

Aspectos clínicos, laboratoriais e tratamento da leucemia mieloide crônica em cão: relato de caso*

Clinical aspects, hematological changes and treatments of chronic myeloid leukemia in dog: case report

Andrea Ariane Matias Soares,** Renan Bonrruque Groxco de Lima,** Giovana Scuissiatto de Souza,***
Gabriela Oliveira da Paz Augusto Pinto,*** Olair Carlos Beltrame,**** Sabrina Marin Rodigheri,*****
Rosângela Locatelli Dittrich,***** Simone Tostes Oliveira*****

Resumo

O objetivo deste relato é apresentar o caso clínico de uma cadela, sem raça definida, com cinco anos de idade, diagnosticada com leucemia mieloide crônica (LMC). As leucemias são neoplasias malignas que se originam de células precursoras da medula óssea e as consequências podem ser trombocitopenia, anemia, leucocitose persistente e presença de células neoplásicas no sangue. O tratamento de escolha envolve o uso de inibidores de tirosina quinase, porém este não pode ser usado neste caso. Dessa forma a cadela recebeu diferentes protocolos quimioterápicos que incluíram inicialmente hidroxureia, citarabina, doxorubicina e prednisona. Devido a remissão parcial dos sinais clínicos e a resposta terapêutica pouco duradoura a essas medicações o protocolo foi alterado para quimioterapia metronômica com clorambucil. O uso desses quimioterápicos não foram eficazes em reduzir a leucocitose e controlar a anemia e trombocitopenia da paciente, devido a ocorrência do surgimento de células imaturas no sangue e resistência aos quimioterápicos. Na ausência da crise e da possibilidade do uso dos inibidores de tirosina quinase, a hidroxureia permanece sendo o quimioterápico de eleição. O animal apresentou sobrevida de 210 dias, devido a leucocitose e anemia severas pouco responsivas ao protocolo terapêutico utilizado e o surgimento no hemograma de precursores neutrofilicos que ocorreu 46 dias após ao início do tratamento com hidroxureia.

Palavras-chave: anemia, medula óssea, neoplasia hematopoiética, quimioterapia.

Abstract

The aim of this report is to present the clinical case of a five-year-old mixed breed female dog diagnosed with chronic myeloid leukemia (CML). Leukemias are malignant neoplasms that originate from bone marrow precursor cells and the consequences can be thrombocytopenia, anemia, persistent leukocytosis and the presence of neoplastic cells in the blood. The treatment of choice involves the use of tyrosine kinase inhibitors, but it cannot be used in this case. Thus, the dog received different chemotherapy protocols that initially included hydroxyurea, cytarabine, doxorubicin and prednisone. Due to the partial remission of clinical signs and the short-term therapeutic response to these medications, the protocol was changed to metronomic chemotherapy with chlorambucil. The use of these chemotherapeutic agents was not effective in reducing leukocytosis and controlling the patient's anemia and thrombocytopenia, due to the occurrence of immature cells in the blood and resistance to chemotherapeutic agents. In the absence of the crisis and the possibility of using tyrosine kinase inhibitors, hydroxyurea remains the chemotherapy of choice. The animal had a 210-day survival, due to severe leukocytosis and anemia, which were not responsive to the therapeutic protocol used and the appearance in the blood count of neutrophilic precursors that occurred 46 days after the beginning of hydroxyurea treatment.

Keywords: anemia, bone marrow, chemotherapy, hematopoietic neoplasia.

Introdução

Leucemias são neoplasias malignas que se originam de células precursoras da medula óssea e constituem cerca de 10% de todas as neoplasias hematopoiéticas em cães, sendo consideradas raras. Podem ser de origem linfóide ou mieloide,

sendo que a última é mais incomum e menos caracterizada (MORRIS; DOBSON, 2001). As leucemias mielóides se manifestam por meio de alterações hematológicas, incluindo leucocitose persistente, anemia, trombocitopenia, presença de células neoplásicas no sangue e são classificadas em agudas e crônicas conforme o grau de diferenciação celular (TARRANT

*Recebido em 14 de fevereiro de 2020 e aceito em 22 de outubro de 2020.

**Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias (PPGCV) da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba/Paraná – Brasil.

***Residência multiprofissional em Medicina Veterinária, UFPR, Curitiba/Paraná – Brasil.

****Técnico do Laboratório de Patologia Clínica da Universidade Federal do Paraná, Curitiba/Paraná – Brasil.

***** Professora substitutiva no Departamento de Medicina Veterinária, UFPR, Curitiba/Paraná – Brasil.

*****Departamento de Medicina Veterinária, UFPR, Curitiba/Paraná – Brasil. Correspondência: mvandreamatias@gmail.com.

E STOKOL,2001). As LMC se apresentam com sinais clínicos inespecíficos que incluem hiporexia, letargia, perda de peso e esplenomegalia (GARDNER e LONDHE, 2019). O diagnóstico é desafiador e pode ser realizado por meio de hemograma, mielograma, citometria de fluxo, exclusão de outras causas de leucocitose e uso de marcadores de leucemia mieloide, como a presença do cromossomo *Raleigh* e análise da fosfatase alcalina leucocitária (FAL) (FUKUMASU, 2015; GARDNER e LONDHE, 2019).

O tratamento é realizado com o quimioterápico hidoxiureia, o uso de inibidores de receptores tirosina quinase, que inibem a transcrição da mutação do cromossomo *Raleigh* em cães e *Philadelphia* em humanos, apresentam eficácia na medicina, porém sua eficácia ainda não é comprovada em animais (MARINO, 2017). O objetivo deste relato é descrever os aspectos clínicos, as alterações hematológicas e o tratamento utilizado em uma cadela diagnosticada com leucemia mieloide crônica.

Relato de caso

Uma cadela, sem raça definida, de 5 anos de idade, não castrada, com 5 kg, foi atendida em Hospital Veterinário com histórico de aumento de volume abdominal, emagrecimento progressivo e anemia com evolução de seis meses. O animal encontrava-se dispneico e ao exame físico a paciente apresentou FC de 160 bpm, taquipneia, temperatura retal de 38,5°C, PAS de 100 mmHg e glicemia de 100mg/dL., requerendo internação.

No exame ultrassonográfico da região torácica foi observada efusão pleural, sendo drenado 700 ml de efusão serossanguinolenta, posteriormente caracterizada como exsudato. No hemograma foi observada anemia arregenerativa microcítica e normocrômica, leucocitose extrema por neutrofilia com desvio à esquerda degenerativo, incluindo a presença de neutrófilos bastonetes e metamielócitos; e por fim monocitose, eosinopenia, (Tabela 1). Nos exames bioquímicos observou-se aumento de lactato desidrogenase (LDH) (342,7 U/L, valor de referência 45,0 – 233,0 U/L) e leve hipoproteinemia (5,3 g/dL, valor de referência: 5,4 – 7,1 g/dl). Alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), ureia e creatinina se encontravam dentro dos valores de referência.

No ultrassom abdominal constatou-se hepatoesplenomegalia e o exame citológico esplênico foi indicativo de reação inflamatória com predomínio de neutrófilos segmentados. No exame ecocardiográfico foi observada endocardiose valvar mitral com remodelamento cardíaco, estágio B2. O *snap* 4DX resultou negativo para *Ehrlichia* spp., *Anaplasma* spp., *Borrelia burgdorferi* e *Dirofilaria immitis* e a reação em cadeia da polimerase (PCR) foi negativa para *Babesia* spp. Adicionalmente, foi realizada análise da fosfatase alcalina leucocitária, que revelou ausência de grânulos azuis no citoplasma dos neutrófilos, descartando a possibilidade de reação leucemoide. Houve duas tentativas de coleta de medula óssea, porém a amostra foi compatível com sangue periférico, não sendo possível utilizá-la para diagnóstico e devido ao estado debilitado da paciente, novas tentativas não foram realizadas.

O diagnóstico de LMC foi estabelecido por meio do histórico com evolução de 6 meses, alterações hematológicas observadas como leucocitose persistente com predomínio de células maduras no momento da apresentação, análise da FAL (figura 1) e exclusão de doenças inflamatórias, infecciosas e outras neoplasias.

Durante o período de internação a paciente recebeu terapia de suporte com fluidoterapia utilizando ringer lactato 4 mL/kg/h, antibioticoterapia de amplo espectro (metronidazol 15mg/kg/BID IV, ceftriaxona 22mg/kg/ BID IV, enrofloxacino 5 mg/kg/ BID IM,), omeprazol 1 mg/kg SID, buscofim 25 mg/kg TID, ondansetrona 0,22 mg/kg TID, maropitant 2 mg/kg SID e hidroxureia 20 mg/kg BID, pimobendam 0,25 mg/kg BID e realizou-se uma transfusão de sangue total (450 mL). Após 5 dias do início da quimioterapia a paciente recebeu alta e continuou o tratamento com hidroxureia, pimobendam, cefuroxima, omeprazol, dipirona, ondansetrona, e Ômega 3 e exames laboratoriais foram repetidos semanalmente para acompanhamento do quadro clínico da paciente e para readequações no protocolo de quimioterapia.

O tratamento inicial foi realizado com hidroxureia, na dose de 20 mg/kg, VO, a cada 12 horas, por 14 dias, seguido da mesma dose administrada em intervalos de 48 horas. Inicialmente, a paciente apresentou resposta favorável ao tratamento, apresentando diminuição da neutrofilia e melhora na condição clínica. Após 46 dias do tratamento com hidroxureia o animal apresentou aumento do número de leucócitos (285.600/ul), com o surgimento de células imaturas no sangue correspondendo a 6% de metamielócitos, porcentagem esta que havia sido reduzida a 0% com o tratamento com hidroxureia, trombocitopenia (72.000 plaquetas - 200.000 – 500.000/ul). Clinicamente passou a apresentar êmese, inapetência e apatia, dessa forma foi suspenso a hidroxureia e iniciado novo protocolo quimioterápico com citarabina (600 mg/m², SC, semanal) e doxorrubicina (1 mg/kg, IV, a cada 21 dias) e prednisona (1mg/kg, VO, SID). Foi realizado tratamento de suporte com anti-emético a paciente recebeu ondansetrona (0,44mg/kg, VO, TID por 5 dias) e a antibioticoterapia com amoxicilina com clavulanato (20mg/kg, VO, BID por 14 dias) e (metronidazol 25mg/kg, VO, BID por 7 dias), foi estabelecida. Com a terapia estabelecida, o paciente apresentou melhora na condição clínica por um período de 90 dias, quando apresentou piora clínica e sinais de crise blástica no hemograma. Dessa forma, esta foi alterada para quimioterapia metronômica com clorambucil, na dose de 4mg/m² a cada 48 horas (tabela 1).

Após 210 dias do diagnóstico, a paciente apresentou piora clínica caracterizada por anorexia, êmese, prostração e presença de hematomas em região abdominal. Diante deste quadro a paciente foi hospitalizada, porém foi a óbito após a internação. Na necropsia foi observada esplenomegalia acentuada e, no coração, moderado espessamento multinodular da valva atrioventricular esquerda. Os demais órgãos não apresentavam alterações macroscópicas dignas de nota.

Tabela 1: Resultados do hemograma de uma cadela, SRD, 5 anos de idade diagnosticada com leucemia mieloide crônica em tratamento

Hemograma (Weiss e Wardrop, 2016)	Dia 0 Apresentação	Dia 06 - início do Tratamento 1	Dia 24 - 17 dias após a quimioterapia	Dia 39 - Progressão da doença	Dia 46 - Início do Tratamento 2	Dia 58 - 12 dias após início do tratamento 2	Dia 98 - Início do Tratamento 3	Dia 160 - 62 dias após início do tratamento 3	Dia 201 - 103 dias após início do tratamento 3	Dia 210 - Óbito
Eritrócitos (5,5 a 8,5milhões/uL)	4,3	2,4	2,5	2,3	2,34	2,9	4,3	3,5	2,1	2,7
Hematócrito (37 a 55 %)	25%	14%	17%	15%	15%	21%	23%	19%	12%	17%
Hemoglobina (12 a 18g/dL)	10,7	6,8	4,7	7,1	7,1	8	10,2	8	6,5	6,4
Leucócitos Totais /uL (6.000 a 17.000/uL)	320.800	315.300	118.000	285.600	289.500	278.700	282.700	257.100	291.800	222.500
Segmentados (3.000 a 11.500)	234.184	242.781	96.760	162.792	219.054	206.238	192.236	182.541	227.604	157.975
Bastonetes 0 a 300	64.160	66.213	14.160	99.960	56.934	52.953	65.021	56.562	49.606	48.950
Metamielócitos 0	6.416	6.306	0	17.136	6.754	2.787	16.962	7.713	5.836	11.125
Linfócitos (1.000 a 4.800)	3.208	0	2.360	5.712	0	2.787	0	2.571	0	2.225
Eosinófilos (100 a 1.250)	0	0	1.180	0	8.685	0	0	0	0	0
Monócitos (150 a 1.350)	12.832	0	3.540	0	4.342	13.935	5.654	2.571	5.836	0
Basófilos (Raros)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mielócitos (0)							5.654	5.142	2.918	2.225

Tratamento 1: hidroxureia 20mg/kg; tratamento 2: citarabina, prednisona, doxorrubina; tratamento 3: clorambucil.

Discussão

O diagnóstico de LMC foi realizado com base nas alterações no hemograma altamente sugestivas da doença, onde a contagem de leucócitos foi maior que 50.000 leucócitos/UL por neutrofilia e eosinófilos, presença de até 10% de blastos e anemia (diminuição do eritrograma), sendo estas alterações encontradas na LMC e pela exclusão de causas infecciosas. No mielograma a medula óssea se apresenta hiper celular, com células em todas as fases de maturação e a série eritroide esta diminuída (SOSSELA; CATARINA; ZOPPAS, 2017).

A exclusão da ocorrência da síndrome leucemóide como origem da leucocitose foi realizada pela análise da FAL. A FAL é realizada por meio de esfregaço sanguíneo e uso de coloração citoquímica, sendo realizada a contagem de grânulos azuis no citoplasma neutrofilico, sob microscopia óptica. O resultado é obtido pela atribuição de um escore que considera a intensidade da coloração do grânulo e varia de ausência de coloração a coloração muito forte (0 – 4). Na LMC esses grânulos estão ausentes ou em níveis muito baixos, já na reação leucemóide seu escore é elevado (SANTOS et al., 2019).

Os sinais clínicos nas neoplasias mieloproliferativas estão relacionados com o efeito da mobilização das células hematopoiéticas na medula óssea e com infiltração neoplásica em diferentes órgãos, e cursam com letargia, fraqueza, palidez, hemorragia, claudicação e dor óssea, bem como esplenomegalia (PÉREZ et al., 2013; DAGHER et al., 2019) Com exceção da claudicação e dor óssea, os demais sinais clínicos foram observados no animal relatado.

Na literatura consultada, foram encontrados alguns casos de neoplasias mieloproliferativas em cães (CRUZ CARDONA et al., 2011; MARINO; TRAN; STOKOL, 2017; PÉREZ et al., 2013; TARRANT et al., 2001) e, de forma geral, a doença se apresentou de forma crônica e nos exames laboratoriais a maioria dos casos apresentou concentrações de neutrófilos segmentados no sangue de 5 a 10 vezes maiores que o valor de referência, tendo predomínio de neutrófilos segmentados, bastonetes, metamielócitos e mielócitos. A hepatoesplenomegalia também foi observada em casos semelhantes (JUOPPERI et al., 2011).

Na efusão pleural verificou-se predomínio de neutrófilos e sua origem pode ser decorrente da infiltração de células leucêmicas na pleura (OLIVEIRA; MARCHIORI; SOUZA JR., 2004) analisar os principais padrões encontrados e definir sua etiologia. MATERIAIS E MÉTODOS: Foi feito estudo retrospectivo das TCAR de 15 pacientes com diagnóstico confirmado de leucemia, em vigência de sintomas respiratórios. Os exames foram feitos com protocolo de alta resolução espacial, sendo avaliados por dois radiologistas, de forma independente. RESULTADOS: Os principais padrões observados foram: atenuação em vidro fosco (n = 11, sendo que, após o início do tratamento não houve acúmulo de líquido no espaço pleural. Este achado também foi relatado em um cão com LMC atípica (MARINO; TRAN; STOKOL, 2017) porém não é um achado comum da LMC.

O protocolo de tratamento com hidroxureia pode causar remissão prolongada da LMC, se uma crise blástica não ocorrer. A hidroxureia é indicada na literatura para o tratamento da LMC (HEHLMANN et al., 1994; KENNEDY, 1958) neste caso a resposta foi pouco duradoura, semelhante ao caso de uma cadela com leucemia monocítica, relatado por Cruz Cardona e

colaboradores (2011). A reduzida resposta desta terapia pode ter ocorrido em função de resistência à medicação, culminando com o surgimento de precursores neutrofilicos e progressão da doença após 46 dias do início da quimioterapia com hidroxureia. O surgimento de precursores neutrofilicos pode ocorrer até a presença de mieloblastos, sendo então denominada de crise blástica, esta é relatada em cães com LMC e pode ocorrer meses a anos após o diagnóstico inicial (POLLET; VAN HOVE; MATTHEEUWS, 1978). A resistência ao uso de hidroxureia também foi observada em um cão diagnosticado com leucemia mioide crônica que recebeu esta medicação durante 83 dias e, por fim, apresentou crise blástica com progressão dos sinais clínicos, sendo em seguida submetido à eutanásia (TARRANT et al., 2001).

Após o surgimento a progressão da doença e piora no hemograma, o protocolo quimioterápico foi alterado para citarabina com doxorubicina e prednisona. A doxorubicina e citarabina foram escolhidas como uma das tentativas de tratamento para LMC pois são indicadas para uso em leucemia granulocítica aguda e leucemia linfocítica aguda. (NARDI e REIS FILHO et al, 2016).

Quando crises blásticas ocorrem, pode-se observar alteração semelhante a leucemia mioide aguda, com leucocitose superior a 150.000 células/uL, anemia, neutrofilia e trombocitopenia (SANTANA e SEKI et al., 2016). Tal descrição é condizente com os achados laboratoriais da paciente aos 46 e 180 dias do diagnóstico.

A ausência de resposta a doxorubicina e citarabina pode ser explicada pela ocorrência de resistência a quimioterapia devido a superexpressão de transportadores transmembrânicos que fazem o efluxo do agente citotóxico do citoplasma para o meio extracelular, diminuído sua concentração intracitoplasmática e o tempo de ação (RODRIGUES; LUCAS, 2012). A resistência ainda pode ocorrer por diversos mecanismos que incluem a absorção intracelular limitada, a conversão para o derivado trifosfato ativo, o aumento da taxa de desaminação e a diminuição do número de bases de ligação (NARDI e REIS FILHO, 2016).

Devido à ausência de resposta ao segundo protocolo quimioterápico esse foi descontinuado com 90 dias e iniciou-se quimioterapia metronômica com clorambucil. O clorambucil é indicado no tratamento de neoplasias mieloproliferativas com objetivo de retardar a progressão da doença, porém a tutora relatou piora no estado clínico da paciente e não houveram alterações positivas no hemograma.

A proteína tirosina quinase é produto da mutação do cromossomo *Philadelphia* e atua desregularizando as vias de transdução levando a proliferação anormal das células e inibição da apoptose, acarretando a progressão da LMC (PEGGS; MACKINNON, 2003). Dessa forma o uso dos inibidores de tirosina quinase, como imatinib e toceranib, foram indicados aos tutores, porém por questões pessoais este não pode ser instituído.

Em humanos, a sobrevida dos pacientes em tratamento com hidroxureia varia de 4 a 5 anos e pacientes que recebem inibidores de tirosinoquinase podem ter uma sobrevida maior que 6 anos (HERNÁNDEZ-BOLUDA; CERVANTES, 2009). Cães em tratamento para LMC apresentam sobrevida de 20 dias a 22 meses com o tratamento com hidroxureia (CRUZ CARDONA et al., 2011; CULVER et al., 2013; GRINDEM et al., 1992; POLLET;

VAN HOVE; MATTHEUWS, 1978) this approach has not been used for dogs with comparable neoplasias. The aim of this study was to demonstrate the applicability of cytogenetic techniques to evaluate the cytogenetic response of canine leukemia to chemotherapy. Cytology and flow cytometric techniques were used to diagnose chronic myelomonocytic leukemia in a dog. High-resolution oligonucleotide array comparative genomic hybridization (oaCGH, um cão tratado com inibidor de tirosina quinase foi submetido a eutanásia após 222 dias do diagnóstico, devido a ocorrência de crise blástica (PÉREZ et al., 2013). A cadela relatada teve uma sobrevida de sete meses (210 dias), semelhante ao que foi observado em um animal que recebeu inibidor de tirosina quinase, que apresentou uma sobrevida de 222 dias (PÉREZ et al., 2013).

A LMC deve ser considerada como diagnóstico diferencial nos cães com leucocitose intensa por neutrofilia e seu diagnóstico pode ser confirmado utilizando-se as alterações no hemograma e análise da FAL. A hidroxúria apresentou os melhores resultados

terapêuticos e na ausência de inibidores de tirosina quinase, deve ser o tratamento de escolha (DE NARDI e REIS FILHO, 2016). Independente do tratamento quimioterápico escolhido o paciente deve ser monitorado periodicamente quanto aos exames bioquímicos e hemograma para readequações dos protocolos, com o intuito de proporcionar uma sobrevida com qualidade e reduzir os efeitos colaterais das medicações.

Conclusão

A LMC é caracterizada por uma leucocitose persistente, anemia e fosfatase alcalina leucocitária ausente e os animais acometidos apresentam inapetência, êmese fraqueza e esplenomegalia. Cães com LMC apresentam uma sobrevida de meses a anos com tratamento, na ausência de crise blástica. O animal teve uma sobrevida de 7 meses, devido a progressão da doença e resistência aos quimioterápicos, porém na ausência da crise e da impossibilidade do uso dos inibidores de tirosina quinase, a hidroxúria permanece sendo o quimioterápico de eleição.

Referências

- CRUZ CARDONA, J.A.; MILNER, R.; ALLEMAN, A.R.; et al. BCR-ABL translocation in a dog with chronic monocytic leukemia. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 40, n. 1, p. 40–47, 2011.
- CULVER, S.; ITO, D.; BORST, L.; et al. Molecular characterization of canine BCR-ABL-positive chronic myelomonocytic leukemia before and after chemotherapy. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 42, n. 3, p. 314–322, 2013.
- DAGHER, E.; SOETART, N.; CHOCTEAU, F.; et al. Plasma cell leukemia with plasmablastic morphology in a dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 31, n. 6, p. 868–874, 2019.
- DE NARDI, A.B.; REIS FILHO, N.P.; VIÉRA, R.B. Quimioterapia antineoplásica. IN: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B. (eds.) *Oncologia de cães e gatos*. 2° ed. – Rio de Janeiro: Roca. 333-378.2016
- FUKUMASU, H.; ROCHETTI, A. L.; RANIERI, T.; CORDEIRO, Y. G. Patologia Molecular das Neoplasias. IN: JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; NETO, J.P.A.(eds.) *Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos*. 1ed. Rio de Janeiro: Roca 1° ed. 2017, 493-494.
- GRINDEM, C.B.; STEVENS, J.B.; BROST, D.R.; JOHNSON, D.D. Chronic myelogenous leukaemia with meningeal infiltration in a dog. *Comparative Haematology International*, v. 2, n. 3, p. 170–174, 1992.
- HELMANN, R.; HEIMPEL, H.; HASFORD, J.; et al. Randomized comparison of interferon- α with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. *Blood*, v. 84, n. 12, p. 4064–4077, 1994.
- HERNÁNDEZ-BOLUDA, J.C.; CERVANTES, F. Prognostic factors in chronic myeloid leukaemia. *Best Practice and Research: Clinical Haematology*, v. 22, n. 3, p. 343–353, 2009.
- KENNEDY, B.J. Hydroxyurea Therapy in Chronic Myelogenous Leukemia. *Minnesota health*, p. 1052–1056, 1958.
- MARINO, C.L.; TRAN, J.N.S.N.; STOKOL, T. Atypical chronic myeloid leukemia in a German Shepherd Dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 29, n. 3, p. 338–345, 2017.
- MORRIS, J.; DOBSON, J. Haematopoietic System. IN: MORRIS, J.; DOBSON, J. *Small Animal Oncology*. Ed. Blackwell Science, London. 239-246, 2001.
- OLIVEIRA, A.P. DE; MARCHIORI, E.; SOUZA JR., A. S. Comprometimento pulmonar nas leucemias: avaliação por tomografia computadorizada de alta resolução. *Radiologia Brasileira*, v. 37, n. 6, p. 405–412, 2004.
- PEGGS, K.; MACKINNON, S. Imatinib mesylate - The new gold standard for treatment of chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, v. 348, n. 11, p. 1048–1050, 2003.
- PÉREZ, M.L.; CULVER, S.; OWEN, J.L.; et al. Partial cytogenetic response with toceranib and prednisone treatment in a young dog with chronic monocytic leukemia. *Anti-Cancer Drugs*, v. 24, n. 10, p. 1098–1103, 2013.
- POLLET, L.; VAN HOVE, W.; MATTHEUWS, D. Blastic crisis in chronic myelogenous leukaemia in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, v. 19, n. 1–12, p. 469–475, 1978.
- RODRIGUES, L.C. DE S.; LUCAS, S.R.R. Mecanismos de resistência a drogas: como podem interferir no tratamento antineoplásico? *MEDVEP. Revista Científica de Medicina Veterinária. Pequenos Animais e Animais de Estimação*, v. 10, n. 33, p. 228–235, 2012.
- SANTANA, A.E.; SEKI, M.C.; GAMA, F.G.V.; SOBREIRA, M.F.R.; SANTANA, L.A.S. Neoplasias do sangue e dos órgãos formadores do sangue. IN: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B. (eds.) *Oncologia de cães e gatos*. 2° ed. – Rio de Janeiro: Roca.908-929. 2016.
- SANTOS, M.M.F. DOS; JESUS, G.P. DE; FERREIRA, L.P.; FRANÇA, R.F. Leucemia mieloide, aguda e crônica: diagnóstico e possíveis tratamentos. *Revista Saúde em Foco*, p. 279–294, 2019.
- SOSSELA, F.R.; CATARINA, B.; ZOPPAS, D.A. Leucemia Mieloide Crônica : aspectos clínicos , diagnóstico e principais alterações observadas no hemograma. *RBAC* , v. 49, n. 2, p. 127–130, 2017.
- TARRANT, J.M.; STOKOL, T.; BLUE, J.T.; MCDONOUGH, S.P.; FARRELL, P. Diagnosis of Chronic Myelogenous Leukemia in a Dog Using Morphologic, Cytochemical, and Flow Cytometric Techniques. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 30, n. 1, p. 19–24, 2001.
- WEIS, D.J.; WARDROP, K.J. (eds.) *Schalm's Veterinary Hematology*. Editora Wiley-Blackwell. 6 ed. 2010.