



**TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: AVANÇOS RECENTES E
PERSPECTIVAS FUTURAS****TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: RECENT ADVANCES AND
FUTURE PERSPECTIVES.**FERREIRA, Ionara do Nascimento¹**RESUMO**

Os avanços recentes no tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC) têm transformado radicalmente o cenário clínico, oferecendo novas perspectivas e esperanças aos pacientes. Nos últimos anos, houve notáveis progressos terapêuticos, como a introdução de inibidores de tirosina quinase, notavelmente o imatinibe e suas variantes de segunda e terceira geração, estabeleceu um marco significativo no controle da LMC, têm apresentado eficácia significativa, minimizando efeitos adversos em células saudáveis, proporcionando respostas duradouras e melhorando a qualidade de vida dos afetados. Perspectivas futuras promissoras destacam-se na busca por tratamentos mais personalizados e inovadores. A compreensão mais aprofundada das bases genéticas e moleculares da impulsiona a pesquisa em direção a estratégias terapêuticas mais direcionadas e personalizadas. A combinação de inibidores de checkpoints imunológicos e outras terapias imunomoduladoras abre novas possibilidades para ampliar a eficácia do tratamento. Pesquisa em biomarcadores preditivos e a aplicação de tecnologias avançadas, têm o potencial de aprimorar a precisão diagnóstica e terapêutica, permitindo intervenções mais direcionadas. Em suma, os avanços recentes e as perspectivas futuras na abordagem da LMC apontam para um horizonte promissor. No entanto, enquanto se celebra o progresso alcançado, é essencial manter uma visão realista e cautelosa, reconhecendo os desafios que persistem. Questões como resistência a tratamentos e efeitos colaterais adversos continuam a ser áreas críticas a serem abordadas. A constante inovação, aliada à compreensão crescente da biologia da doença, oferece a possibilidade não apenas de controlar, mas eventualmente de superar a leucemia mieloide crônica, proporcionando uma nova era de esperança e qualidade de vida aos pacientes.

Palavras-chave: Leucemia Mieloide Crônica, Inibidores da Tirosina Quinase, Tratamentos, BCR-ABL.

ABSTRACT

Recent advances in the treatment of chronic myeloid leukemia (CML) have radically transformed the clinical landscape, offering new perspectives and hopes to patients. In recent

¹ Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário do Rio São Francisco - UniRios. E-mail: ionaranf@gmail.com

years, there have been notable therapeutic advancements, such as the introduction of tyrosine kinase inhibitors, notably imatinib and its second and third-generation variants, which have established a significant milestone in CML control. They have shown significant efficacy, minimizing adverse effects on healthy cells, providing lasting responses, and improving the quality of life for those affected. Promising future perspectives lie in the pursuit of more personalized and innovative treatments. A deeper understanding of the genetic and molecular foundations drives research towards more targeted and personalized therapeutic strategies. The combination of immune checkpoint inhibitors and other immunomodulatory therapies opens new possibilities to enhance treatment efficacy. Research into predictive biomarkers and the application of advanced technologies have the potential to enhance diagnostic and therapeutic precision, allowing for more targeted interventions. In summary, recent advancements and future prospects in CML approach towards a promising horizon. However, while celebrating the progress made, it is essential to maintain a realistic and cautious outlook, acknowledging the challenges that persist. Issues such as treatment resistance and adverse side effects continue to be critical areas to address. Constant innovation, coupled with an increasing understanding of the disease biology, offers the possibility not only to control but eventually to overcome chronic myeloid leukemia, ushering in a new era of hope and quality of life for patients.

Keywords: Chronic myeloid leucemia, Tyrosine Kinase Inhibitors, Treatments, BCR-ABL.

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, significativos avanços têm sido registrados no tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC), uma neoplasia mieloproliferativa associada à presença do cromossomo Filadélfia, resultado de uma translocação entre os cromossomos 9 e 22. Esses avanços têm impulsionado melhorias substanciais na sobrevida e na qualidade de vida dos indivíduos afetados. Estes progressos são amplamente fundamentados no desenvolvimento de terapias direcionadas e abordagens terapêuticas mais individualizadas.

Um dos marcos mais significativos no tratamento da LMC foi a introdução dos inibidores de tirosina quinase, como o imatinibe, que tem demonstrado eficácia na supressão da atividade da proteína quinase BCR-ABL, produto da translocação Filadélfia. Essa classe de fármacos tem revolucionado a abordagem terapêutica, proporcionando respostas substanciais e sustentadas em muitos pacientes.

Além do imatinibe, foram desenvolvidos outros inibidores de tirosina quinase de segunda e terceira geração, como o dasatinibe e o nilotinibe, ampliando as opções terapêuticas, especialmente para aqueles que desenvolvem resistência ou intolerância ao tratamento inicial. Essas abordagens terapêuticas têm contribuído para melhorar a sobrevida global e transformar a LMC de uma condição potencialmente fatal em uma doença crônica gerenciável.

As perspectivas futuras na área da LMC estão centradas no desenvolvimento contínuo de terapias mais específicas e personalizadas, visando minimizar os efeitos colaterais e aumentar a eficácia. A pesquisa em terapias combinadas, que envolvem inibidores de tirosina quinase e outros agentes, busca otimizar os resultados e superar possíveis resistências.

O crescente entendimento da biologia molecular da LMC está pavimentando o caminho para abordagens terapêuticas mais direcionadas, visando atingir vias de sinalização específicas envolvidas na progressão da doença. Avanços na terapia genética e imunoterapia também estão emergindo como promissoras alternativas para o tratamento da LMC, representando áreas de pesquisa em ascensão. Os avanços recentes no tratamento representam conquistas notáveis, alterando significativamente a perspectiva de vida dos pacientes. As pesquisas em andamento e as terapias promissoras em desenvolvimento sugerem que o futuro reserva novas e empolgantes possibilidades para o gerenciamento eficaz dessa complexa condição hematológica.

O objetivo deste artigo abrange a analisar os avanços recentes e futuras perspectivas no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica, destacando novas abordagens terapêuticas e promissoras, utilização de tecnologias emergentes. Ao fornecer uma revisão abrangente desses tópicos, este artigo visa contribuir para a compreensão do cenário atual e futuro no tratamento da LMC.

O presente estudo constitui uma revisão da literatura, caracterizada por sua natureza qualitativa e exploratória, referindo-se a uma análise criteriosa e abrangente que engloba toda a bibliografia previamente publicada relacionada ao tema em questão. O conteúdo foi investigado em artigos científicos, revistas, livros e outros documentos que serviram como base para a fundamentação deste estudo.

Para realização desta revisão bibliográfica, para a realização das buscas por artigos foram utilizadas as principais bases de dados e bibliotecas eletrônicas internacionais e nacionais, como: PubMed plataforma desenvolvida pelo NCBI (National Center for Biotechnology Information) na Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos que permite o acesso a Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), American Association for the advancement of Science (AAAS – Science), ScienceDirect, Scholar Google, Nature, Biblioteca Virtual Em Saúde (BVS). Com isso, utilizou-se palavras-chaves e descritores para compor a respectiva estratégia de busca: “Leucemia Mieloide Crônica”, “Inibidores da Tirosina Quinase”, “Tratamento” e “BCR-ABL”.

Sendo assim, foram utilizados critérios de inclusão e exclusão para que houvesse a classificação da bibliografia, além de suas diretrizes de conteúdo, para resultasse em um trabalho mais aprofundado acerca do conteúdo escolhido. Com isso, a respectiva análise para a produção do trabalho obedece aos seguintes critérios: os idiomas dos artigos selecionados compreenderam as línguas inglesa e portuguesa, publicados entre 2017 e 2024, assim como estudos de revisão realizados por meio de estudos padronizados sobre o objeto de estudo. Por este fato, pesquisas extensas de estudos científicos foram realizadas e podem ser colaborativas para tornar essa pesquisa confiável.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 VISÃO GERAL DA LMC

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica caracterizada por uma proliferação descontrolada de células mieloides na medula óssea, muitas vezes associada à presença do cromossomo Filadélfia (Ph), resultante de uma translocação entre os cromossomos 9 e 22. Essa anomalia genética resulta na formação de um gene híbrido, BCR-ABL, que codifica uma proteína quinase aberrante, desempenhando um papel crucial no desenvolvimento

da doença (JABBOUR; KANTARJIAN, 2018; MINCIACCHI; KUMAR; KRAUSE, 2021).

Do ponto de vista epidemiológico, a LMC representa uma parcela relativamente pequena dos casos de leucemia, correspondendo a cerca de 15% dos diagnósticos em adultos. Ela é mais comum em adultos do que em crianças, sendo rara em idosos. A idade média de diagnóstico situa-se em torno dos 60 anos, embora a doença possa ocorrer em qualquer faixa etária (HOCHHAUS *et al.*, 2020).

A incidência da LMC é ligeiramente maior em homens do que em mulheres. Além disso, estudos epidemiológicos demonstram uma discreta variação em termos de incidência geográfica, com taxas mais elevadas em alguns grupos étnicos. Ainda que a etiologia da LMC não seja completamente compreendida, a exposição a radiações ionizantes, como em casos de acidentes nucleares, foi associada a um risco aumentado de desenvolvimento da doença (HEHLMANN, 2020).

É importante ressaltar que, ao contrário de outras formas de leucemia, a LMC tende a progredir em três fases distintas: crônica, acelerada e blástica. Inicialmente, a fase crônica, que representa a maioria dos diagnósticos, é frequentemente assintomática. Conforme a doença avança para as fases acelerada e blástica, os sintomas tornam-se mais evidentes, incluindo fadiga, perda de peso, dor óssea e aumento do baço (OSMAN; DEININGER, 2021).

O diagnóstico da LMC é confirmado por análises citogenéticas e moleculares que identificam a translocação Filadélfia e a presença da proteína BCR-ABL. A compreensão aprofundada da epidemiologia da LMC é crucial para orientar estratégias de prevenção, rastreamento e tratamento, além de contribuir para a evolução contínua das abordagens terapêuticas, proporcionando resultados melhores aos pacientes (PATNAIK; TEFFERI, 2018).

2.2 HISTÓRICO DE TRATAMENTOS

O histórico de tratamentos da LMC testemunhou uma evolução notável ao longo das últimas décadas, refletindo avanços substanciais no entendimento da biologia da doença e nas estratégias terapêuticas empregadas. Antes dos anos

2000, a abordagem padrão para a LMC estava centrada em tratamentos como a hidroxiureia e a interferona alfa, que, embora proporcionassem algum controle temporário dos sintomas, não eram capazes de alterar o curso natural da doença de forma significativa (JABBOUR; KANTARJIAN, 2018).

Uma das principais revoluções no tratamento da LMC foi a introdução dos inibidores de tirosina quinase, como o imatinibe, que tem se mostrado eficaz na inibição da atividade da proteína quinase BCR-ABL, produto da translocação Filadélfia. Essa classe de medicamentos tem transformado o cenário do tratamento, proporcionando respostas significativas e duradouras em muitos pacientes (WESTERWEEL *et al.*, 2019). O imatinibe, o primeiro dessa classe, mostrou-se altamente eficaz ao inibir a atividade da proteína quinase BCR-ABL, resultante da translocação Filadélfia característica da LMC. Essa terapia-alvo representou um avanço monumental, proporcionando respostas duradouras e melhorando significativamente a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes (RADICH *et al.*, 2018).

À medida que alguns pacientes desenvolveram resistência ou intolerância ao imatinibe, novos inibidores de tirosina quinase de segunda e terceira geração, como dasatinibe e nilotinibe, foram desenvolvidos, ampliando as opções terapêuticas. Esses agentes demonstraram eficácia em pacientes que não responderam adequadamente ao tratamento inicial, consolidando ainda mais os avanços na gestão da LMC, contribuindo para a melhoria da sobrevida global e a transformação de uma doença potencialmente fatal em uma condição crônica gerenciável (RUSSO *et al.*, 2020; WESTERWEEL *et al.*, 2019).

Além dos inibidores de tirosina quinase, outras abordagens estão em constante investigação. A terapia genética, com ênfase em intervenções como transplante de células-tronco hematopoiéticas, está sendo explorada como uma opção para casos selecionados. Avanços na compreensão da biologia molecular da LMC também estão impulsionando o desenvolvimento de terapias mais específicas e personalizadas, visando minimizar efeitos colaterais e otimizar os resultados (BONIFACIO *et al.*, 2019).

O histórico de tratamentos da leucemia mieloide crônica reflete não apenas uma progressão temporal, mas uma verdadeira revolução na abordagem terapêutica. Desde os primeiros dias de tratamentos convencionais até a era dos inibidores de tirosina quinase e além, o panorama da LMC continua a evoluir, oferecendo às pacientes perspectivas cada vez mais otimistas e opções de tratamento mais eficazes (AZEVEDO *et al.*, 2017).

2.3 PESQUISAS E INOVAÇÕES

As pesquisas e inovações na área da LMC têm desempenhado um papel crucial na evolução do entendimento da doença e no desenvolvimento de terapias mais eficazes. Os avanços recentes refletem uma abordagem multifacetada que abrange desde a compreensão da biologia molecular até o design de tratamentos mais específicos e personalizados. Estudos estão continuamente remodelando o paradigma do tratamento. A abordagem integrada, que combina avanços na compreensão da biologia da doença com terapias mais direcionadas e personalizadas, oferece perspectivas animadoras para um futuro em que o manejo da LMC seja ainda mais eficaz e adaptado às necessidades individuais dos pacientes (SILVA *et al.*, 2023).

Uma das áreas de destaque nas pesquisas da LMC envolve a contínua exploração de inibidores de tirosina quinase. Enquanto o imatinibe foi um marco inicial, inibidores de segunda e terceira geração, como dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe e ponatinibe, foram desenvolvidos para lidar com resistências e intolerâncias, proporcionando alternativas valiosas para os pacientes (RUSSO *et al.*, 2020).

Outra frente de pesquisa promissora está voltada para terapias combinadas, que buscam potencializar os efeitos dos inibidores de tirosina quinase ou explorar sinergias com outras classes de medicamentos. Essa abordagem visa não apenas melhorar as respostas ao tratamento, mas também minimizar o desenvolvimento de resistência ao longo do tempo (AZEVEDO *et al.*, 2017).

A imunoterapia também surge como uma linha de pesquisa empolgante. O uso de inibidores de checkpoints imunológicos e terapias que ativam o sistema imunológico para reconhecer e destruir as células leucêmicas tem demonstrado eficácia em alguns casos, representando uma nova abordagem terapêutica em constante evolução. A compreensão mais profunda da biologia molecular da LMC tem levado a pesquisas direcionadas, visando identificar alvos específicos para intervenções terapêuticas. A busca por biomarcadores preditivos de resposta ao tratamento e progressão da doença é uma área ativa, permitindo a personalização ainda maior das estratégias terapêuticas (HSIEH; KIRSCHNER; COPLAND, 2021).

3.4 PERSPECTIVAS FUTURAS

As pesquisas e inovações no contexto da LMC representam um campo dinâmico e em constante evolução, impulsionado por avanços significativos nas áreas de genômica, terapia molecular e imunoterapia. O entendimento mais profundo da biologia da LMC tem sido um catalisador para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais precisas e eficazes (HSIEH; KIRSCHNER; COPLAND, 2021).

Uma das áreas de destaque nas pesquisas é a busca por terapias personalizadas. A identificação de marcadores genéticos específicos associados à LMC permite a customização dos tratamentos, visando a maximização da eficácia e a minimização de efeitos colaterais. Essa abordagem mais direcionada promete revolucionar a maneira como a LMC é tratada, permitindo uma resposta mais efetiva às características individuais de cada paciente HOCHHAUS *et al.*, 2020).

A pesquisa em biomarcadores é outra área estratégica. A identificação de marcadores moleculares específicos que indicam a progressão da doença, a resposta ao tratamento e o potencial desenvolvimento de resistência é fundamental para orientar as decisões clínicas e melhorar os resultados terapêuticos (KRISHNAN *et al.*, 2021).

A integração de tecnologias avançadas, como inteligência artificial e análise de big data, tem acelerado o processo de descoberta e validação de novos alvos

terapêuticos. Essas ferramentas possibilitam a análise rápida e abrangente de grandes conjuntos de dados, contribuindo para uma compreensão mais abrangente da complexidade molecular da LMC (JABBOUR; KANTARJIAN, 2022).

Perspectivas futuras na área da LMC incluem o desenvolvimento contínuo de terapias mais específicas e personalizadas, visando minimizar efeitos colaterais e melhorar a eficácia. A pesquisa em terapias combinadas, envolvendo inibidores de tirosina quinase e outros agentes, busca otimizar os resultados e superar possíveis resistências (BONIFACIO *et al.*, 2019).

As pesquisas e inovações na LMC refletem uma abordagem integrada e multidisciplinar, com o objetivo de proporcionar tratamentos mais eficazes, personalizados e menos invasivos. À medida que essas investigações avançam, novas perspectivas se abrem, sugerindo um futuro em que a gestão da LMC seja mais eficaz e adaptada às características individuais dos pacientes. Essa constante busca por avanços promete oferecer alternativas mais esperançosas e melhorar a qualidade de vida daqueles afetados pela LMC (CORTES; LANG, 2021).

A compreensão crescente da biologia molecular da LMC abre caminho para abordagens terapêuticas mais direcionadas, visando atingir vias de sinalização específicas envolvidas na progressão da doença. Avanços na terapia genética e imunoterapia também apresentam promissoras alternativas para o tratamento da LMC, destacando-se como áreas de pesquisa emergentes. Avanços recentes no tratamento representam conquistas notáveis, transformando a perspectiva de vida dos pacientes. As pesquisas em andamento e as promissoras terapias em desenvolvimento sugerem que o futuro reserva novas e emocionantes possibilidades para o gerenciamento eficaz dessa condição hematológica complexa (HSIEH; KIRSCHNER; COPLAND, 2021).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, os avanços recentes no tratamento da LMC representam uma verdadeira revolução na abordagem clínica dessa condição, proporcionando melhorias substanciais na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes. A

introdução dos inibidores de tirosina quinase, notavelmente o imatinibe e seus sucessores de segunda e terceira geração, marcou um ponto de inflexão ao oferecer respostas duradouras e transformar a LMC de uma doença potencialmente fatal em uma condição gerenciável.

As perspectivas futuras na área da LMC são ainda mais promissoras, refletindo uma abordagem cada vez mais personalizada e precisa. A busca por terapias direcionadas, terapia genética e imunoterapia abre novos horizontes, visando otimizar a eficácia do tratamento enquanto minimiza os efeitos adversos. A compreensão crescente da biologia molecular da LMC também permite a identificação de alvos terapêuticos específicos, abrindo caminho para intervenções mais eficientes e personalizadas.

A pesquisa em biomarcadores preditivos e a integração de tecnologias avançadas, como inteligência artificial e análise de big data, prometem uma gestão mais precisa e ágil da LMC, permitindo uma adaptação contínua das estratégias terapêuticas. A convergência desses esforços reflete um compromisso global com a inovação, promovendo não apenas tratamentos mais eficazes, mas também uma compreensão mais profunda da complexidade da LMC.

Nesse cenário dinâmico, é possível vislumbrar um futuro em que a LMC não apenas é controlada, mas onde os pacientes podem usufruir de abordagens terapêuticas altamente adaptadas às suas necessidades individuais. Essa contínua evolução na pesquisa e no desenvolvimento terapêutico oferece não apenas esperança, mas uma base sólida para transformar a LMC em uma condição gerenciável e, eventualmente, superável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZEVEDO, Liviane D. *et al.* Sínteses e propriedades de fármacos inibidores da tirosina quinase BCR-ABL, utilizados no tratamento da leucemia mieloide crônica. **Química Nova**, v. 40, p. 791-809, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/6K5Dp3q8c4xMf8DJMbghxkt/?lang=pt&format=html>. Acesso em: 19 jan. 2024.

BONIFACIO, Massimiliano *et al.* Management of chronic myeloid leukemia in advanced phase. **Frontiers in oncology**, v. 9, p. 1132, 2019. Disponível em:

TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: AVANÇOS RECENTES E PERSPECTIVAS FUTURAS. AUTOR(A): FERREIRA, IONARA DO NASCIMENTO.

<https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2019.01132/full>.
Acesso: 16 jan. 2024.

CORTES, Jorge; LANG, Fabian. Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 14, p. 1-18, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13045-021-01055-9>. Acesso em: 23 jan. 2024.

HEHLMANN, Rüdiger. Chronic myeloid leukemia in 2020. **Hemasphere**, v. 4, n. 5, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7544304/>. Acesso em: 15 jan. 2024.

HOCHHAUS, Andreas et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, v. 34, n. 4, p. 966-984, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>. Acesso em: 15 jan. 2024.

HSIEH, Ya-Ching; KIRSCHNER, Kristina; COPLAND, Mhairi. Improving outcomes in chronic myeloid leukemia through harnessing the immunological landscape. **Leukemia**, v. 35, n. 5, p. 1229-1242, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41375-021-01238-w>. Acesso em: 17 jan. 2024.

JABBOUR, Elias; KANTARJIAN, Hagop. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. **American journal of hematology**, v. 93, n. 3, p. 442-459, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.25011>. Acesso em: 15 jan. 2024.

JABBOUR, Elias; KANTARJIAN, Hagop. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. **American journal of hematology**, v. 97, n. 9, p. 1236-1256, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.26642>. Acesso em: 23 jan. 2024.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Fundamentos de metodologia científica**. 8. ed. São Paulo: Atlas, 2017.

KRISHNAN, Vaidehi *et al.* Integrating genetic and epigenetic factors in chronic myeloid leukemia risk assessment: toward gene expression-based biomarkers. **Haematologica**, v. 107, n. 2, p. 358, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8804571/>. Acesso em: 23 jan. 2024.

MINCIACCHI, Valentina R.; KUMAR, Rahul; KRAUSE, Daniela S. Chronic myeloid leukemia: a model disease of the past, present and future. **Cells**, v. 10, n. 1, p. 117, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/1/117>. Acesso em: 15 jan. 2024.

OSMAN, Afaf EG; DEININGER, Michael W. Chronic Myeloid Leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions. **Blood reviews**, v. 49, p. 100825, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268960X2100031X>. Acesso em: 15 jan. 2024.

PATNAIK, Mrinal M.; TEFFERI, Ayalew. Chronic myelomonocytic leukemia: 2018 update on diagnosis, risk stratification and management. **American journal of hematology**, v. 93, n. 6, p. 824-840, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.25104>. Acesso em: 16 jan. 2024.

RADICH, Jerald P. *et al.* Chronic myeloid leukemia, version 1.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 16, n. 9, p. 1108-1135, 2018. Disponível em: 15 jan. 2024.

RUSSO, Domenico *et al.* Chronic myeloid leukemia prognosis and therapy: criticisms and perspectives. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 6, p. 1709, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/6/1709>. Acesso em: 19 jan. 2024.

SILVA, M. R. *et al.* Diagnóstico da Leucemia Mieloide Crônica: O Papel das Novas Técnicas de Biologia Molecular. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 45, p. S121, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137923004674>. Acesso em: 20 jan. 2024.

WESTERWEEL, Peter E. *et al.* New approaches and treatment combinations for the management of chronic myeloid leukemia. **Frontiers in oncology**, v. 9, p. 665, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2019.00665/full>. Acesso em: 15 jan. 2024.