

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO

ISABELA CRISTINA DE OLIVEIRA SOUZA

REVISÃO DE LITERATURA: LEUCEMIAS

BAURU

2022

ISABELA CRISTINA DE OLIVEIRA SOUZA

REVISÃO DE LITERATURA: LEUCEMIAS

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 M^a. Daniela Barbosa
Nicolielo

BAURU

2022

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

S719r

Souza, Isabela Cristina de Oliveira

Revisão de literatura: leucemias / Isabela Cristina de Oliveira
Souza. -- 2022.
42f. : il.

Orientadora: Prof.^aM.^a Daniela Barbosa Nicolielo

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina.
Área de concentração: Hematologia) - Centro Universitário
Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP

1. Classificação. 2. Diagnóstico. 3. Leucemias. 4. Prognóstico.
5. Tratamento. I. Nicolielo, Daniela Barbosa. II. Título.

ISABELA CRISTINA DE OLIVEIRA SOUZA

REVISÃO DE LITERATURA: LEUCEMIAS

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

Prof^a Dr^a Andréa Mendes Figueiredo
Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico este trabalho aos meus pais, com carinho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, a Deus, pela minha vida, por tudo que tenho e pela oportunidade de estudar.

A Nossa Senhora por sempre guiar o meu caminho.

Aos meus pais, Eliana e Edvaldo, por todo o apoio e incentivo aos meus estudos.

A minha família, principalmente ao meu tio Carlos, por todo apoio e ajuda.

Ao Marcelo, por sempre me apoiar e estar ao meu lado.

A minha orientadora Prof^a Daniela Barbosa Nicolielo que me auxiliou na elaboração deste trabalho e a Prof^a Andréa Mendes Figueiredo por ser minha banca examinadora.

Aos professores, por toda a dedicação na árdua tarefa de ensinar com amor e paciência.

Aos meus colegas e amigos pela amizade ao longo dos anos de graduação.

Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota (Madre Teresa de Calcutá).

RESUMO

A leucemia é uma neoplasia que atinge as células hematopoéticas, gerando o acúmulo de células jovens alteradas na medula óssea, afetado seu funcionamento. As leucemias classificam-se em agudas, que são aquelas que apresentam um quadro rápido e agressivo devido a supressão da hematopoese normal, e as crônicas, que se caracterizam por uma evolução lenta e gradativa, sendo divididas também conforme a linhagem acometida: linfóides e mielóides. Assim, os quatro tipos de leucemias principais são: leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia mielóide crônica (LMC), leucemia linfocítica aguda (LLA) e leucemia linfocítica crônica (LLC). Desta forma, torna-se de grande importância os conhecimentos sobre as variedades de leucemias, com isso, o objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica através da pesquisa revistas e arquivos virtuais e a consulta em livros, sobre as classificações das leucemias, patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e prognóstico. A fim, que o diagnóstico precoce é essencial para um prognóstico favorável, sendo de suma importância que os profissionais da saúde estejam capacitados para agirem rapidamente, proporcionando ao paciente um diagnóstico adequado e conseqüente o melhor tratamento.

Palavras-chave: Classificação. Diagnóstico. Leucemias. Prognóstico. Tratamento.

ABSTRACT

Leukemia is a neoplasm that affects hematopoietic cells, generating the accumulation of altered young cells in the bone marrow, affecting its functioning. Leukemias are classified into acute, which are those that present a rapid and aggressive condition due to the suppression of normal hematopoiesis, and chronic, which are characterized by a slow and gradual evolution, being divided according to the affected lineage: lymphoid and myeloid . Thus, the four main types of leukemia are: acute myeloid leukemia (AML), chronic myeloid leukemia (CML), acute lymphocytic leukemia (ALL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). In this way, it becomes of great importance the knowledge about the varieties of leukemias, with that, the objective of this work is to make a bibliographical revision through the research in virtual and articles magazines and the consultation in books, on the classifications of the leukemias, pathogenesis , clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis. In order, early diagnosis is essential for a favorable prognosis, it is of paramount importance that health professionals are able to act quickly, providing the patient with an adequate diagnosis and consequent the best treatment.

Keywords: Classification. Diagnosis. Leukemias. Prognosis. Treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1– Lâmina com diferenciação mínima (M0)	17
Figura 2– Lâmina sem diferenciação (M1)	17
Figura 3– Lâmina com diferenciação (M2)	18
Figura 4-Leucemia promielocítica (M3)	18
Figura 5-Leucemia mielomonocítica (M4)	19
Figura 6-Leucemia monoblástica (M5a).....	19
Figura 7- Leucemia monocítica (M5b).....	19
Figura 8-Leucemia eritroide aguda (M6)	20
Figura 9-Leucemia megacarioblástica (M7)	20
Figura 10-Cariótipo exibindo a translocação t(9;22)(q34;q11); a seta mostra o cromossomo Ph.....	25
Figura 11-LMC: distensão de sangue periférico, mostrando leucocitose com vários estágios de granulocitopoese.....	27
Figura 12- Lâmina com LLA-L1.....	30
Figura 13- Lâmina com LLA-L2.....	31
Figura 14- Lâmina com LLA-L3.....	31
Figura 15- LLC no sangue periférico.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação FAB de LMA, Imunofenotipagem, Cariótipo e Rearranjo Gênico.....	21
Tabela 2– Fatores prognóstico da LMA.....	24
Tabela 3- Alterações nos estágios da LMC.....	28
Tabela 4- Fatores prognósticos na LLA.....	33
Tabela 5- Estadiamento de Rai.....	36
Tabela 6- Estadiamento de Binet.....	36
Tabela 7- Fatores prognósticos da LLC.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABL	Abelson murine leucemia
BCR	Breakpoint cluster region
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LLA	Leucemia linfocítica aguda
LLC	Leucemia linfocítica crônica
LMA	Leucemia mielóide aguda
LMC	Leucemia mielóide crônica
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Polymerase chain reaction
SMD	Síndrome mielodisplásica
TC	Terapia de Consolidação
TI	Terapia de Indução
TKI	Tirosinaquinase

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	12
2	OBJETIVO	14
2.1	OBJETIVO GERAL.....	14
2.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS	14
3	METODOLOGIA	15
4	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
4.1	LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA	16
4.1.1	Classificação	16
4.1.2	Quadro clínico	22
4.1.3	Diagnóstico.....	22
4.1.4	Tratamento	23
4.1.5	Prognóstico.....	24
4.2	LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA.....	25
4.2.1.	Quadro clínico	26
4.2.2	Diagnóstico.....	26
4.2.3	Tratamento	28
4.2.4	Prognóstico.....	29
4.3	LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.....	30
4.3.1	Classificação	30
4.3.2	Quadro clínico	31
4.3.3	Diagnóstico.....	32
4.3.4	Tratamento	32
4.3.5	Prognóstico.....	33
4.4	LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA	34
4.4.1	Quadro clínico	34
4.4.2	Diagnóstico.....	34
4.4.3	Estadiamento.....	35
4.4.4	Tratamento	36
4.4.5	Prognóstico.....	37
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	38

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

As leucemias são neoplasias hematopoéticas, que resultam de uma proliferação descontrolada de células imaturas com alterações nos mecanismos de diferenciação e apoptose, substituindo as células normais por células alteradas, causando a malignidade (GABE *et al.*, 2009). Dividem-se em agudas e crônicas, e por linhagem acometida: linfóides e mielóides. (HAMERSCHLAK, 2008).

As agudas caracterizam-se por um quadro rápido e agressivo, gerado devido o bloqueio da maturação e a proliferação descontrolada de células imaturas, os blastos, que se acumulam na medula óssea causando a supressão da hematopoese normal, esses blastos quando liberados na corrente sanguínea podem infiltrar diversos órgãos. Essa supressão provoca uma pancitopenia, ocasionando os sintomas característicos das leucemias como astenia, palidez, sangramentos e infecções recorrentes. Já nas crônicas, os leucócitos alterados se acumulam de forma lenta e gradativa na medula óssea e na corrente sanguínea, pois o seu estágio de maturação é tardio (HOFFBRAND, 2018).

Atualmente, no Brasil a leucemia é um dos tipos mais comum de câncer, sendo o 11º nas mulheres e 9º câncer nos homens (PUGGINA, 2020). Há mais de 12 tipos diferentes de leucemia, os quatro tipos principais são: leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA) leucemia mielóide crônica (LMC), e leucemia linfocítica crônica (LLC) (INCA, 2019).

A LMA é a que apresenta maior incidência mundial (HOFFBRAND, 2018). Na infância e adolescência, é a neoplasia mais frequente, no qual, representam 25% todas as neoplasias malignas que atinge essa faixa etária. A LLA corresponde por 80% de todos os casos, e as mielóides atingem apenas 15% dos casos na infância e adolescência. (GABE *et al.*, 2009).

O paciente com a leucemia apresenta um quadro de imunossupressão decorrente da própria doença e/ ou provocado pela quimioterapia. Além disso, os pacientes pediátricos apresentam alterações significativas na imunidade, com isso, aumenta-se a suscetibilidade a infecções, podendo causar mortalidade (GABE *et al.*, 2009).

Com base nesses dados, torna-se de grande importância os conhecimentos sobre as variações de leucemias, assim como, patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e prognóstico dos pacientes. Uma vez que, o diagnóstico

rápido e eficaz concomitantemente com os avanços laboratoriais pode resultar em um aumento do tempo de sobrevida e das taxas de cura. A partir deste contexto, questiona-se: Qual a importância de um diagnóstico precoce na leucemia?

Assim, o objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica das classificações das leucemias, perfil das doenças, quadro clínico, diagnóstico, tratamento e prognóstico. Uma vez que fatores etiológicos, epidemiológicos e o diagnóstico tardio podem indicar um prognóstico desfavorável.

Sendo assim, torna-se relevante este trabalho, devido a importância da detecção precoce das leucemias. O curso, o prognóstico e o tratamento destas doenças são dependentes do diagnóstico correto. Com isso, se fez necessário apresentar os métodos de diagnóstico diferencial para as leucemias. Dentre os métodos, a classificação das leucemias atualmente baseia-se em características morfológicas, métodos citogenéticos, citoquímicos e na imunofenotipagem (SILVEIRA *et al.*, 2008).

Esse trabalho é uma revisão de literatura efetuada através da pesquisa em revistas e arquivos virtuais e a consulta em livros, com a finalidade de executar o levantamento de dados. Permitindo o aproveitamento de alguns autores para o embasamento teórico, a fim de, comparar tais fontes e analisar classificações de leucemias e diagnóstico através de diferentes opiniões.

Portanto, é essencial a capacitação dos profissionais da saúde, pois a agilidade é indispensável para o diagnóstico precoce. Assim, conforme o Instituto Nacional do Câncer (INCA), todos os anos há um surgimento de mais de 10.000 novos casos, evidenciando-se a necessidade de ações que visem proporcionar um diagnóstico rápido e o tratamento correto, com o intuito de proporcionar o melhor prognóstico para o paciente. (INCA, 2019).

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo é revisar a literatura sobre as leucemias, com o levantamento de dados sobre a classificação, quadro clínico, diagnóstico, tratamento e prognóstico.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Descrever as principais leucemias através de citações bibliográficas.
- Descrever as classificações das leucemias a partir de aspectos morfológicos.
- Distinguir os quadros clínicos e diagnósticos conforme cada variedade de leucemia.
- Enumerar os principais tratamentos e prognósticos.

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): leucemias, leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA) leucemia mielóide crônica (LMC) e leucemia linfocítica crônica (LLC) 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 MIELÓIDE AGUDA

A leucemia mielóide aguda (LMA) é um câncer causado pela modificação das células-troncos mielóides, gerando uma multiplicação descontrolada dos mieloblastos, que se acumulam na medula óssea, e podem infiltrar para a corrente sanguínea. (PUGGINA, 2020).

É a forma mais comum e agressiva de leucemia aguda no adulto, representando 80% dos casos nos adultos e 20% dos cânceres infantis. A incidência aumenta conforme o avanço da idade do paciente, com pico nos idosos (acima dos 65 anos) (PUGGINA, 2020).

O prognóstico pode variar conforme a idade e condição de saúde do paciente (HOFFBRAND, 2018). A etiologia ainda não é totalmente conhecida, porém acredita-se que existe uma relação com a exposição à agentes tóxicos, como agentes alquilantes e derivados de petróleo. Além disso, fatores genéticos também estão relacionados, pacientes que apresentam síndrome de Down (trissomia do 21), síndrome de Klinefelter (XXY) e a anemia de Fanconi (AF), tem uma maior chance de desenvolver a doença, principalmente na infância (DE KOUCHKOVSKY; ABDUL-HAY, 2016).

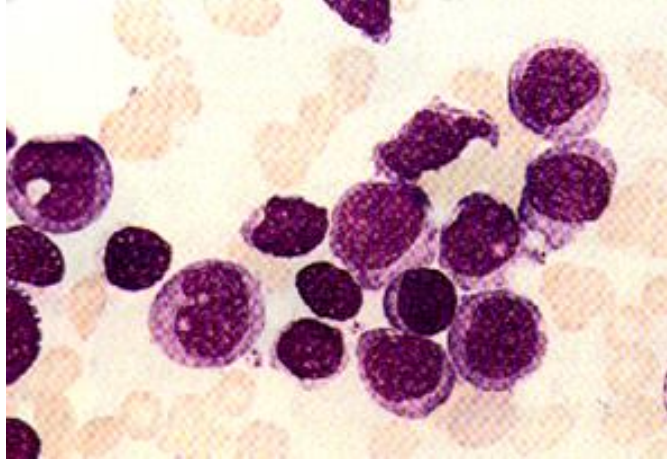
O genoma de alguns pacientes portadores da LMA contém em torno de 10 mutações. Foram identificadas muitas mutações condutoras de LMA, sendo as mais comuns: FLT3, NPM1 e DNMT3A. A presença dessas mutações auxilia na determinação do prognóstico do paciente (HOFFBRAND, 2018).

4.1.1 Classificação

A LMA apresenta grande heterogeneidade clínica, morfológica e molecular (HELMAN *et al.*, 2011) assim para classificar a LMA é necessário analisar a característica morfologia celular, através da identificação dos mieloblastos, que são nominada de M0 a M7, por meio da técnica de imunofenotipagem (DA SILVA *et al.*, 2006). Os mieloblastos são classificados em 3 subtipos: mieloblastos I, mieloblastos II e mieloblastos III. O subtipo I apresenta um citoplasma sem maturação e agranular. O subtipo II é semelhante ao tipo I, porém com alguns grânulos (menos de 20%). E o subtipo III apresenta maior quantidade de grânulos (mais de 20%), núcleo centralizado e a zona golgi não é evidente (PUGGINA, 2020).

Segundos as análises morfológicas determinadas para LMA, o M0 (3%) indica LMA com diferenciação mínima, no qual apresenta $\geq 30\%$ de mieloblastos I (PUGGINA, 2020).

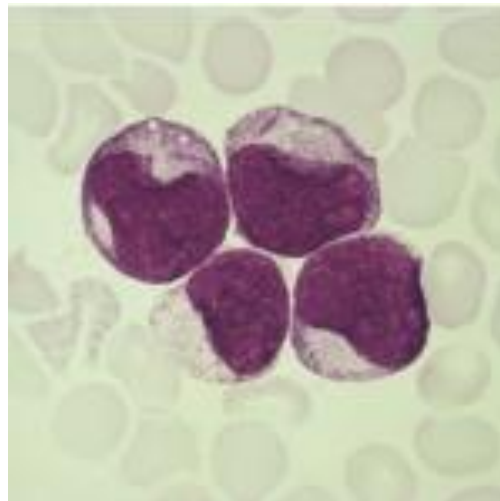
Figura 1: Lâmina com diferenciação mínima (M0)



Fonte: Adaptado Hoffbrand, 2018.

O M1 indica LMA sem diferenciação, no qual apresentam $\geq 30\%$ de mieloblastos I e II e $< 10\%$ de granulócitos (PUGGINA, 2020).

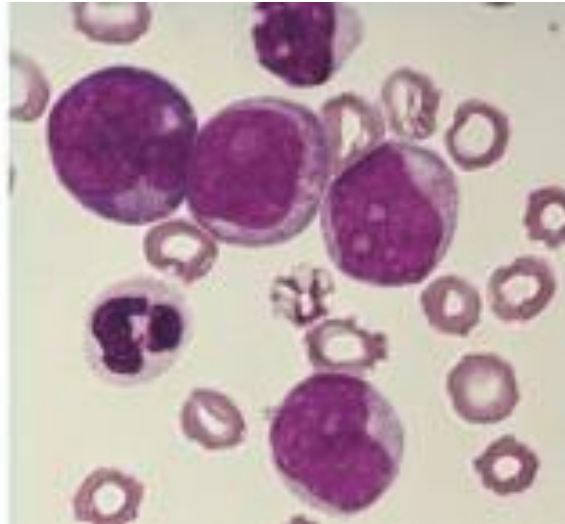
Figura 2: Lâmina sem diferenciação (M1)



Fonte: Adaptado Hoffbrand, 2018.

O M2 indica LMA com diferenciação, no qual apresenta $\geq 30\%$ de mieloblastos com $> 10\%$ de granulócitos (PUGGINA, 2020).

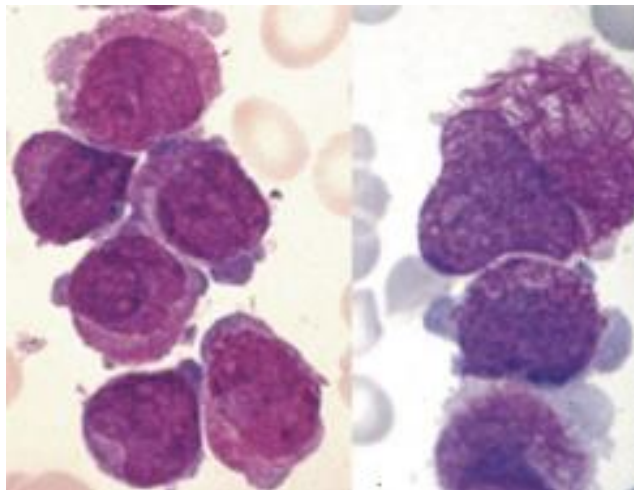
Figura 3: Lâmina com diferenciação (M2)



Fonte: Adaptado Hoffbrand, 2018.

O M3 indica leucemia promielocítica aguda, com grânulos proeminentes (PUGGINA, 2020).

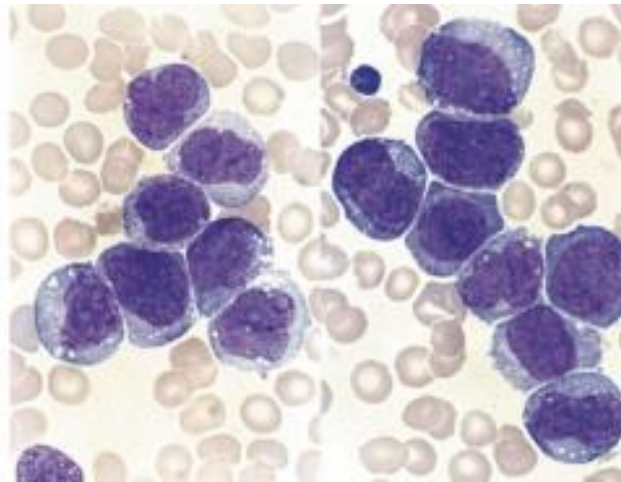
Figura 4: Leucemia promielocítica (M3)



Fonte: Adaptado Hoffbrand, 2018.

O M4 indica leucemia mielomonocítica aguda, no qual apresenta $\geq 30\%$ de mieloblastos, com 20 a 80% de monócitos e com eosinofilia. (PUGGINA, 2020).

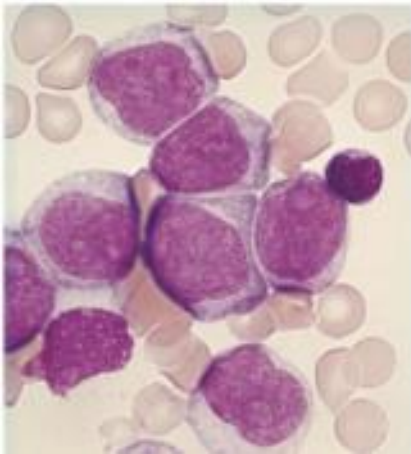
Figura 5: Leucemia mielomonocítica (M4)



Fonte: Adaptado Hoffbrand, 2018.

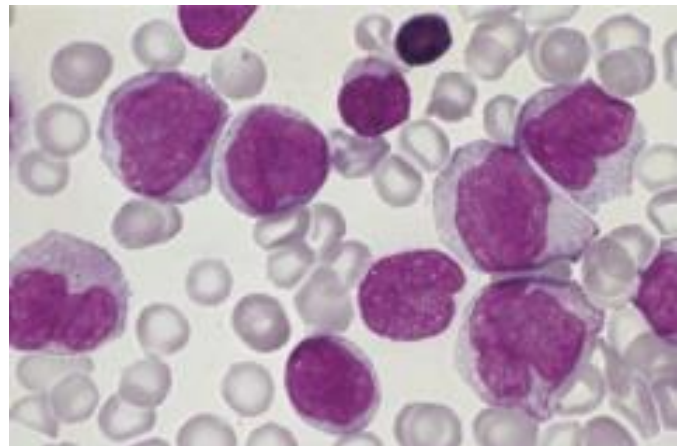
O M5 indica leucemia monocítica aguda, que divide-se em M5a, com >80% de monoblastos e M5b com < 80% de monoblastos (PUGGINA, 2020).

Figura 6: Leucemia monoblástica (M5a)



Fonte: Adaptado Hoffbrand, 2018.

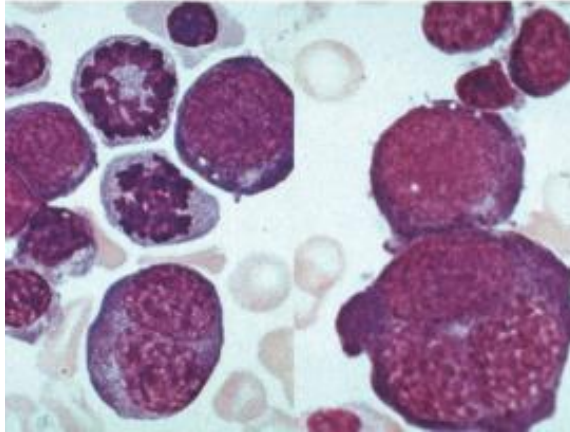
Figura 7: Leucemia monocítica (M5b)



Fonte: Adaptado Hoffbrand, 2018.

O M6 indica leucemia eritroide aguda, com presença de $\geq 30\%$ de mieloblastos, e com $> 50\%$ de células eritróide, mostrando preponderância de eritroblastos (PUGGINA, 2020).

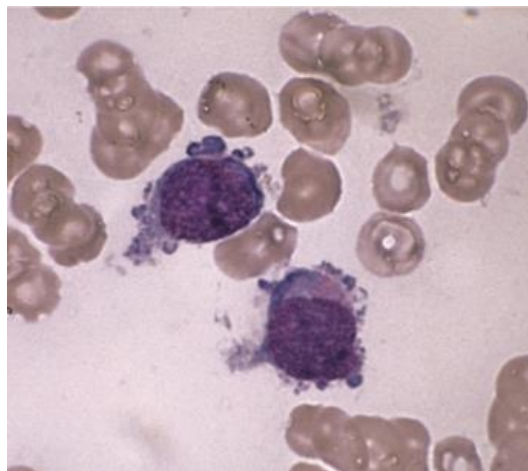
Figura 8: Leucemia eritroide aguda (M6)



Fonte: Adaptado Hoffbrand, 2018

O M7 indica leucemia megacariocítica aguda, com presença de $\geq 30\%$ de blastos com protusões. Os megacarioblastos são identificados através da imunofenotipagem (PUGGINA, 2020).

Figura 9: Leucemia megacarioblástica (M7)



Fonte: Adaptado Hoffbrand, 2018.

Sendo assim, além de examinar morfológicamente as células é essencial a imunofenotipagem e a citogenética para a pesquisa de marcadores que distinguem os tipos de LMA, conforme apresentado na Tabela 1. Com esses dados é possível classificar precisamente o subtipo da LMA, auxiliando na escolha do melhor tratamento e na determinação do prognóstico.

Tabela 1: Classificação FAB de LMA, Imunofenotipagem, Cariótipo e Rearranjo Gênico.

Tipo	Descrição	Frequência	Fenotipagem (CD)	Cariótipo	Prognóstico	Rearranjo gênico
M0	Minimamente diferenciada	<5%	13,33,34		Desfavorável	
M1	Sem maturação	20%	13,33	inv(3) t(9;22)	Desfavorável	EVI1 BCR/ABL1
M2	Com maturação	30%	13,33	t(8;21)	Bom	ETO/AML1
M3	Promielocítica	8%	13,33	t(15;217)	Bom	PML/RARA
M4	Mielomonocítica	28%	13,14,11b,15	inv(16)	Bom	CBFB/MYH1
M5	Monocítica a- sem maturação b- com maturação	10%	14,11b,15	t(11)(q23)	Desfavorável	MLL
M6	Eritroleucemia	4%	glicoforina A		Desfavorável	
M7	Megacarioblástica	<5%	41		Desfavorável	

Fonte: Adaptado Rohnelt, 2017.

A OMS (Organização Mundial da Saúde) propõem que a classificação da LMA seja realizada através da citogenética e genética molecular, que demonstram alterações específicas. Em 60% casos existem anormalidades cariotípicas, e em casos com cariótipo normal há ocorrência de mutações em genes, como nucleofosmina FLT3, CEBPA e DNMT3A, guiam na determinação do prognóstico (HELMAN *et al.*,2011)

São reconhecidos seis grupos principais de LMA, discutidos a seguir:

1. LMA com anormalidades genéticas recorrentes à translocações cromossômicas ou mutações específicas, no qual estão relacionadas com um melhor prognóstico, são: t(8;21); t(15; 17); anormalidade t(11;23) (HOFFBRAND, 2018).

2. A LMA relacionada a mielodisplásica (SMD) apresentam alterações em 50% das células de pelo menos duas linhagens, com isso, possuem pior prognóstico (HOFFBRAND, 2018).

3. As neoplasias mieloides está relacionadas a mutações no gene MLL, e apresentam uma resposta ruim aos tratamentos (HOFFBRAND, 2018).

4. A LMA não especificadas são nominada de M0 a M7(HOFFBRAND, 2018).

5. Sarcoma mielóide apresenta tumor sólido composto por blastos mielóides (HOFFBRAND, 2018).

6. Proliferação mielóides está relacionada à síndrome de Down (HOFFBRAND, 2018).

4.1.2 Quadro clínico

A LMA tem início na medula óssea, mas pode se infiltra para a corrente sanguínea, e pode espalhar para outras partes do corpo, como nódulos linfáticos, fígado, baço e sistema nervoso central. O paciente apresenta leucocitose e neutropenia, aumentando-se o risco de infecções, além disso, apresenta palidez, cansaço, anemia, falta de ar e palpitações cardíacas. Nota-se também trombocitopenia, provocando esquimoses, hemorragia e úlceras no lábio e na boca (RÖHNELT, 2017). Esses sintomas são consequência do bloqueio de maturação e da proliferação dos mieloblastos, que acumulam-se na medula óssea e promovem a supressão da hematopoese normal (SAULTZ, *et al.*, 2016).

Além disso, o paciente pode apresentar linfadenopatia, esplenomegalia, hepatomegalia, dor óssea, hipertrofia gengival e infiltrações cutâneas (HOFFBRAND, 2018).

4.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico é baseado na análise do sangue periférico e da medula óssea, quando o aspirado da medula apresenta < 20% de blastos o diagnóstico é leucemia. A medula óssea é hiperclular devido a infiltração de blastos leucêmicos (HOFFBRAND, 2018).

O hemograma apresenta uma anemia normocítica e normocrômica, pancitopenia e a presença do blasto mielóide. Os exames bioquímicos apresentam elevação de ácido úrico e desidrogenase láctica. (CIMOLIN, *et al.*, 2019)

Para classificar e diagnosticar a LMA é necessária realização do mielograma e da imunofenotipagem. O mielograma permite uma análise minuciosa da morfologia das células leucêmicas (PUGGINA, 2020).

A imunofenotipagem tem como finalidade a pesquisa de marcadores de membrana ou citoplasma através de citometria de fluxo, sendo considerado padrão-ouro na diferenciação entre a linhagem mielóide e linfóide. (CIMOLIN, *et al.*, 2019). E por meio da citogenética é possível determinar algumas mutações que afetam os genes, sendo elas: FLT3, NPM1, DNMT3A, CEBPA, TET2, WT1, IDH1 e RUNX1, que são comuns na LMA nos casos de anormalidades citogenéticas, e auxiliam na definição do tratamento e prognóstico dos pacientes (HOFFBRAND, 2018).

4.1.4 Tratamento

É de suma importância na LMA a determinação de fatores prognósticos, pois permite a estratificação do tratamento, através de grupos de risco (baixo, médio e alto risco) (HELMAN *et al.*, 2011). Os pacientes recém-diagnosticados são tratados com uma Terapia de Indução (TI) cujo objetivo é controlar a doença, e para que o paciente entre em remissão completa. São combinados dois medicamentos, o citarabina e daunorrubicina. Em seguida, diante da resposta ao tratamento, pode se seguir com uma quimioterapia mais intensa, transplante alogênico ou transplante autólogo (HOFFBRAND, 2018).

Durante todo o tratamento deve realizar exames laboratoriais, para o monitoramento do estado geral de saúde. Antes do início do tratamento é necessário realizar perfil de coagulação e a função renal a cada 1-2 dias, e um novo mielograma deve ser realizado no 15º dia após o início da TI, para quantificar os blastos presentes. Se o mielograma apresentar menos de 5% de blastos indica uma medula óssea normocelular, a ausência de leucemia extramedular, a contagem de neutrófilos acima de 1.000/mm³, a contagem de plaquetas acima de 100.000/mm³ e a hemoglobina acima de 8 g/dL, indica uma resposta favorável à TI, e inicia-se a Terapia de Consolidação (TC) para eliminar as células neoplásicas resistentes a terapia de indução (DE KOUCHKOVSKY, *et al.*, 2016).

O transplante de células-tronco alogênicas reduz a frequência de recidiva da LMA e é oferecido após a primeira remissão nos casos de risco intermediário e de alto risco, não sendo indicada em casos favoráveis (HOFFBRAND, 2018).

O resultado final do tratamento é individual e depende de diversos fatores, como idade, estágio de diagnóstico da doença, presença ou ausência de mutação

nos genes, estado de saúde geral do paciente e outros fatores. (KOUCHKOVSKY, *et al.*, 2016).

4.1.5 Prognóstico

O prognóstico está relacionado com a idade do paciente e as frequências das mutações, porém, idosos normalmente apresentam estimativa da sobrevida diminuída, com isso, os idosos constituem o pior prognóstico. Com o propósito de padronizar o prognóstico em adultos, foi criado um protocolo baseado nos conhecimentos citogenéticos e moleculares onde os pacientes são classificados em grupos de riscos como: favoráveis, intermediário e desfavoráveis. (CIMOLIN, *et al.*, 2019).

Os fatores que estão relacionados ao prognóstico da LMA foram apresentados na seguinte Tabela 2.

Tabela 2: Fatores prognóstico da LMA

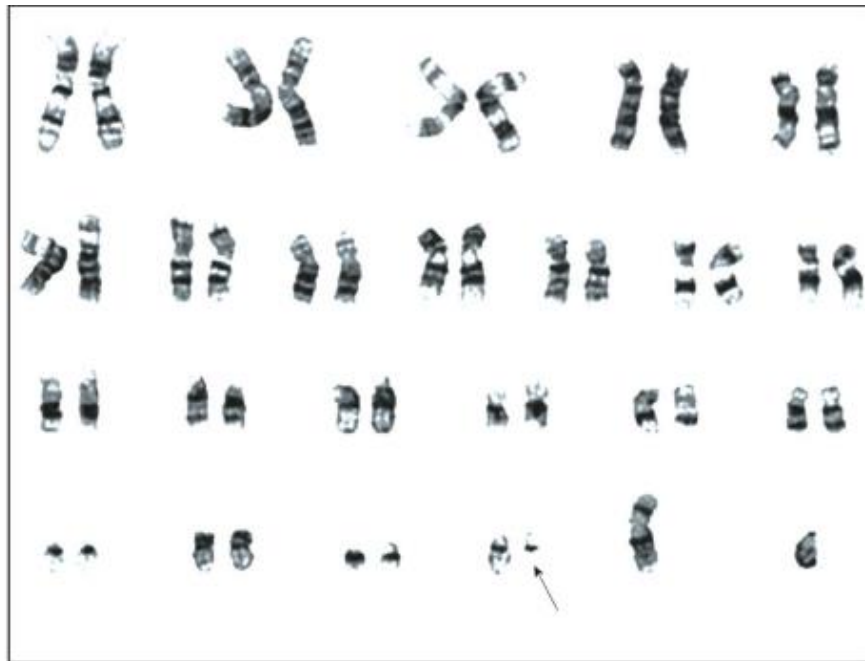
	Favorável	Intermediário	Desfavorável
Citogenética	t(15;17);t(8;21);inv16;	Normal ou alterações não complexa t(6;11);	Del5 e 7;(3q) anormal; t (10;11); t(9;22)
Resposta medular à indução de remissão	< 5% de blastos após primeiro curso	-	> 20% de blastos após primeiro curso
Idade	-	-	> 60 anos

Fonte: Adaptado de Saultz, *et al.*, (2016).

4.2 LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

A leucemia mielóide crônica (LMC) é um câncer causado pela superprodução de granulócitos em diversos níveis de maturação, provocando uma leucocitose. Normalmente, os pacientes apresentam o cromossomo Philadelphia (Ph), que é resultado da translocação t(9;22)(q34;q11), que justapõe o oncogene ABL no cromossomo 9, com o gene BCR no cromossomo 22, originando a p210BCR-ABL, que tem atividade tirosinoquinase aumentada. O início da LMC é resultado de uma hiperatividade da p210BCR-ABL, que causa a proliferação celular e a inibição da apoptose (PUGGINA, 2020).

Figura 10: Cariótipo exibindo a translocação t(9;22)(q34;q11); a seta mostra o cromossomo Ph.



Fonte: Adaptado Hoffbrand, 2018.

Normalmente, o cromossomo Ph é visto pela análise do cariótipo das células leucêmicas, porém, algumas vezes, a alteração Ph não é visível na microscopia, assim, é necessária a realização de técnicas mais sensíveis para captar a alteração, sendo elas: hibridização fluorescente *in situ* (FISH) ou reação em cadeia polimerase (RT-PCR) para BCR-ABL1 (HOFFBRAND, 2018).

A LMC apresenta uma incidência de 15% a 20%, com uma frequência maior em adultos, principalmente no sexo masculino. Porém, pode atingir todas as idades (PUGGINA, 2020).

O hemograma é muito importante para diagnosticar a LMC, visto que um grande número de pacientes é diagnosticado mediante exames de rotina, sendo ainda assintomáticos (PUGGINA, 2020).

4.2.1. Quadro clínico

A LMC possui três estágios: crônico, acelerado e blástico. No estágio crônico, os pacientes normalmente são assintomáticos (CIMOLIN, *et al.*, 2019). A avanço da doença é resultado da hiperatividade da p210BCR-ABL. Quando o paciente chega ao estágio acelerado, a um agravamento dos sintomas e falta de resposta ao tratamento. E conforme a doença avança, o paciente pode apresentar esplenomegalia (indolor ou dolorosa) (ZHOU, *et al.*, 2015).

Quanto mais a doença avança, mais o paciente desenvolve um estado hipercatabólico, podendo apresentar diversos sintomas como: anemia, febre, astenia, emagrecimento, sudorese noturna, taquicardia, desconforto no hipocôndrio esquerdo e saciedade precoce. O estado hipercatabólico causa a destruição das purinas, gerando um aumento da concentração de ácido úrico, desencadeando crises de gota e/ou insuficiência renal aguda no paciente, além disso, alguns sintomas raros podem ser distúrbios visuais e priapismo (HOFFBRAND, 2018).

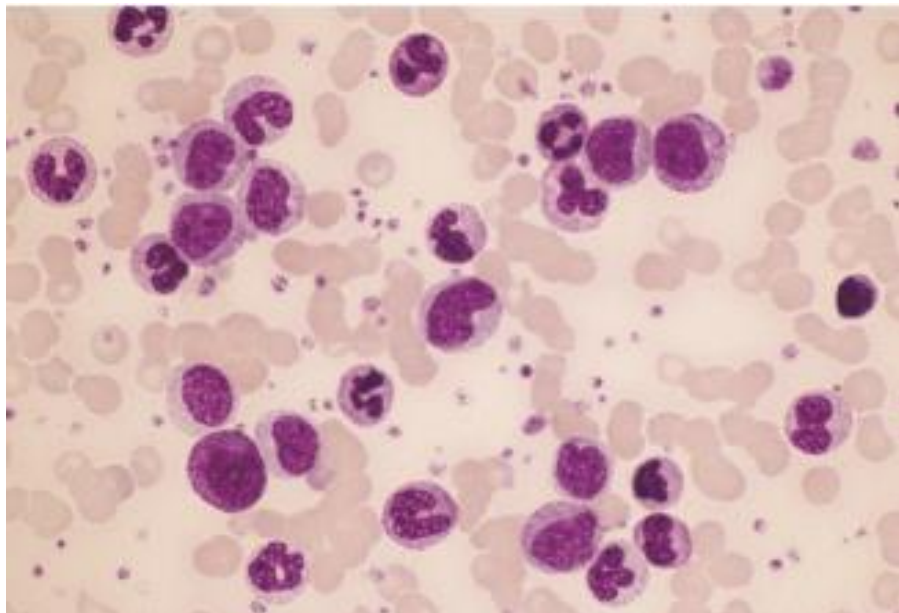
No estágio blástico o paciente apresenta palidez, hemorragias, hepatoesplenomegalia, falência de órgãos, infecções, equimoses e pouca resposta ao tratamento, com uma sobrevida reduzida. (PUGGINA, 2020).

4.2.2 Diagnóstico

No estágio crônico, os exames laboratoriais já apresentam alterações. O hemograma apresenta uma anemia normocítica e normocrômica, plaquetas aumentadas, leucocitose com neutrofilia acentuada (até 1.000.000/mm³), desvio à esquerda até mielócitos ou mieloblastos, basofilia e eosinofilia. Há também uma hiperplasia medular com predominância granulocitopoética. E os exames bioquímicos apresentam o ácido úrico sérico aumentado (HOFFBRAND, 2018).

Para diagnosticar a LMC, não é essencial a biópsia de medula óssea (HOFFBRANDE, 2018), porém é realizada para auxiliar no prognóstico e para o acompanhamento do tratamento. Na biópsia observa-se hiperplasia mielóide, com fibrose medular. A análise de citogenética é indispensável para confirmar a LMC, pois determina a presença do cromossomo Ph. Além disso, pode-se realizar a RT-PCR para a mutação BCR-ABL1(PUGGINA, 2020).

Figura 11: LMC: distensão de sangue periférico, mostrando leucocitose com vários estágios de granulocitopoese.



Fonte: Adaptado Hoffbrand, 2018.

As principais alterações no hemograma em cada estágio da doença são apresentadas na Tabela 3 abaixo, com o avanço da LMC as alterações são mais acentuadas e graves (CIMOLIN, *et al.*, 2019).

Tabela 3: Alterações nos estágios da LMC

Fase da doença	Parâmetros analisado	Valores encontrados
Fase Crônica	Leucograma Contagem de leucócitos	Leucocitose(> 50.000 leucócitos/mm ³), com desvio à esquerda
	Diferencial	Predomínio de neutrófilos e mielócitos Contagem ↓ metamielócitos Raros promielócitos Presença de até 10% de Blastos Basófilos e Eosinófilos ↑
	Eritrograma	Anemia normocítica e normocrômica Presença de eritroblastos
	Plaquetas	Valor normal ou ↑
Fase Acelerada	Leucograma Contagem de leucócitos	Leucocitose crescente (> 100.000 leucócitos/mm ³)
	Diferencial	↑ Blastos(10 a 19%) ↑ Basófilos (≥ 20%)
	Eritrograma	Anemia crescente
	Plaquetas	< 100.000 ou >1.000.00
Crise blástica	Leucograma	
	Diferencial	↑ Blastos (> 20%)

Fonte: Adaptado de Puggina, 2020

4.2.3 Tratamento

O tratamento no estágio crônico é a terapia com os inibidores da Tirosinaquinase (TKI), sendo a primeira linha de tratamento para a remissão da LMC, com boa resposta em 98% dos casos. A remissão completa é resultado de fatores hematológicos, citogenéticos e moleculares. Em caso de remissão o hemograma e a esplenomegalia devem estar normal em até três meses. Os exames de citogenética

devem apresentar menos de 35% das células hematopoiéticas com cromossomo Philadelphia em 6 meses. A PCR quantitativa para a mutação bcr/abl deve ter uma queda em 12 meses. (HOFFBRAND, 2018).

O tratamento com TKI se apresenta muito eficaz, após 5 anos, o paciente apresenta uma chance de sobrevida de 85 a 90%. Com isso, pressupõem que alguns pacientes de LMC sejam curados com a TKI. Porém, para os pacientes não apresentam resposta positiva a esse tratamento, recomenda-se o transplante alogênico de células hematopoiéticas (CIMOLIN, *et al.*, 2019).

O transplante alogênico é um tratamento com alto potencial de cura para LMC, porém, devido o risco do procedimento, é reservado apenas para os casos onde o TKI não tem o efeito esperado ou para pacientes que estão no estágio acelerado ou blástico da doença. Porém, os resultados são melhores quando o procedimento é feito no estágio crônico, aumentando a sobrevida (HOFFBRAND, 2018).

4.2.4 Prognóstico

É uma doença assintomática no início, assim, normalmente, os pacientes só são diagnosticados no estágio crônico da doença. Com isso, sem o diagnóstico rápido e correto os pacientes evoluem para o estágio acelerado e crise blástica (HOFFBRAND, 2018).

O estadiamento da LMC é feito através do escore de Sokal que leva em conta idade, porcentagem de blastos, dimensões do baço e contagem de plaquetas. O prognóstico está muito relacionado a velocidade de resposta ao tratamento com o TKI (HOFFBRAND, 2018).

No estágio acelerado o paciente apresenta falha nas terapias mielossupressoras e conseqüentemente tem um pior prognóstico. Quando o paciente se encontra no estágio acelerado ou crise blástica possui sobrevida aproximadamente de 18 meses (CIMOLIN, *et al.*, 2019).

4.3 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

A leucemia linfocítica aguda (LLA) é um câncer causado pela multiplicação dos linfoblastos, decorrentes de células B ou T imaturas. Essa doença é muito comum na infância, correspondendo a 80% casos, e tem uma grande incidência em crianças entre 2 a 5 anos. Nos adultos representa aproximadamente 20% das leucemias agudas (PUGGINA, 2020).

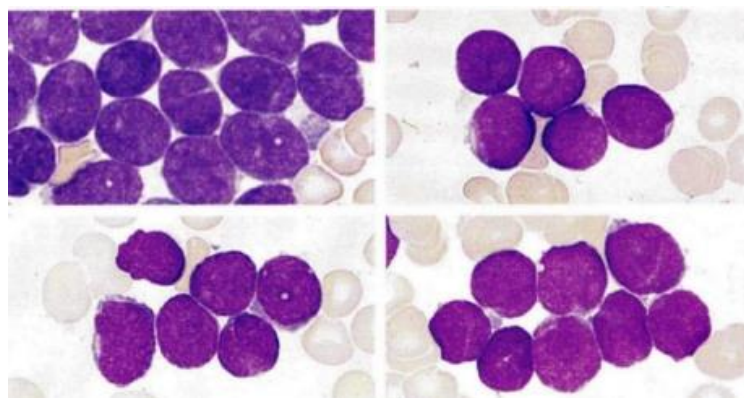
A etiologia provável é o contato com drogas e vírus, alterações imunológicas e genéticas (PUGGINA, 2020). Segundo estudos, acredita-se que uma proporção dos casos de LLA da primeira infância inicia-se de mutações genéticas ocorridas durante o desenvolvimento *in útero*, como a translocação ETV6-RUNX1 (HOFFBRAND, 2018).

4.3.1 Classificação

A LLA de células B ou T, é subclassificada pela OMS de acordo com os defeitos genéticos. Na classificação da LLA-B há vários subtipos geneticamente caracterizados, como a translocações t(9;22) ou t(12;21), rearranjos no MLL ou cromossomos (aneuploidia). Na LLA-T, um cariótipo anormal é encontrado em 50 a 70% dos casos. O subtipo é muito importante para estabelecer o tratamento e auxiliar no prognóstico do paciente (HOFFBRAND, 2018). Além disso, pode se classificar utilizando uma análise morfológica, sendo os subtipos: LLA-L1, LLA-L2 e LLA-L3 (PUGGINA, 2020).

A LLA- L1 apresenta células menores bem contornadas e sem nucléolos (FADEL, 2010).

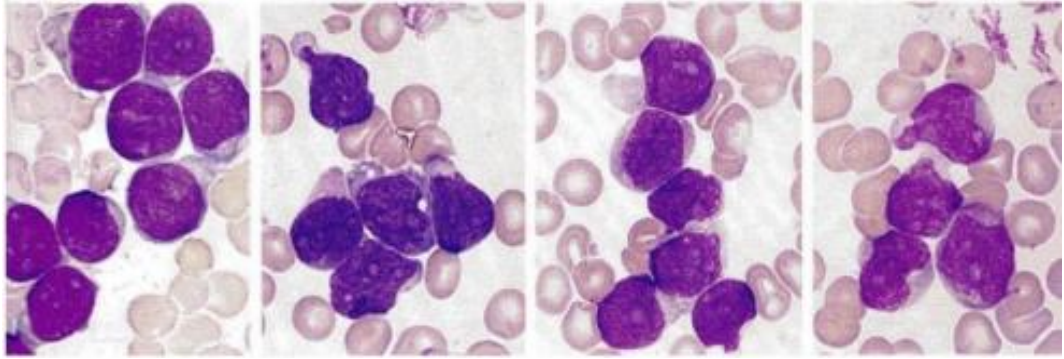
Figura 12: Lâmina com LLA-L1



Fonte: Fadel (2010).

A LLA-L2 apresenta células e núcleos com tamanhos e formas variáveis e nucléolos visíveis (FADEL, 2010).

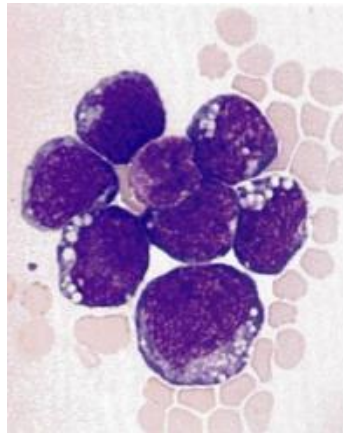
Figura 13: Lâmina com LLA-L2



Fonte: Fadel (2010).

A LLA-L3 apresenta células maiores, com nucléolos, vacúolos e linfócitos de Burkitt (FADEL, 2010).

Figura 14: Lâmina com LLA-L3



Fonte: Fadel (2010).

4.3.2 Quadro clínico

Os sintomas são consequências da insuficiência medular, sendo: anemia, palidez, febre, mal-estar, infecções, equimoses espontâneas, púrpura e hemorragias. Com o agravamento da doença os pacientes podem apresentar gânglios aumentados, testículos com inflamação, infecção ocular e síndrome da compressão medular (HOFFBRAND, 2018). A infiltração de outros órgãos pode causar dor óssea, linfonomegalia cervical ou generalizada, hepatoesplenomegalia e esplenomegalia. Além disso, podem ocorrer outros sintomas como tosse seca,

dispneia e sintomas de leucostase (cefaleia, visão turva, zumbidos) (CAVALCANTI, 2017).

4.3.3 Diagnóstico

O diagnóstico é confirmado através da biópsia de medula óssea, com a presença de 20% de blastos leucêmicos, indicando uma medula óssea hipercelular. Os blastos leucêmicos são caracterizados pela morfologia por meio de exames de imunofenotipagem e por uma análise citogenética (HOFFBRAND, 2018).

O hemograma apresenta uma anemia normocítica, normocrômica e trombocitopenia. Os leucócitos podem estar diminuídos, normal ou aumentados, podendo variar de $10.000/\text{mm}^3$ a $100.000/\text{mm}^3$ em casos muito graves (PUGGINA, 2020).

Os exames bioquímicos podem apresentar ácido úrico e desidrogenase láctica aumentados, além da presença de hipercalcemia. Nos exames de imagem pode conter uma massa mediastinal e lesões ósseas, mais comuns em leucemias de células T (HOFFBRAND, 2018).

4.3.4 Tratamento

O tratamento varia conforme o subtipo de LLA, estado geral de saúde do paciente, idade, estágio do diagnóstico, presença da doença no líquido e a contagem de blastos (BASSAN *et al.*, 2011).

O tratamento específico é através de quimioterapia, e às vezes radioterapia, em protocolos mais complexos. (HOFFBRAND, 2018). A quimioterapia com alto poder de supressão é um dos principais tratamentos da LLA (BASSAN *et al.*, 2011). O tratamento inicial é com uma terapia de indução, através da associação de alguns fármacos: esteroides (como prednisolona), vincristina e asparaginase, no qual, são bem eficazes, induzindo a remissão em 90% dos casos (HOFFBRAND, 2018). Após a terapia de indução, se o paciente entrar em remissão da doença, é realizada a manutenção, onde o paciente recebe mercaptopurina oral diária e metotrexado oral uma vez por semana. A profilaxia do sistema nervoso é através de radioterapia ou com o uso de metotrexateintratecal, pois não há boa resposta à quimioterapia endovenosa. (BASSAN *et al.*, 2011).

Os pacientes que não entram em remissão, tem que fazer um tratamento mais intensivo. Porém, mesmo quando a medula óssea e o sangue parecem estar livres de leucemia, citometria de fluxo ou métodos moleculares podem detectar pequenos números de células anormais, o resultado positivo indica doença residual mínima (RDM), sendo necessária a realização de um protocolo mais intenso ou mesmo transplante alogênico de células-tronco. Porém, o transplante de células tronco é reservado para os pacientes com alto risco de recidiva após a remissão, ou que passaram pela fase de remissão mais de uma vez (HOFFBRAND, 2018).

4.3.5 Prognóstico

Com base em estimativas prognósticas, a obtenção da cura é bem variável, pois diversos fatores, como alterações genéticas, idade, sexo, subtipo e sexo do paciente, podem interferir no prognóstico, conforme a Tabela 4. (HOFFBRAND, 2018).

Tabela 4: Fatores prognósticos na LLA

Fator	Favorável	Desfavorável
Citogenética	Hiperploídia, t(12;21), trissomias dos cromossomos 4, 10 ou 17	Cromossomo Philadelphia (9;22), t(4;11), t(1;19)
Hiperleucocitose	< 50.000/microlitro	>50.000/ microlitro
Idade	Entre 1 e 10 anos	< 1 ano ou > 10 anos
Subtipo	LLA-B	LLA- T em crianças
Sexo	Feminino	Masculino

Fonte: Adaptado de Hoffbrand (2013)

A chance de cura entre as crianças é de aproximadamente 90%. No entanto, a cura diminui com o decorrer da idade, sendo considerada menos que 5% em adultos após os 70 anos (HOFFBRAND, 2018).

4.4 LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA

A leucemia linfóide crônica (LLC) é um câncer causado pela multiplicação dos linfócitos B, primeiramente na medula óssea e/ou linfonodos, e posteriormente podem infiltrar para o sangue periférico e outros órgãos hematopoiéticos (PUGGINA, 2020). Sendo o tipo mais frequente entre as linfoides, normalmente são doenças incuráveis, pois tem uma evolução crônica (HOFFBRAND, 2018)

Essa doença apresenta maior prevalência nos idosos, com pico de incidência a partir dos 60 anos, sendo o sexo masculino o mais acometido. Apresenta frequência familiar, o que indica predisposição genética, apesar os genes relacionados a doenças serem desconhecidos. A etiologia é pouco conhecida, mas apresenta variações geográficas de incidência, sendo mais comum nos Estados Unidos e na Europa (HOFFBRAND, 2018).

A célula tumoral é um linfócito B com fraca expressão de imunoglobulina de superfície (IgM ou IgD), que apresenta diminuição da apoptose e sobrevivência aumentada, causando um acúmulo medula óssea, fígado, baço e linfonodos (CIMOLIN, *et al.*, 2019).

4.4.1 Quadro clínico

Os pacientes inicialmente são assintomáticos, e os sintomas progridem de forma lenta, sendo: emagrecimento, fadiga, aumento dos linfonodos cervicais, suor noturno e anemia. Em estágios mais tardios é comum esplenomegalia e hepatomegalia (PUGGINA, 2020). Além disso, a hipogamaglobulinemia provoca uma imunossupressão no paciente, que facilita infecções bacterianas, fúngicas ou virais, em estágios mais avançados da doença (HOFFBRAND, 2018).

4.4.2 Diagnóstico

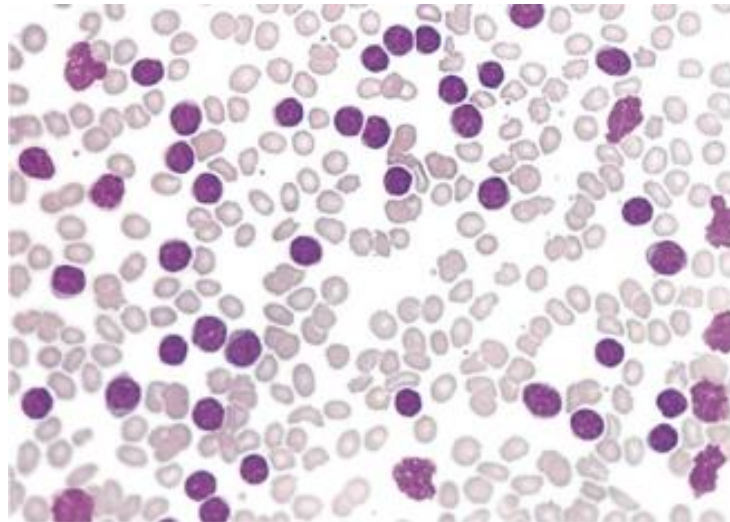
Em 80% dos casos são diagnosticados através de um hemograma de rotina (HOFFBRAND, 2018), no qual, apresenta uma contagem de linfócitos B clonais > 5.000/UI no sangue. A citometria de fluxo é utilizada para identificar a fenotipagem dos linfócitos circulantes (HOFFBRAND, 2018).

O hemograma apresenta uma leucocitose com grande variação, entre 10.000 a 150.000/mm³. Apresenta acentuada linfocitose, porém os linfócitos são atfuncionais, com isso, os pacientes são imunodeprimidos, e podem apresentar plaquetopenia (PUGGINA, 2020). Além disso, anemia normocítica e normocrômica pode estar presente em estágios tardios da doença, como resultado de infiltração medular ou hiperesplenismo (HOFFBRAND, 2018).

A imunofenotipagem de sangue periférico identifica os linfócitos B, que podem ser: CD19, CD5 e CD23, com baixa expressão de imunoglobulina de superfície, com isso há uma diminuição na concentração das imunoglobulinas séricas. No mielograma é possível perceber a substituição das células mielóides por linfócitos, comprovando a infiltração linfocítica (HOFFBRAND, 2018).

A citogenética demonstra alterações genéticas em cerca 50% dos pacientes (HOFFBRAND, 2018).

Figura 15: LLC no sangue periférico



Fonte: Adaptado Hoffbrand, 2018.

4.4.3 Estadiamento

O estadiamento é realizado para estimar o prognóstico e a escolha do tratamento, utilizando os sistemas de Rai e Binet, conforme a Tabela 5 e 6 (HOFFBRAND, 2018).

Tabela 5: Estadiamento de Rai

Estágio	Risco	Descrição	Média de sobrevida
0	Baixo	Somente linfocitose	> 10 anos
I	Intermediário	Linfonodomegalia e linfocitose	8 anos
II	Intermediário	Esplenomegalia e/ou hepatomegalia	6 anos
III	Alto	Anemia Hb< 11g/Dl	2 anos
IV	Alto	Plaquetopenia <100.000/mm ³	2 anos

Fonte: Adaptado de Hoffbrand(2018, p. 213)

Tabela 6: Estadiamento de Binet

Estágio	Descrição	Média de sobrevida
A	Hemoglobina ≥ 10g/Dl, plaquetas ≥ 100.000/mm ³ e ≤ 3 áreas envolvidas	>7 anos
B	Hemoglobina ≥ 10g/Dl, plaquetas ≥ 100.000/mm ³ e ≥ 3 áreas envolvidas	< 5 anos
C	Hemoglobina < 10g/Dl, e/ou plaquetas < 100.000/mm ³ independente das áreas envolvidas	< 2 anos

Áreas envolvidas correspondem às áreas linfoides: região cervical, axilar, inguinal, baço e fígado.

Fonte: Adaptado de Hoffbrand(2018, p. 213)

Apesar de prático o sistema de estadiamento, é fundamental a correlação com os exames físicos e laboratoriais (PUGGINA, 2020).

4.4.4 Tratamento

As chances de cura da LLC são diminutas, por isso, o objetivo do tratamento é controlar os sintomas. Além disso, é importante ressaltar que muitos pacientes não requerem tratamento. Os pacientes no estágio Binet A e no estágio Rai 0 ou I não necessitam de tratamento (HOFFBRAND, 2018).

Geralmente, os pacientes que necessitam de tratamento estão os estágios III ou IV de Rai, ou B ou C de Binet. O tratamento utilizado atualmente em pacientes jovens é o regime R-FC, que combina o anticorpo rituximabe (anti-CD20) com

fludarabina e ciclo de fosfamida, são administrados a cada 4 semanas e normalmente controla a contagem de leucócito e reduzem os organomegalias. Nos pacientes mais velhos se utiliza um tratamento menos agressivo, sendo utilizado o clorambucil, bendamustina ou alentuzumabe (HOFFBRAND, 2018).

4.4.5 Prognóstico

Há grande variação entre os pacientes conforme alguns fatores, em pacientes no estágio 0 de Rai a sobrevida é de 12 anos e menos de 4 anos para os que estão no estágio IV, porém com tratamentos atuais, a sobrevida esta aumentando. Na imnofenotipagem que apresenta positividade para CD38 e ZAP70, indica um pior prognóstico. A tabela 7 apresenta os fatores que estão relacionados com um prognóstico bom ou ruim (HOFFBRAND, 2018).

Tabela 7: Fatores prognósticos da LLC

	Bom	Ruim
Estágio	Binet A(Rai 0-I)	Binet B, C(Rai II-IV)
Mutações genéticas		NOTCH,SF3B1,p53
Tempo de duplicação dos linfócitos	Lento	Rápido
Aspecto da biópsia da medula óssea	Nodular	Difuso
Cromossomos	Deleção 13q14	Deleção 17p
Genes VH de imunoglobulina	Hipermutados	Não mutados
Expressão de ZAP-70	Baixa	Alta
Expressão de CD38	Negativa	Positiva
Desidrogenase láctica sérica (LDH)	Normal	Aumentada

Fonte: Adaptado de Hoffbrand (2018, p.214)

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, a leucemia é um das neoplasias malignas com maior incidência na população mundial, principalmente na infância. E diante do fato de se tratar de uma doença agressiva, é necessário um diagnóstico precoce e um tratamento eficaz.

Assim é de suma importância que os profissionais da saúde tenham o preparo necessário para detectar a doença no estágio inicial, para isso é essencial os conhecimentos para diferenciar os tipos e subtipos de leucemias, bem como correlacionar com a patogênese e manifestações clínicas, para promover o diagnóstico e tratamento correto e conseqüentemente proporcionar ao paciente um prognóstico favorável e maiores taxas de curas.

REFERÊNCIAS

- INCA, **Instituto Nacional do Câncer**. Tipos de câncer. Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/leucemia>. Acesso em: 28 jul. 2022.
- BASSAN, R. et al. Moderno therapy of acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 9, p. 532-443, 2011. Disponível em: <https://www.pgcmehematology.net/articles/Treatment-of-ALL.pdf>. Acesso em: 12 ago. 2022.
- CAVALCANTI, M. S. Leucemia Linfóide Aguda e seus principais conceitos. **Revista Científica Faema**, v. 8, n. 2, p. 2179-4200, 2017. Disponível em: <https://revista.faema.edu.br/index.php/Revista-FAEMA/article/view/578>. Acesso em: 20 ago. 2022.
- CIMOLIN, L. C.; RONSONI, N. F.; JOÃO, P. J. M. Leucemias. In: RICCI, V. H. P.; MAMAN, M. J. C. D. **Guia prático de hematologia**. Criciúma: Unesc, 2019. p. 66-85. Disponível em: <http://repositorio.unesc.net/handle/1/7461>. Acesso em: 28 jul. 2022.
- DA SILVA, G. C. et al. Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 2, p. 77-84, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/C6NQ7KQYbZNSdpp7TGW7vpk/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 2 set. 2022.
- DE KOUCHKOVSKY, I.; ABDUL-HAY, M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. **Blood cancer journal**, v. 6, n. 7, p. e441-e441, 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/bcj201650>. Acesso em: 19 set. 2022.
- FADEL, A.P. Investigação Laboratorial de LLA. **AC&T Científica**, v. 1, 2010. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/hematologia/artapfadel.pdf. Acesso em: 19 set. 2022.
- GABE, C.; ALMEIDA, D.R.; SIQUEIRA, L. O. Avaliação de eventos infecciosos oportunistas em crianças portadoras de leucemias. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 2, p. 74-79, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/kYgtT5grph8rGxj4Pmp7BFF/?lang=pt&format=html>. Acesso em: 20 maio 2022.
- HAMERSCHLAK, N. Leukemia: genetics and prognostic factors. **Jornal de Pediatria**, v.84, n.4, p.52-57, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/S44MFfwG3qw6DtwMpYXg3d/?lang=en&format=html>. Acesso em: 14 maio 2022.
- HELMAN, R. et al. Leucemia mieloide aguda: atualidade brasileira de diagnóstico e tratamento. **Einstein (São Paulo)**, v. 9, p. 179-183, 2011. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/eins/a/NfRXrhd9ZssXXY87dFTHBtk/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 19 set. 2022.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em hematologia de Hoffbrand**. 7.ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2018.

PUGGINA, D. A. B. **Um panorama geral sobre as leucemias**. Instituto Naoum de Hematologia, São José do Rio Preto, 2020. Disponível em: http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/72.pdf. Acesso em: 14 maio 2022.

RÖHNELT, N. M. S. **Leucemia mieloide aguda de rápida evolução: um relato de caso**. Universidade Feevale, São Leopoldo, 2017. Disponível em: https://www.newslab.com.br/wp-content/uploads/yumpu_files/72.%20LEUCEMIA%20MIELOIDE%20AGUDA%20DE%20R%C3%81PIDA%20EVOLU%C3%87%C3%83O%20UM%20RELATO%20DE%20CASO.pdf. Acesso em: 15 ago. 2022.

SAULTZ, J. N.; GARZON, R. Acute myeloid leukemia: a concise review. **Journal of clinical medicine**, v. 5, n. 3, p. 33, 2016. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/5/3/33>. Acesso em: 10 set. 2022.

SILVEIRA, N. A.; ARRAES, S. M. A. A. **A imunofenotipagem no diagnóstico diferencial das leucemias agudas: uma revisão**. Arquivos do Mudi, v. 12, n. 1, p. 5-14, 2008. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/19208>. Acesso em: 12 set. 2022.

ZHOU, H.; XU, R. Leukemia stem cells: the root of chronic myeloid leukemia. **Protein & cell**, v. 6, n. 6, p. 403-412, 2015. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13238-015-0143-7>. Acesso em: 25 ago. 2022.