

**FACULDADE PATOS DE MINAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

LETICIA SANTOS MUNCK REZENDE

**IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE NAS LEUCEMIAS AGUDAS: uma
revisão narrativa da literatura**

**PATOS DE MINAS
2021**

LETICIA SANTOS MUNCK REZENDE

**IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE NAS LEUCEMIAS AGUDAS: uma
revisão narrativa da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade Patos de Minas,
como requisito parcial para a conclusão de
Graduação em Biomedicina.

Orientador: Prof.^o Me. Bruno Tolentino
Caixeta

**PATOS DE MINAS
2021**

Ata

IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE NAS LEUCEMIAS AGUDAS: uma revisão narrativa da literatura

IMPORTANCE OF EARLY DIAGNOSIS IN ACUTE LEUKEMIA: A LITERATURE REVIEW

Leticia Santos Munck Rezende¹

Bruno Tolentino Caixeta²

RESUMO

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica que faz a determinação de proliferação, acúmulo e infiltração de células imaturas da medula óssea caracterizadas por serem heterogêneas, indicando uma disfunção das células tronco da medula óssea que acarreta uma proliferação clonal desordenada das células precursoras de origem linfoblásticas. A leucemia mieloide aguda (LMA) caracteriza-se pela proliferação anormal de células progenitoras de linhagem mieloide, sendo assim, uma doença clonal do tecido hematopoiético fazendo também uma produção insuficiente de células sanguíneas maduras normais. As leucemias agudas mesmo tendo uma rápida evolução no que diz respeito ao seu quadro clínico por ser uma neoplasia do sistema hematopoiético, são possivelmente curáveis quando o diagnóstico é realizado precocemente. O objetivo do estudo foi compreender e detalhar as alterações hematológicas provenientes das leucemias agudas e os principais tipos de exames disponíveis para diagnóstico correlacionando os achados à importância do tratamento precoce. Esse estudo tratou-se de uma revisão bibliográfica sistemática sobre o tema, disponíveis no acervo eletrônico, publicados entre os anos de 2010 a 2021, com abordagem qualitativa. Diante dos estudos realizados pôde-se evidenciar que o diagnóstico precoce em pacientes acometidos com as leucemias agudas possibilita uma intervenção rápida frente ao tratamento da doença o que decorre de melhores resultados no prognóstico e melhores qualidades de vida. Essa relação permite ainda traçar estratégias preventivas no combate a doenças neoplásicas de forma mais objetiva e eficaz.

Palavras-chave: Diagnóstico. Doenças hematológicas. Neoplasias.

ABSTRACT

Acute lymphoid leukemia (ALL) is a hematologic neoplasm that determines proliferation, accumulation and infiltration of immature bone marrow cells characterized by being heterogeneous, indicating a dysfunction of bone marrow stem cells that leads

¹ Graduanda em Biomedicina pela Faculdade Patos de Minas (FPM). *E-mail:* leticiarezende.sg2020@gmail.com

² Docente do curso de Biomedicina da Faculdade Patos de Minas (FPM). *E-mail:* bruno.caixeta@faculdadepatosdeminas.edu.br

to a disordered clonal proliferation of precursor cells of lymphoblastic origin. Acute myeloid leukemia (AML) is characterized by the abnormal proliferation of progenitor cells of the myeloid lineage, thus, a clonal disease of the hematopoietic tissue that also causes an insufficient production of normal mature blood cells. Acute leukemia, despite having a rapid evolution in terms of its clinical status, as it is a neoplasm of the hematopoietic system, is possibly curable when the diagnosis is made early. The aim of the study was to understand and detail the hematological changes resulting from acute leukemia's and the main types of tests available for diagnosis, correlating the findings with the importance of early treatment. This study was a systematic bibliographic review on the subject, available in the electronic collection, published between the years 2010 to 2021, with a qualitative approach. In view of the studies carried out, it could be shown that early diagnosis in patients affected with acute leukemia enables a rapid intervention in terms of the treatment of the disease, which results from better results in the prognosis and better quality of life. This relationship also makes it possible to design prevention strategies to combat neoplastic diseases in a more objective and effective way.

Keywords: Diagnoses. Hematologic diseases. Neoplasms.

1. INTRODUÇÃO

As leucemias agudas são decorrências de mutações somáticas nas células hematopoiéticas primitivas multipotentes, caracterizam-se por células nomeadas por blastos e pela sua rápida multiplicação celular, por este motivo em alguns meses pode ser fatal se não diagnosticada e tratada com rapidez (SANTOS *et al.*, 2020; RIGHES, *et al.*, 2021).

A leucemia linfóide aguda (LLA) caracteriza-se por ser uma neoplasia maligna que acomete principalmente crianças de 2 a 9 anos de idade e possui uma maior tendência ao sexo masculino. Essa neoplasia causa a diminuição da produção de glóbulos vermelhos e plaquetas, proveniente da produção desordenada da medula óssea (MO) pela produção acelerada da linhagem linfóide jovem (células com características de blastos), utilizando grande parte do espaço medular. A classificação da LLA foi definida por três subtipos L1, L2 e L3, divisão baseada nas diferentes características celulares: a presença ou ausência de basofilia, vascularização, o tamanho celular, núcleos e nucléolos. Os principais sintomas que o paciente apresenta é febre, processos infecciosos, fraqueza e cansaço que pode variar por causa da anemia, dentre outros (NICÁCIO, *et al.*, 2020; SANCHEZ, 2020).

A leucemia mielóide aguda (LMA) caracteriza-se por um ser uma neoplasia também considerada maligna, estabelecida por uma proliferação irregular das células granulocíticas, eritrocíticas e plaquetária que acarreta a pausa ou objeção de

maturação das células jovens, acomete principalmente adultos, decorrente de uma incidência ligada proporcionalmente ao aumento da idade. De acordo com a classificação Franco-americano britânica (FAB), a subdivisão e classificação da LMA em oito subgrupos ocorre em detrimento de diferentes características na morfologia celular, em: M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6 e M7. Os principais sintomas observados nesses pacientes são manifestações hemorrágicas, febre e palidez e as principais causas de mortalidade são de infecções, leucostasia e a síndrome de lise tumoral (LIMA, *et al.*, 2015; LOPES, *et al.*, 2020; OLIVEIRA, *et al.*, 2021).

As leucemias agudas são umas das principais causas de morte na atualidade por serem classificadas como neoplasias malignas. No ano de 2016 no Brasil, foram estimados 10.070 casos da doença, sendo que 5.540 eram do sexo masculino e 4.530 do sexo feminino, com uma estimativa de quase 2.459 óbitos por ano (RIGHES, *et al.*, 2021).

A ocorrência da LMA estimada no Brasil é de 400 casos por ano, sendo cerca de 15 a 20% dos casos na faixa etária infantil e sua incidência de óbitos chega a 30% devido a intensificação terapêutica e da recaída da doença. A LLA representa 26,8% das neoplasias que acomete a faixa etária infantil e 78,6% de todas as leucemias, a incidência da doença só no município de São Paulo foi de 37,4 novos casos por 1 milhão no período de 1997 a 2013 (LIMA, *et al.*, 2016; SILVA, *et al.*, 2020).

Os exames laboratoriais para identificação das leucemias agudas objetivam detectar as alterações em estágio inicial. São técnicas de genética molecular, mielograma, citogenética e imunofenotipagem, considerados testes principais e essenciais para o diagnóstico, identificação e diferenciação do tipo celular da patologia e fará a determinação do prognóstico e a terapêutica da doença. Outro fator importante para o diagnóstico é a análise cromossômica para o prognóstico, diante disso, as mutações celulares também podem ser identificadas por técnicas de hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) e reação em cadeia da polimerase (PCR), por serem exames mais sensíveis e importantes não só para a avaliação e diagnóstico da resposta no tratamento (SANTOS, *et al.*, 2019; DANTAS, *et al.*, 2015).

As leucemias prejudicam de forma geral a produção celular hematológica causando infecções e depois de instalada a doença compromete rapidamente o organismo. Portanto, o estudo dessas patologias e sua relação com o diagnóstico precoce juntamente com seus fatores genéticos se faz necessário, uma vez que afetam a saúde, o bem-estar e refletem diretamente na sobrevida desses pacientes.

Diante disso, o objetivo desse trabalho foi compreender e detalhar as alterações hematológicas provenientes das leucemias agudas e os principais tipos de exames disponíveis para diagnóstico correlacionando os achados à importância do tratamento precoce.

2 METODOLOGIA

O artigo em questão, trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática sobre o tema, de abordagem qualitativa utilizando, publicados entre os anos de 2010 a 2021 em artigos, livros, dissertações e teses. O levantamento dos artigos científicos foi realizado através das bases de dados bibliográficos da PubMed, Scielo, e Revistas Médicas. Os descritores usados na busca foram: leucemias agudas, diagnóstico, tratamento e neoplasias.

3 LEUCEMIAS AGUDAS

As neoplasias hematológicas são alterações moleculares provenientes das células tronco hematopoiéticas, alterações essas, que acarretam em distúrbios na diferenciação e proliferação de células sanguíneas. O tema neoplasias hematológicas abrange tipos diversos de doenças, dentre elas Leucemias Mielóides Aguda (LMA) e Crônica (LMC), Leucemias Linfóides Aguda (LLA) e Crônica (LLC) e Linfoma de Hodgkin (LH) e o linfoma não Hodgkin (LNC), dentre outras (TORRES, 2015).

Essas neoplasias malignas podem acometer indivíduos em qualquer faixa etária e são classificadas em dois grupos de acordo com as células afetadas na doença. As LLA e LMA, conforme a linhagem celular, apresentarão subdivisões que, que apresentam características e marcadores imonofenotípicos importantes. São ditas agudas por apresentam morfologia de células com características de imaturidade jovem (blásticas) e há uma alteração hematopoiética em cerca de 20% acima ou igual na contagem diferencial na medula óssea. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), no Brasil, as neoplasias hematológicas foram a segunda doença que mais acometeu a população gerando cerca de mais de 576 mil novos casos da doença entre os anos de 2014 a 2015 (BARBOSA *et al.*, 2015; SANCHEZ, 2020).

A LMA caracteriza-se pela proliferação anormal de células progenitoras de linhagem mielóide sendo assim é uma doença clonal do tecido hematopoiético,

acometendo principalmente adultos de 40 a 60 anos de idade. Com relação a LLA essa determinação de proliferação, acúmulo e infiltração de células imaturas, são caracterizadas por serem heterogêneas, indicando uma disfunção das células tronco desordenada, precursoras de origem linfoblásticas, afetando principalmente crianças de 2 a 5 anos de idade (LIMA, *et al.*, 2016; SANCHEZ, 2020).

3.1 Leucemias Mielóides Agudas

Retrata de 15 a 20% dos casos de LMA infantil e 30% de óbitos nessa faixa etária, no Brasil sua ocorrência é responsável por mais de 400 casos por ano. Sua melhor conduta terapêutica foi possível pela avaliação da resposta precoce ao tratamento, e pelo reconhecimento de falhas de indução quimioterápica (LIMA *et al.*, 2016).

Essa patologia não só sugere uma mutação das células tronco hematopoiéticas (CTH), como também ela ocorre no nicho celular onde a CTH reside. Os blastos durante o desenvolvimento da doença preenchem todo o local das células-tronco hematopoiéticas saudáveis, sendo assim elas fazem com que o nicho fique comprometido inibindo a renovação de linhagens celulares diferentes e componentes sanguíneos. Para uma possível suspeita diagnóstica é obrigatório ser realizada a análise citogenética, em torno de 55% dos casos são detectadas anormalidades cromossômicas. (SEREHI, 2016; PAZ, 2019).

A LMA possui duas categorias, LMA *de novo* e a LMA secundária. A LMA *de novo* é estabelecida como uma patologia que progride sem ser exposta previamente à terapia citotóxica, diferente da LMA secundária que decorre posteriormente a essa exposição ou a insuficiência hematopoiética anterior como a insuficiência medular e a síndrome mielodisplásica (SMD). Fatores de risco como cigarro, medicamentos, benzeno, álcool e radiação que ocorreu a exposição anterior a concepção e no período pré-natal pode desenvolver a LMA infantil (NUNES, 2016).

Dados epidemiológicos preconizam que fatores ambientais, afazeres ocupacionais e genéticos são fundamentais na patogênese da LMA, a ocorrência em pacientes que possuem essa doença é de 3,6 por 100.000 pessoas ao ano com uma semelhança de idade durante a realização do diagnóstico de 66 anos. Em pacientes com menos de 60 anos a resposta ao tratamento tem-se obtido uma melhora nas últimas décadas, as razões essenciais da permanência de falhas para chegar a cura

são a resistência primária da doença a quimioterapia inicial ou a dificuldade de se assegurar a remissão completa que foi realizada (FREIRE, 2015).

A sobrevida em pacientes com LMA, traçados em média de 5 anos no Brasil foi considerada em torno de 20%, entretanto em países desenvolvidos pode chegar a 40%. Esse desequilíbrio apresenta razões multifatoriais e a deficiência no tratamento está mais relativa com os fatores socioeconômicos juntamente com assuntos referentes a políticas públicas de saúde. No Brasil devido à falta de infraestrutura apropriada para a quimioterapia ou o transplante de células tronco além da falta de medicamentos são alguns dos fatores responsáveis pelo atraso no início do tratamento e pela incidência de infecções bacterianas e fúngicas (MARTINS, 2019).

3.2 Leucemias Linfoides Agudas

Na fase infantil a LLA irá representar 80% das leucemias agudas tendo o mesmo percentual de cura adiante do seu tratamento quimioterápico intensivo, já na fase adulta representa 20% das leucemias agudas com uma sobrevida global em torno de 30% a 40%. Embora apresente um alto índice de cura é uma doença rapidamente progressiva que carece de urgência em seu tratamento para um melhor prognóstico, a demora em relação ao diagnóstico diminui significativamente a sobrevida e possível cura (ZANICHELLI *et al*, 2010; DANTAS *et al*, 2015).

É uma doença que prejudica o sistema hematopoiético do paciente, normalmente acomete na faixa etária infantil e é mais regular em meninos brancos, porém também pode ser encontrada em indivíduos adultos. O seu diagnóstico tem se modificado ao passar dos anos com o surgimento de novas técnicas de padronização, a OMS, objetivou uma nova classificação em comparação com a morfologia celular, a citocímica, imunofenotipagem, citogenética e biologia molecular (SANCHEZ, 2020).

Os avanços biomoleculares são de extrema importância para o diagnóstico precoce da LLA e a identificação de marcadores moleculares exclusivos desta patologia. Assim é possível traçar objetivos na realização do desenvolvimento para um tratamento mais específico para os clones leucêmicos e também na relevância diferencial de oncogênes relativa a tumorigênese e agressividade da leucemia (BRATZ, *et al.*, 2015).

No que tange os índices de ocorrência, está entre 0 a 19 anos com uma prevalência entre 2 a 3 anos. Alguns fatores podem predispor geneticamente a LLA,

dentre eles, Síndrome de Down, anemia de fanconi, Síndrome de Li- Fraumeni, neurofibromatose tipo 1 e ataxia- tilangiectasia. Durante o período infantil a LLA apresenta sinais e sintomas provenientes do comprometimento medular como anemia, neutropenia, dores ósseas, comprometimento do sistema nervoso central (SNC), entre outros. Diante desta formação neoplásica o tratamento pode durar de 2 a 3 anos, portanto o diagnóstico precoce é uma condição favorável para o tratamento e cura do paciente, a perspectiva no momento atual com os vários avanços realizados na medicina é de 90% de cura (AMARAL, *et al.*, 2020).

3.3 Diagnósticos das leucemias

As leucemias agudas mesmo tendo uma rápida evolução no seu quadro clínico por ser uma neoplasia do sistema hematopoiético são possivelmente curáveis se o seu diagnóstico for visualizado precocemente, em alguns casos a quimioterapia que é a base do tratamento para esses pacientes não é o suficiente para fazer o controle da doença a longo prazo. Nas leucemias agudas o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico é considerado também como uma conduta terapêutica eficaz para a estabilização da remissão dessa patologia apesar que a TCTH alogênico obtém um alto nível de morbimortalidade, a mortalidade ligada a esse tratamento nos últimos 5 anos foi entre 24% e 34% e os pacientes que obtiveram sucesso no procedimento podem sofrer complicações a longo prazo (LAMEGO *et al*, 2010).

Apesar de nas últimas décadas haver vários avanços em relação ao diagnóstico e tratamento, a leucemia é a sexta principal causa de morte por câncer no mundo. A leucemia possui uma condição muitas vezes difícil, pois ela se encontra em um grupo heterogêneo de patologias que afetam todas as faixas etárias desde a infantil à adulta e constata sensibilidade variável a agentes quimioterapêuticos e prognósticos (SANTOS *et al*, 2020).

O diagnóstico das leucemias agudas é realizado através de testes como o mielograma que realiza a avaliação de um esfregaço de aspirado da medula óssea corado com Leishman ou May-Grunwald-Giemsa. Deve ser realizado com rapidez como análise preliminar de morfologia e para fazer o encaminhamento para os demais exames. Em associação, o hemograma completo do sangue periférico avalia os diversos tipos de células sanguíneas, modificação no número celular e o aspecto

dessas células iram colaborar para o diagnóstico da leucemia. Geralmente os pacientes manifestam glóbulos imaturos no sangue e um número insuficiente de células vermelhas ou plaquetas (TRESSO, 2015).

As técnicas de citoquímica e imunofenotipagem são mais utilizadas para estratificação de possíveis riscos das leucemias agudas na fase infantil, nos métodos utilizados de imunofenotipagem os que são normalmente pedidos são imunohistoquímica e a citometria de fluxo, opta-se por pôr a que apresentar maior especificidade e rapidez (SANTOS *et al*, 2020).

A citogenética faz a detecção de anormalidades cromossômicas das células leucêmicas, geralmente em casos que retratam alterações cromossômicas evidentes na análise microscópica. A maior parte dessas alterações em indivíduos adultos com LMA é do tipo translocações ajudando a prever a resposta do paciente ao tratamento. A citoquímica é a aplicabilidade de corantes bioquímicos nas células sanguíneas, para demonstrar sua composição sem alterar sua morfologia. A citometria de fluxo é realizada por um aparelho que permite fazer medidas individuais de milhões de células em uma contagem exata que é fundamental para a eficiência do tratamento, avalia células da medula óssea, gânglios linfáticos e amostras sanguíneas. Já o exame imunohistoquímico analisa anticorpos monoclonais marcadores com substâncias fluorescentes através de células sanguíneas ou amostras da medula óssea (TRESSO, 2015).

A hibridação fluorescente *in situ* (FISH), detecta e avalia as alterações cromossômicas utilizando corantes fluorescentes. A imunofenotipagem é a verificação da expressão antigênica de células por entre as ligações do antígeno com o anticorpo e fluorocromo. Outro teste disponível é a Reação em cadeia da polimerase (PCR), um exame extremamente sensível que faz a detecção de cromossomos pequenos, não aparentes ao microscópio (TRESSO, 2015; BIGARDI, 2017).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), é um procedimento no qual as células-tronco de um doador é introduzida em um paciente com o propósito de substituir as células do sistema hematopoiético derivadas de células-tronco normais, com o objetivo de normalizar a hematopoese. Esse procedimento é utilizado para tratar doenças malignas e constitui-se de altas doses de quimioterapia ou radioterapia acompanhado de infusão de células-tronco com a finalidade de substituir a medula comprometida. As condutas em uso de transplante são o autólogo ou autogênico e o alogênico. O transplante autólogo ou autogênico são designados

quando as células SP ou MO são provenientes do próprio paciente e o alogênico relaciona-se ao procedimento envolvendo células MO, SP, SCU de um doador geneticamente idêntico para HLA (antígeno leucocitário humano) (MATTOS, 2017).

3.4 Diagnóstico precoce no tratamento

O tratamento dos pacientes acometidos com esse tipo de patologia pode ser feito por diversas técnicas e em alguns casos o transplante de medula óssea pode ser indicado, esse tratamento pode ou não alcançar a cura do paciente isso irá depender de vários fatores, bem como, do estágio da doença que ele se encontra (DANTAS *et al.*, 2015).

O diagnóstico precoce é uma técnica necessária para abranger altos índices de cura da doença, ainda assim, a dificuldades em se ter a constatação inicial de seus sinais e sintomas. Esta autenticidade nem sempre é possível e os pacientes já chegam nos centros de tratamento especializados num estágio mais avançado da doença (MATOS, 2017).

O tratamento é extremamente importante juntamente com o diagnóstico precoce devido a rápida evolução do quadro clínico da doença, sem eles essa patologia é fatal dentro de semanas ou meses. A terapêutica nos pacientes com LMA não sofreu nenhuma alteração em mais de 30 anos, em pacientes com riscos intermediários ou de alto risco continuam tendo o transplante alogênico sendo a melhor chance de cura. Esse tratamento será dividido em 2 fases, a citarabina ou ara-C e a antraciclina as duas serão feitas através de indução e tem o objetivo de abranger o direcionamento hematológico completo, que se constitui da diminuição da massa tumoral a um nível não detectável ao microscópio. Ela é prontamente seguida pela consolidação através de quimioterapia em doses altas, transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas (TCTH) com o objetivo de fazer o estímulo intensificado do tratamento até a eliminação do clone leucêmico (PIERRE, 2019; LOPES, *et al.*, 2020).

Pacientes que não conseguirem a eliminação total do clone leucêmico após 1 ano de curso quimioterápico, um segundo ciclo de tratamento será aplicado de 28 a 35 dias após o fim do primeiro curso. Se o paciente após a realização do segundo ciclo de tratamento não responder como o esperado ele é considerado como refratário ao tratamento (PIERRE, 2019; LOPES, *et al.*, 2020).

4 CONCLUSÃO

Diante dos estudos realizados pôde-se evidenciar que o diagnóstico precoce em pacientes acometidos com as leucemias agudas possibilita uma intervenção rápida frente ao tratamento da doença o que decorre em resultados benéficos na sobrevida e prognóstico desses indivíduos.

Essa relação permite traçar estratégias preventivas para esse grupo de doenças neoplásicas de forma cada vez mais objetiva e eficaz, dessa forma, trazer impactos positivos na qualidade e sobrevida desses pacientes. Além disso, fornecer um referencial teórico com o intuito de esclarecer e atualizar os profissionais da área da saúde sobre um tema tão relevante nos dias atuais.

É de suma importância a atenção, capacitação e profissionalismo do profissional Biomédico nesse contexto, bem como a necessidade de investimentos governamentais para o desenvolvimento e aperfeiçoamento de novas metodologias diagnósticas.

REFERÊNCIAS

AMARAL, Camila Martin; JUVENALE, Michelangelo. **Leucemia linfóide aguda em pacientes infanto-juvenis**. Centro universitário São Camilo, Ipiranga, São Paulo-SP. 2020.

BARBOSA, Sheyla Fernanda da costa; COSTA, Carlos Araújo; FERREIRA, Louise de Souza Canto; ALMEIDA, Danilo de Souza; AZEVEDO, Tereza Cristina de Brito; LEMOS, José Alexandre Rodrigues; SOUZA, Maísa Silva. Aspectos epidemiológicos de casos de leucemia e linfomas em jovens e adultos atendidos em hospital de referência para câncer em Belém, Estado do Pará, Amazônia, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de saúde** [S.L], V.6, n.3. Set. 2015.

BRATZ, Beatriz Sabrina Giebelmeier; GATZKE, Mônica; FRIZZO, Matias Nunes. Aspectos moleculares na leucemia linfóide aguda: Uma revisão. Instituto cenicista de ensino superior de Santo Ângelo, Rio Grande do Sul- RS. 2015.

BIGARDI, Bianca Chiesa. A importância da imunofenotipagem no diagnóstico das leucemias, com destaque para a leucemia bifenotípica. *Ciências News*. São Jose do Rio Preto- SP. 2017.

DANTAS, Giselly Karitta Santana; SILVA, Lailanne Toledo Alves; PASSOS, Xisto Sena; CARNEIRO, Cristiene Costa. Diagnóstico diferencial da leucemia linfóide

aguda em pacientes infanto-juvenisdoi. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, [S.L], V.13, N-2, Três Corações, MG. 2015.

FREIRE, Juliana Mendonça. **Análise das características clínicas, hematológicas e do perfil de expressão antigênica de pacientes com leucemia mielóide aguda do estado do Rio Grande do Norte**. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal/RN. 2015.

LIMA, Mariana Cardoso; SILVA, Denise Bousfield; FREUND, Ana Paula Ferreira; DACOREGIO, Juliana Shmitz; COSTA, Tatiana El Jaick Bonifácio; COSTA, Imaruí; FARACO, Daniel; SILVA, Mauricio Laerte. Leucemia Mielóide Aguda: análise do perfil epidemiológico e taxa de sobrevida. **Jornal de pediatria**, [S.L], Rio de Janeiro. Mai/Jun 2016.

LAMEGO M. Rosana; CLEMENTINO Nelma C. D; COSTA, Ângela L. B; OLIVEIRA, Marçal J. M; BITTENCOURT Henrique. Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do hospital das clínicas da UFMG. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** [S.L], vol.32 (2), São Paulo. 2010.

LOPES, Antonia de Jesus Rosa; MARQUES, Amilton. **Exames laboratoriais para diagnóstico e acompanhamento terapêutico em pacientes com leucemia mielóide aguda**. 2 ed. Attica 2020.

MARTINS, Elaine Cristina Fontinele. **Associação de polimorfismos no gene mmp ao desfecho clínico e às características laboratoriais na leucemia mielóide aguda**. Universidade Federal de Pernambuco, Recife- PE. 2019.

MATOS, Naimar Brito Pereira. **A importância do diagnóstico precoce para a cura do câncer infanto-juvenil**. Universidade Federal do Maranhão, São Luís- MA. 2017.

MATTOS, Daniella Santos. **Transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas em pacientes com leucemias agudas**. IBMR – Laureate international universities, Rio de Janeiro – RJ. 2017.

NICÁCIO, Kathyann; PEIXOTO, Tayza; GONÇALVES, Marcos Reis; CRUZ, Cristiane Monteiro. Estudo Comparativo das novas terapêuticas aplicadas ao tratamento da leucemia em Alagoas e no Rio Grande do Sul. **Ciências Biológicas e de Saúde Unit. Alagoas**, v. 6, n. 3, p. 146-155. Maio 2021. periodicos.set.edu.br.

NUNES, Amanda de Lourdes. **Análise das alterações citogenéticas e sua associação com a característica clínica e evolução das crianças e adolescentes com leucemia mielóide aguda**. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte- MG. 2016.

PAZ, Jessica Liliane. **Características da toxicidade promovida por oxisteróis em células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea de pacientes com leucemia mielóide aguda**. Universidade de São Paulo, São Paulo- SP. 2019.

PIERRE, Stephane Saint. **Caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes com o diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda no Estado do Amazonas tratado no HEMOAM.** Universidade do Estado do Amazonas, Manaus- AM. 2019.

RIGHES, Cristina da silva; GARCIA, Dayane Vanessa Oliveira; SILVA, Paula Cristina; ALMEIDA, Eliane Borges; PELLEGRIN, Jessica Carina. **Avaliação epidemiológica, hematológica e imunofenotípica de pacientes adultos portadores de leucemia aguda diagnosticados no Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, Brasil.** Universidade Anhanguera, Uniderp. Campo Grande – MS. Julho 2017.

SANCHEZ, Laís de Holanda Bezerra. Diagnóstico laboratorial das leucemias agudas. São José do Rio preto, SP: P.4. 2020.

SANTOS, Carla Cleiciane Brasilino; LEITE, Alexsandra Laurindo; ABREU, Dandara Dias Cavalcante; OLIVEIRA, Pierri Emanuel de Abreu. Análise de métodos imonofenotípicos no diagnóstico precoce de leucemias agudas. Faculdade Santa maria, Brasil. **Research, society and development**, v. 9, n. 11, 2020.

SANTOS, Mirella Meireles Ferreira; Jesus, Gabriela Paiva; FERREIRA, Livia Penna; FRANÇA, Rafaela Ferreira. Leucemia mielóide, aguda e crônica: Diagnóstico e possíveis tratamentos. **Revista Saúde em Foco** – Edição nº 11 – Ano: 2019.

SEREHI, Daniele Canavezi. **Avaliação da frequência das alterações citogenéticas e da expressão gênica em LMA, ao diagnóstico e, sequencialmente, na remissão.** Universidade Federal de São Paulo, São Paulo-SP. 2016.

SILVA, Franciane Figueiredo; LATORRE, Maria do Rosário Dias de Oliveira. **Sobrevida das leucemias linfoides agudas em crianças no município de São Paulo, Brasil.** [SL], mar/2020.

TORRES, Viviane Bogado Leite; SOARES, Marcio. Pacientes com neoplasias hematológicas internados nas unidades de terapia intensiva: novos desafios para o intensivista. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva** [S.L], vol.27, no.3, São Paulo. Jul/Set 2015.

TRESSO, Milena. **Métodos diagnósticos da leucemia mieloide aguda. Ciências News.** São Jose do Rio Preto- SP. 2015.

ZANECHELLI, Maria Aparecida; COLTURATO, Vergílio.R; SOBRINHO, Jairo. Indicação em transplante de células-tronco hematopoiéticas em pacientes adultos com leucemia linfóide aguda. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** [S.L], 32. São Paulo. Maio 2010.