

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO

ISABELA FABBRON DE ARAÚJO

A RELAÇÃO DA TUBERCULOSE COM A LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

BAURU

2022

ISABELA FABBRON DE ARAÚJO

A RELAÇÃO DA TUBERCULOSE COM A LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Biomedicina - Centro Universitário
Sagrado Coração.

Orientadora: Prof.^a Dra. Daniela Barbosa
Nicolielo

BAURU

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com
ISBD

A658r	<p>Araújo, Isabela Fabbron de</p> <p>A relação da tuberculose com a leucemia mieloide crônica / Isabela Fabbron de Araújo. -- 2022. 21f.</p> <p>Orientadora: Prof.^a Dra. Daniela Barbosa Nicolielo</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP</p> <p>1. Leucemia. 2. Tuberculose. 3. Imatinibe. 4. Imunodeficiência. 5. Tratamento. I. Nicolielo, Daniela Barbosa. II. Título.</p>
-------	--

ISABELA FABBRON DE ARAÚJO

A RELAÇÃO DA TUBERCULOSE COM A LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Biomedicina - Centro Universitário
Sagrado Coração.

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof.^a Dra. Daniela Barbosa Nicolielo (Orientadora)
Centro Universitário Sagrado Coração

Prof.^o Dr. Danilo Antonini Alves (Banca)
Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico este trabalho aos meus pais, a minha orientadora Daniela Barbosa Nicolielo e as minhas amigas por todo o apoio e encorajamento, com carinho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais por todo o incentivo e dedicação comigo durante todo esse tempo. Acredito que sem eles nada seria possível, já que eles me proporcionaram a realizar minha graduação, assim como me apoiaram durante esses 4 anos, sendo 2 de modo online. Além disso, estiveram ao meu lado em momentos como a Iniciação Científica, me encorajando a nunca desistir e a me manter forte.

Gostaria de agradecer às minhas amigas Andressa, Camila, Heloisa, Jordanna, Letícia e Stefani por terem me apoiado durante minha jornada e por terem me ajudado durante momentos de dificuldade.

Agradeço, também, a minha orientadora Daniela, por toda a paciência e dedicação e por ter disponibilizado seu tempo para empenhar-se no meu projeto. Sempre muito atenciosa e carinhosa, me orientou para escrever algo totalmente novo, que me proporcionou muito conhecimento.

“Nossa maior fraqueza está em desistir. O caminho mais certo de vencer é tentar mais uma vez.” (EDISON, THOMAS)

RESUMO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) consiste em uma doença mieloproliferativa clonal da célula precursora hematopoética, associada à translocação cromossômica 9,22, originando o cromossomo Philadelphia. Isso ocorre devido a fusão entre a porção do gene BCR do cromossomo 22 e o segmento do gene ABL do cromossomo 9. A maioria dos pacientes com o diagnóstico de LMC é assintomática, porém, os sinais e sintomas quando presentes, resultam de anemia e esplenomegalia, além de incluir fadiga, perda de peso, mal-estar e saciedade fácil. Além disso, há relatos da associação da tuberculose em pacientes em tratamento da Leucemia Mieloide Crônica, tornando-se um fator a mais a ser estudado mais a fundo. A tuberculose é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. Essa doença geralmente afeta os pulmões, porém pode afetar outras partes do corpo. Além disso, em casos mais graves da doença, pode acarretar em dificuldade respiratória, eliminação de grande quantidade de sangue, colapso do pulmão e acúmulo de pus na pleura. Tendo em vista as principais características da Leucemia Mieloide Crônica e da Tuberculose, este presente projeto buscou esclarecer a relação entre ambas por meio de uma revisão bibliográfica, abrangendo o olhar sobre o assunto e incentivando o interesse de outras instituições em estudá-lo mais a fundo.

Palavras-chave: Leucemia; Tuberculose; Imatinibe; Imunodeficiência; Tratamento.

ABSTRACT

Chronic Myeloid Leukemia (CML) consists of a clonal myeloproliferative disease of the hematopoietic precursor cell, associated with chromosomal translocation 9,22, originating the Philadelphia chromosome. This is due to the fusion between the BCR gene part of chromosome 22 and the ABL gene segment of chromosome 9. Most patients diagnosed with CML are asymptomatic, but the signs and symptoms when present result from anemia and splenomegaly, in addition to including fatigue, weight loss, malaise and easy satiety. In addition, there are reports of the association of tuberculosis in patients undergoing treatment for Chronic Myeloid Leukemia, making it an additional factor to be studied further. Tuberculosis is an infectious disease caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis*. This disease usually affects the lungs, but can affect other parts of the body. In addition, in more severe cases of the disease, it can lead to difficulty breathing, elimination of large amounts of blood, collapse of the lung and accumulation of pus in the pleura. In view of the main characteristics of Chronic Myeloid Leukemia and Tuberculosis, this project sought to clarify the relationship between them through a literature review, covering the look on the subject and encouraging the interest of other institutions in studying it more thoroughly.

Keywords: Leukemia; Tuberculosis; Imatinib; Immunodeficiency; Treatment.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	11
2	OBJETIVOS	13
2.1.	OBJETIVO GERAL.....	13
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3	METODOLOGIA	14
4	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
4.1	LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA.....	15
4.1.1	ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA.....	15
4.1.2	EPIDEMIOLOGIA	15
4.1.3	SINTOMAS E PREVALÊNCIA	15
4.1.4	DIAGNÓSTICO	16
4.1.5	TRATAMENTO.....	16
4.2	TUBERCULOSE.....	17
4.2.1	ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA.....	17
4.2.2	EPIDEMIOLOGIA	17
4.2.3	SINTOMAS E TRATAMENTO.....	17
4.3	RELAÇÃO DA TUBERCULOSE COM A LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA 18	
4.3.1	IMATINIBE.....	18
4.3.2	ASSOCIAÇÃO DA LMC E TB FRENTE AO TRATAMENTO COM IMATINIBE	18
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
	REFERÊNCIAS	21

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) consiste em uma doença mieloproliferativa clonal da célula precursora hematopoética, associada à translocação cromossômica 9,22, originando o cromossomo Philadelphia. Isso ocorre devido a fusão entre a porção do gene BCR do cromossomo 22 e o segmento do gene ABL do cromossomo 9. Esse gene quimérico direciona a síntese de uma nova fosfoproteína com elevada atividade inibidora da tirosinoquinase, responsável pela etiopatogenia da LMC. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se que, para cada ano do triênio 2020/2022, sejam diagnosticados no Brasil, 5.920 casos novos de leucemia em homens e 4.890 em mulheres, sendo cerca de 15% dos novos casos, Leucemia Mieloide Crônica. Ademais, apresenta ocorrência rara em crianças, representando menos de 10% de todos os casos e menos de 3% de todas as leucemias na infância, com 0,7 caso/milhão/ano, na faixa etária entre 1 e 14 anos. (MS, 2021)

O diagnóstico da LMC é geralmente realizado entre 11 e 12 anos (variação de 1 a 18 anos), sendo que 10% dos casos se encontra na fase avançada. Visto isso, a doença não possui predileção por sexo ou raça e não está associada a síndromes genéticas ou agentes infecciosos, sendo, portanto, o único fator de risco conhecido, a exposição à radiação ionizante. (MS, 2021)

A maioria dos pacientes com o diagnóstico de LMC é assintomática, porém, os sinais e sintomas quando presentes, resultam de anemia e esplenomegalia, além de incluir fadiga, perda de peso, mal-estar e saciedade fácil. Ademais, podem ocorrer com menor frequência, febre, infecções recorrentes, hematomas e sangramentos espontâneos. Além disso, há relatos da associação da tuberculose em pacientes em tratamento da Leucemia Mieloide Crônica, tornando-se um fator a mais a ser estudado mais afundo. (MS, 2021)

A tuberculose é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. Essa doença geralmente afeta os pulmões, porém pode afetar outras partes do corpo. Ademais, pacientes com esse diagnóstico geralmente são assintomáticos, caso em que a doença é chamada de “tuberculose latente”. Visto isso, aproximadamente 10% das infecções latentes progridem para a doença ativa que, caso não tratada, leva metade das pessoas afetadas a óbito (AL-QUDAH *et al.*, 2020).

Na maioria dos infectados, os sinais e sintomas mais frequentes são tosse seca contínua no início, posteriormente, com presença de secreção por mais quatro semanas, progredindo para uma tosse crônica com muco contendo sangue ou pus; febre, sudorese noturna, perda de peso, cansaço excessivo, falta de apetite, rouquidão, fraqueza, palidez e prostração. Os casos mais graves acarretam em dificuldade respiratória, eliminação de grande quantidade de sangue, colapso do pulmão e acúmulo de pus na pleura (membrana que reveste o pulmão). (BVSMS, 2007)

A tuberculose é um dos agravos fortemente influenciados pelos determinantes sociais, tais como pobreza e a exclusão social e, portanto, além dos fatores relacionados ao sistema imunológico e à exposição ao bacilo, o adoecimento está ligado às condições precárias de vida, afetando grupos populacionais em maior vulnerabilidade, como os indígenas, pessoas privadas de liberdade, portadores de HIV/aids e moradores de rua. (BVSMS, 2007)

Em 2020, o Brasil registrou 66.819 novos casos de tuberculose, com um coeficiente de incidência de 31,2 casos por 100 mil habitantes. Em 2019, foram notificados cerca de 4,5 mil óbitos pela doença, com um coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos por 100 mil habitantes. (MS, 2021)

Tendo em vista as principais características da Leucemia Mieloide Crônica e da Tuberculose, qual seria a relação entre essas duas doenças afinal?

Este presente projeto buscará esclarecer essa pergunta por meio de uma revisão bibliográfica, abrangendo o olhar sobre o assunto e incentivando o interesse de outras instituições em estudá-lo mais a fundo. Portanto, terá como objetivo geral, evidenciar os possíveis motivos que levam a associação da Tuberculose em alguns casos de Leucemia Mieloide Crônica. Além disso, discorrerá sobre os medicamentos utilizados na LMC, evidenciará os mecanismos de ação associados e relatará casos clínicos para embasamento teórico.

2 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo geral do trabalho consiste em esclarecer a relação da Tuberculose com a Leucemia Mieloide Crônica, tendo como base, artigos científicos e estudos já realizados.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Esclarecer os conceitos de Tuberculose e Leucemia Mieloide Crônica, assim como seus quadros clínicos;
- Identificar o mecanismo de ação dos principais medicamentos utilizados no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica;
- Discorrer sobre os efeitos do Imatinibe no organismo de um paciente com LMC;

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão da literatura existente nas bases de dados LILACS, BIREME, SCIELO, PUBMED, nas quais foram revisados artigos completos, capítulos de livros, dissertações e teses, nos idiomas português e inglês. Foram usados nas buscas os termos obtidos nos descritores em saúde (DECS): leucemia, tuberculose, imatinibe, imunodeficiência e tratamento e o período selecionado para a revisão foi até 2022. Como critérios de exclusão não foram analisados artigos incompletos e resumos.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

4.1.1 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) consiste em uma doença mieloproliferativa clonal de célula precursora hematopoética, associada à translocação cromossômica 9;22, que resulta na formação do cromossomo Philadelphia. Visto isso, como resultado desta translocação, há a formação do gene de fusão BCR/ABL, cujo produto é a síntese de uma nova fosfoproteína com elevada atividade inibidora da tirosinoquinase, que predominantemente causa a doença. (IQBAL, P. *et al.*, 2020 e MS, 2021)

Tendo isso como base, a LMC progride em três fases. A primeira consiste na Fase Crônica, a segunda, na Fase de Transformação ou também conhecida como fase acelerada e, por último, a Fase Blástica ou também conhecida como fase aguda, que consiste na fase terminal da doença. Visto isso, essas fases se diferenciam de acordo com alterações observadas em exames físicos, de sangue periférico e medula óssea e até mesmo em achados genéticos e moleculares. (MS, 2021)

4.1.2 EPIDEMIOLOGIA

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se que a cada ano do triênio 2020/2022, sejam diagnosticados 5.920 casos novos de leucemia em homens e 4.890 em mulheres, no Brasil. Ademais, aproximadamente 15% dos novos casos de leucemia são de Leucemia Mieloide Crônica. Em crianças, a LMC é de ocorrência rara, sendo representada em menos de 10% de todos os casos e menos de 3% de todas as leucemias na infância. (MS, 2021)

4.1.3 SINTOMAS E PREVALÊNCIA

Tendo em vista a etiologia da doença, a maioria dos pacientes com diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica é assintomática, sendo grande parte diagnosticados durante um exame físico de rotina ou até mesmo durante exames de sangue. Porém, quando presentes, os principais sinais e sintomas podem incluir, anemia, esplenomegalia, fadiga, perda de peso, mal-estar e fácil saciedade. Além disso, com menor frequência, pode incluir febre, infecções recorrentes, hematomas e sangramentos espontâneos. (MS, 2021)

Como forma de diagnóstico da doença, geralmente este é realizado entre as idades de 11 e 12 anos (com variação de 1 a 18 anos), sendo que 10% dos casos se encontram em uma fase avançada. Visto isso, cerca de 80% dos casos são diagnosticados após os 4 anos de idade, sendo que mais de 60% encontram-se com mais de 10 anos. (MS, 2021)

Ademais, a LMC não possui predileção por sexo ou raça, além de não estar associada a síndromes genéticas ou agentes infecciosos. Portanto, o único fator de risco conhecido até o momento, é a exposição à radiação ionizante. (MS, 2021)

4.1.4 DIAGNÓSTICO

Segundo a Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE), devido a muitas pessoas não apresentarem sintomas, o diagnóstico para a LMC, em muitas situações, acontece quando, em exames de rotina, um número muito alto de glóbulos brancos é detectado no sangue. Visto isso, o diagnóstico definitivo da doença inclui estudo das células do sangue e da medula óssea.

Tendo isso como base, há um conjunto de exames que são realizados para diagnóstico da Leucemia Mieloide Crônica. Dentre eles incluem: hemograma completo, esfregaço periférico, aspirado e biópsia da medula óssea, análise citogenética, exame *FISH* (hibridização *in situ* fluorescente) e PCR. (ABRALE, 2022)

4.1.5 TRATAMENTO

A principal indicação para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica é o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH/AL), porém esta está sendo substituída pela possibilidade terapêutica com inibidor de tirosinoquinase

(ITQ) mesilato de imatinibe. Este medicamento é o principal de interesse para o atual projeto. (MS, 2021)

4.2 TUBERCULOSE

4.2.1 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A tuberculose (TB) consiste em uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou bacilo de Koch, com transmissão direta, de pessoa a pessoa, na qual geralmente afeta os pulmões, porém também pode afetar outros órgãos do corpo. Além do *Mycobacterium tuberculosis*, outras micobactérias como, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* e *Mycobacterium microti*, também podem causar a tuberculose. (BVSMS, 2007)

4.2.2 EPIDEMIOLOGIA

Segundo o Ministério da Saúde (2021), estima-se que em 2019, no mundo, cerca de 10 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose e 1,2 milhão morreram em decorrência da doença. Quanto ao tratamento, em 2018, o percentual de eficácia do tratamento foi de cerca de 85% entre os novos casos.

Com relação ao Brasil, em 2020, foi registrado 66.819 casos novos de TB, com um coeficiente de incidência de 31,6 casos por 100 mil habitantes. Além disso, em 2019, foram notificados aproximadamente 4,5 mil óbitos, com um coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos por 100 mil habitantes. Portanto, tendo em vista esses dados epidemiológicos, o Brasil está entre os 30 países com uma alta carga a TB e para a coinfeção TB-HIV. (MS, 2021)

4.2.3 SINTOMAS E TRATAMENTO

A maioria da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* geralmente são assintomáticos, caso em que a doença é chamada de “tuberculose latente”. Visto isso, aproximadamente 10% das infecções latentes progridem para a doença ativa que, caso não tratada, leva metade das pessoas afetadas a óbito (AL-QUDAH *et al.*, 2020).

Na maioria dos infectados, os sinais e sintomas mais frequentes são tosse seca contínua no início, posteriormente, com presença de secreção por mais quatro semanas, progredindo para uma tosse crônica com muco contendo sangue ou pus; febre, sudorese noturna, perda de peso, cansaço excessivo, falta de apetite, rouquidão, fraqueza, palidez e prostração. Os casos mais graves acarretam em dificuldade respiratória, eliminação de grande quantidade de sangue, colapso do pulmão e acúmulo de pus na pleura (membrana que reveste o pulmão). (BVSMS, 2007)

O tratamento consiste na utilização de antibióticos e possui duração de seis meses, sendo necessário acompanhamento por profissionais especializados para que não haja abandono do tratamento pelo paciente. (BVSMS, 2007)

4.3 RELAÇÃO DA TUBERCULOSE COM A LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

4.3.1 IMATINIBE

O imatinibe consiste em um derivado da fenilaminopirimidina e é um inibidor seletivo da atividade da tirosinoquinase do gene de fusão BCR/ABL. Ademais, o mesilato de imatinibe possui alta atividade de bloqueio da atividade da tirosinoquinase do c-kit (receptor do fator stem-cell-SCF) e do receptor do Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas (PDGF). (MS, 2021)

Visto isso, sua capacidade de inibir a atividade da tirosinoquinase do BCR/ABL está relacionada com sua ocupação no local da quinase na proteína, bloqueando o acesso ao ATP, prevenindo a fosforilação do substrato e, conseqüentemente, inibindo a proliferação celular dependente de BCR/ABL. Portanto, o imatinibe estimula a apoptose ou a parada de crescimento em células hematopoéticas que expressam BCR/ABL, sendo bem absorvido após administração oral. (MS, 2021)

4.3.2 ASSOCIAÇÃO DA LMC E TB FRENTE AO TRATAMENTO COM IMATINIBE

A incidência de tuberculose tem crescido de forma exacerbante em pacientes com câncer, sendo associado com Linfoma Não-Hodgkin, Leucemia Linfocítica Crônica e até mesmo com Leucemia Mieloide Crônica durante o tratamento com Imatinibe. (IQBAL, P. *et al.*, 2020)

Segundo um estudo realizado por IQBAL, P. *et al.* (2020), foi possível observar que pacientes com LMC, assim como pacientes com outras doenças hematológicas e cânceres, possuem um risco maior de adquirir tuberculose. Visto isso, em pacientes com LMC, que realizam o tratamento com Imatinibe, apresentam um risco ainda mais alto de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* devido à imunodeficiência.

Uma pesquisa apresentada por AL-QUDAH, B.M *et al.* (2020), incluindo 1.082 pacientes com LMC, identificados no banco de dados do Seguro Nacional de Saúde de Taiwan, abrangendo o período entre 1998 e 2011, concluiu que a incidência de TB é significativamente maior em pacientes com LMC do sexo masculino, com idade ≥ 60 , e que receberam células-tronco transplante ou tratamento com interferon- α . Visto isso, estratégias de triagem para TB devem ser consideradas em pacientes com LMC com alto risco de infecção.

Outro estudo realizado por CHANDRA, A., RAO, N. e MALHOTRA, K.P. (2019), com base em um caso clínico, concluiu que o tratamento da LMC com Imatinibe pode aumentar a suscetibilidade para infecções, incluindo a tuberculose, provavelmente afetando a imunidade adquirida por sua influência sobre linfócitos T específicos. Visto isso, este estudo mostrou que o medicamento carrega implicações imunológicas, incluindo efeito imunomodulador e diferentes vias para a modulação da função dos linfócitos T. Ademais, este inibe a ativação e proliferação dos linfócitos T induzidos por antígenos e inibe a fosforilação da ZAP70, pertencente à família da tirosinoquinase, interferindo, desse modo, na cascata de sinalização relacionada ao receptor de linfócitos T. Outra produção que é afetada é a produção de citocinas.

Ainda neste estudo foi demonstrado que o Imatinibe causa um acúmulo de células na fase G0/G1 do ciclo celular e inibe a hipersensibilidade, levando a um aumento no número de infecções. Além disso, o medicamento inibe a função das células dendríticas apresentadoras de antígenos, além da resposta de células CD8T de memória e redução nos níveis de imunoglobulina. (CHANDRA, A., RAO, N. e MALHOTRA, K.P., 2019)

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na revisão de literatura realizada, foi possível observar os efeitos do Imatinibe no organismo de pessoas que o administra. Visto isso, foi analisado que pessoas com LMC, realizando o tratamento com o medicamento, estão mais propensas a contrair o *Mycobacterium tuberculosis* devido ao quadro de imunodeficiência, assim como pacientes com outras doenças hematológicas e cânceres, porém com um risco menor quando comparando ambos. Ademais, o tratamento da LMC com Imatinibe pode aumentar a suscetibilidade para infecções, incluindo a tuberculose.

Portanto, pode-se concluir que ainda são necessários mais estudos para realmente comprovar o efeito do medicamento Imatinibe no desenvolvimento de Tuberculose em pacientes com Leucemia Mieloide Crônica. Isso se deve, pois poucos estudos foram encontrados.

REFERÊNCIAS

Abhilash, C. **Tuberculose renal em paciente com leucemia mieloide crônica tratada com imatinibe.** Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.) 2020;42(3):366-369.

Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/jbn/a/RPtyPbQCbM836v7sLjH8Lfq/?lang=pt&format=pdf>.

Acesso em 03 de maio de 2022.

Al-Qudah B, M, Yassin M, A, Abdulla M, A, J, Aldapt M, S, Abufaied M, M: **Chronic Myeloid Leukemia Preceded by Tuberculosis.** *Case Rep Oncol* 2020; 13:708-711.

doi: 10.1159/000507822. Disponível em:

<https://www.karger.com/Article/FullText/507822#>. Acesso em 03 de maio de 2022.

ABRALE. **Diagnóstico: Leucemia Mieloide Crônica – LMC.** 2022. Disponível em:

<https://www.abrale.org.br/doencas/leucemia/lmc/diagnostico/>. Acesso em 13 de novembro de 2022.

BVSMS. **Tuberculose.** Elaborada em novembro de 2007. Revisada em março de 2020. Ministério da Saúde. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/tuberculose-21/#:~:text=A%20tuberculose%20%C3%A9%20uma%20doen%C3%A7a,descobrido%20da%20causa%20da%20doen%C3%A7a>). Acesso em 03 de maio de 2022.

CONITEC. **Portaria Conjunta Nº 10, de 02 de junho de 2021.** 2021. Ministério de Saúde. Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210707_Portaria_Conjunta_pcdt_lmc_pediatria.pdf. Acesso em 03 de maio de 2022.

Liu, C.-J., Hong, Y.-C., Teng, C.-J., Hung, M.-H., Hu, Y.-W., Ku, F.-C., Chen, Y.-T., Chien, S.-H., Yeh, C.-M., Chen, T.-J., Chiou, T.-J., Gau, J.-P. and Tzeng, C.-H.

(2015), **Risk and impact of tuberculosis in patients with chronic myeloid leukemia: A nationwide population-based study in Taiwan.** *Int. J. Cancer*, 136: 1881-1887. <https://doi.org/10.1002/ijc.29201>. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.29201>. Acesso em 03 de maio de 2022.

Vilá Luis, M *et al.* **Abnormal immunological response to *Micobacterium tuberculosis* antigens in patient with chronic myelocytic leukemia and active tuberculosis.** *BVSMS. P. R. health sci. J;* 17(4): 345-52, Dec. 1998. *tab, graf.* 1998.

Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-234848>. Acesso em 03 de maio de 2022.

Phool Iqbal, Ashraf Tawfiq Soliman, Vincenzo Desanctis, Mohamed A Yassin, ***Association of Tuberculosis in Patients with Chronic Myeloid Leukemia, a Treatment Proposal Based on Literature Review***, *Blood*, Volume 136, Supplement 1, 2020, Pages 28-29, ISSN 0006-4971, <https://doi.org/10.1182/blood-2020-133904>.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118730875>. Acesso em 03 de maio de 2022.

N. Ghadyalpatil *et al.* ***Tuberculosis infection in chronic myeloid leukemia (CML) patients treated with imatinib***. DOI: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.6594 *Journal of Clinical Oncology* 28, no. 15_suppl (May 20, 2010) 6594-6594. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.6594. Acesso em 03 de maio de 2022.