia Mieloide Crônica, Tratamento, Inibidores de Tirosino Quinase e Neoplasia Hematopoiética; bem como seus respectivos termos na língua inglesa.

Primeiramente os artigos foram analisados e selecionados pelo título e posteriormente pelo resumo, sendo incluídos na amostra 39 artigos específicos sobre o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica. Foram incluídos na pesquisa somente artigos de nível I a VI de evidência, baseando-se na classificação proposta por Galvão (2006):

- Nível I: metanálise de estudos clínicos controlados;
- Nível II: estudo clínico controlado;
- Nível III: estudos com delineamento quase experimental (caso-controle);
- Nível IV: estudos com delineamento não experimental, como pesquisa descritiva correlacional;
- Nível V: relatórios de caso;
- Nível VI: opinião de especialistas ou de comitês de especialistas, com base em estudos clínicos in vitro ou em animais.

Os 39 artigos foram selecionados por ano de publicação, base de dados, categorias temáticas e assunto. Posteriormente, foram discutidos seus níveis de evidência, considerando somente aqueles incluídos nos critérios propostos por Galvão (2006).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou um aprofundamento na fisiopatologia da Leucemia Mieloide Crônica e garantiu uma análise do mecanismo de ação das drogas antineoplásicas que promovem a inibição da enzima tirosino quinase ABL e sua utilização para o tratamento de pacientes com LMC. De um modo geral, essa classe de drogas tem se mostrado uma excelente droga de escolha terapêutica, uma vez que proporcionam tratamento eficiente, seguro e com bom prognóstico aos pacientes, fornecendo uma taxa impressionante de respostas hematológicas completas e remissões citogenéticas completas. Além dos medicamentos descritos neste estudo existem ainda outras drogas que inibem a enzima tirosino quinase ainda estão em desenvolvimento na fase pré-clínica, como AP23464, ON012380 e PD166326. Frente às novas opções terapêuticas disponíveis atualmente para a LMC, conclui-se que há evidências na literatura de que os pacientes possuem a perspectiva e possibilidade de receberem um tratamento satisfatório e efetivo contra a patologia.

#### REFERÊNCIAS

- BAIN BJ. Diagnosis from the blood smear. **N Engl J Med.** v. 353, n. 5, p. 498-507, 2005.
- BEDI A, ZEHNBAUER BA, BARBER JP, *et al.* Inhibition of apoptosis by BCR-ABL in chronic myeloid leukemia. **Blood.** v. 83, n. 2, p. 2038-44, 2000.
- COPLAND M, HAMILTON A, ELRICK LJ, BAIRD JW, ALLAN EK, JORDANIDES N, *et al.* Dasatinib (BMS-354825) targets an earlier progenitor population than imatinib in primary CML but does not eliminate the quiescent fraction. **Blood.** v. 107, n. 11, p. 4532-9, 2006.
- CORTES J, KANTARJIAN H. Advanced-phase chronic myeloid leukemia. **Semin Hematol.** v. 40, n.1, p. 79-86, 2003.
- DELAMAIN MT, CONCHON M. Os inibidores de tirosino quinase de segunda geração. **Rev Bras Hematol Hemoter.** v. 30, n. 1, p. 37-40, 2008.
- DOBBIN JA, GADELHA MP. Mesilato de imatinibe para tratamento da leucemia mieloide crônica. **Rev Bras Cancerol.** v. 48, n. 3, p. 429-38, 2002.
- DRUKER BJ, TALPAZ M, RESTA DJ, PENG B, BUCHDUNGER E, FORD JM, *et al.* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med.** v.344, n. 14, p. 1031-7, 2001.



DRUKER BJ, GUILHOT F, O'BRIEN SG, GATHMANN I, KANTARJIAN H, GATTERMANN H, *et al.* Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukaemia. **N Engl J Med.** v. 355, n. 23, p. 2408-17, 2006.

FAUSEL C. Targeted chronic myeloid leukemia therapy: seeking a cure. **J Manag Care Pharm.** v. 13, n. 8, p. 8-12, 2007.

FUNKE M, VANEUZA MC, LIMA D, SETUBAL D, BITENCOURT M, BONFIN MC, *et al.* Therapy of chronic myeloid leukemia with imatinib mesylate in Brazil: a study of 98 cases. **Rev Bras Hematol Hemoter.** v. 27, n. 3, p. 159-65, 2005.

GALVÃO CM. Níveis de evidência. **Acta Paul Enferm.** v. 19, n.2, p. 10-2, 2006.

GILES FJ, KANTARJIAN H, CORTES J. Novel therapies for patients with chronic myeloid leukemia. **Exp Rev Anticancer.** v. 4, n. 2, p. 271-82, 2004.

GILES FJ, CORTES J, JONES D, BERGSTROM D, KANTARJIAN H, FREEDMAN SJ. MK-0457, a novel kinase inhibitor, is active in patients with chronic myeloid leukemia or acute lymphocytic leukemia with the T315I BCR-ABL mutation. **Blood.** v. 109, n. 2, p. 500-2, 2007.

GOLAS JM, ARNDT K, ETIENNE C, LUCAS J, NARDIN D, GIBBONS J, *et al.* SKI-606, a 4-anilino-3-quinolinecarbonitrile dual inhibitor of Src and Abl kinases, is a potent antiproliferative agent against chronic myelogenous leukemia cells in culture and causes regression of K562 xenografts in nude mice. **Cancer Res.** v. 63, n. 2, p. 375-81, 2003.

GORDON MY, DOWLING CR, RIDLEY GP, *et al.* Altered adhesive interactions with marrow stroma of hematopoietic progenitor cells in chronic myeloid leukemia. **Nature.** v. 328, n. 9, p. 342-44, 2000.

HAMÚ CS, OLIVEIRA MVP, SILVA AM, SILVA CC, CRUZ AD. Polimorfismo do gene tp53 no códon 72 em pacientes com suspeita de LMC. **Rev Bras Hematol Hemoter.** v. 29, n. 4, p. 346-50, 2007.

HELLWIG TM, NACHTIGAL G, ZAGO A, FAGGION J, BEBBER FE, ALMEIDA R, *et al.* Avaliações de variáveis sociodemográficas e clínicas dos pacientes com diagnóstico de leucemia mielóide crônica atendidos no Serviço de Oncohematologia do Hospital Escola UFPEL. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v. 28, n. 22, p. 101-9, 2006.

HENDERSON ES, LISTER TA, GREAVES MF. Leukemia. Philadelphia: W.B. **Saunders.** v. 378, n. 41, p.619, 2000.

JABBOUR E, CORTES JE, GILES FJ, O'BRIEN S, KANTARJIAN H. Current and emerging treatment options in chronic myeloid leukemia. **Cancer Res.** v. 109, n. 11, p. 2171-81, 2007.

KABAROWSKI JHS, WITTE ON. Consequences of BCR-ABL expression within the hematopoietic stem cell in chronic myeloid leukemia. **Stem Cells.** v. 18, n.19, p399-408, 2000.

KALIDAS M, KANTARJIAN H, TALPAZ M. Chronic Myelogenous Leukemia. **American Medical Association.** v. 286, n. 7, p. 895-98, 2001.

KANTARJIAN H, SAWYERS C, HOCHHAUS A, GUILHOT F, SCHIFFER C, GAMBACORTI-PASSERINI C, *et al.* Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. **N Engl J Med.** v. 346, n. 9, p. 645-52, 2002.

KURODA J, KIMURA S, STRASSER A, ANDREEFF M, O'REILLY LA, ASHIHARA E, *et al.* Apoptosis-based dual molecular targeting by INNO-406, a second-generation Bcr-Abl inhibitor, and ABT-737, an inhibitor of antiapoptotic Bcl-2 proteins, against Bcr-Abl-positive leukemia. **Cell Death Differ.** v. 14, n. 9, p. 1667-77, 2007.

LEE SJ. Chronic myelogenous Leukaemia. **Br J Haematol.** v. 111, n. 87, p. 993-1009, 2000.

MAEKAWA T, ASHIHARA E, KIMURA S. The Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitor imatinib and promising new agents against Philadelphia chromosome-positive leukemias. **Int J Clin Oncol.** v. 12, n. 5, p. 327-40, 2007.

MELO JV, HUGHES TP, APPERLEY JF. Chronic Myeloid Leukemia. **Hematology.** v.3, n. 6, p. 132-52, 2003.

O'BRIEN SG, GUILHOT F, LARSON RA. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase in myeloid leukemia. **N Engl J Med.** v. 3, n. 49, p. 1421-30, 2003.

O'HARE T, WALTERS DK, STOFFREGEN EP, JIA T, MANLEY PW, MESTAN J, *et al.* In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. **Cancer Res.** v. 65, n. 11, p. 4500-5, 2005.

POLIT DF, BECK CT. Revisão da literatura: localização e análise de evidências. **Artmed.** v. 12, n. 2, p. 196-220, 2011.

PUIL L, LIU J, GISH G. Bcr-abl oncoproteins bind directly to activators of the Ras signaling pathway. **EMBO J.** v. 13, n.3, p. 764-73, 2000.

PUTTINI M, COLUCCIA AM, BOSCHELLI F, CLERIS L, MARCHESI E, DONELLADEANA A, *et al.* In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinib-resistant Bcr-Abl+ neoplastic cells. **Cancer Res.** v. 66, n. 23, p. 11314-22, 2006.

RAVANDI F, KANTARJIAN HM, TALPAZ M, O'BRIEN S, FADERL S, GILES FJ, *et al.* Expression of apoptosis proteins in chronic myelogenous leukemia: associations and significance. **Cancer.** v. 91, n. 11, p. 1964-72, 2001.

SAWYERS CL. Chronic Myeloid Leukemia. **N Engl J Med.** v. 340, n. 9, p. 1330-40, 2001.

SOUZA CA, PAGNANO K. Os desafios no tratamento da leucemia mieloide crônica na era do mesilato de imatinibe. **Rev Bras Hematol Hemoter.** v. 16, n. 4, p. 282-84, 2004.

SOVERINI S, MARTINELLI G, ROSTI G, BASSI S, AMABILE M, POERIO A, *et al.* ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. **J Clin Oncol.** v. 23, n.3, p. 4100-09, 2005.

TEFFERI A, DEWALD GW, LITZOW ML, CORTES J, MAURO MJ, TALPAZ M, *et al.* Chronic myeloid leukemia: current application of cytogenetics and molecular testing for diagnosis and treatment. **Mayo Clin Proc.** v. 80, n. 3, p. 390-402, 2005.

TODARO J, FERREIRA R, HAMERSCHLAK N, SIMON SD, KUTNER JM, PIETROCOLA M, *et al.* Imatinib melhora a taxa de sobrevivência de pacientes com LMC na fase acelerada: Acompanhamento de 48 meses. **Einstein.** v. 4, n. 1, p. 16-21, 2006.

TOKARSKI JS, NEWITT JA, CHANG CY, CHENG CY, WITTEKIND M, KIEFER SE, *et al.* The structure of dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants. **Cancer Res.** v. 66, n.11, p. 5790-7, 2006.

VEDRAME-GOLONI CB, CARVALHO-SALLES AB, RICCI JUNIOR O, MIGUEL CE, FETT-CONTE AC. Análise do rearranjo BCR/ABL por bandamento GTG e FISH: comparação das frequências ao diagnóstico da LMC. **Arq Cienc Saude.** V. 13, n. 1, p. 7-11, 2006.

WESTERMANN J, SCHLIMPER C, RITCHER G, *et al.* T cell recognition of bcr/abl in healthy donors and in patients with chronic myeloid leukemia. **Br J Hematol.** v. 125, n. 2, p. 213-6, 2004.

YOKOTA A, KIMURA S, MASUDA S, ASHIHARA E, KURODA J, SATO K, *et al.* INNO-406, a novel BCR-ABL/Lyn dual tyrosine kinase inhibitor, suppresses the growth of Ph<sup>+</sup> leukemia cells in the central nervous system, and cyclosporine A augments its in vivo activity. **Blood.** v. 109, n. 1, p. 306-14, 2007.