

FACULDADE NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ

CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

RITSA RAILA ALBANO DE OLIVEIRA

PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Mossoró/RN

2019

RITSA RAILA ALBANO DE OLIVEIRA

PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Monografia apresentada à Faculdade Nova Esperança de Mossoró como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a. Karoline Rachel Teodósio de Melo

Mossoró/RN

2019

O48p Oliveira, Ritsa Raila Albano de.
Pacientes com leucemia mielóide aguda: uma
revisão integrativa / Ritsa Raila Albano de Oliveira. –
Mossoró, 2019.
53f. : il.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Karoline Rachel Teodósio de
Melo.

Monografia (Graduação em Biomedicina) –
Faculdade Nova Esperança de Mossoró.

1. Leucemia mielóide aguda. 2. Adultos. 3.
Diagnóstico. I. Melo, Karoline Rachel Teodósio de. II.
Título.

CDU 616-006

RITSA RAILA ALBANO DE OLIVEIRA

PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Monografia apresentada à Faculdade Nova Esperança de Mossoró como exigência para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA:

Karoline Rachel Teodósio de Melo

Prof.^a. Dr.^a. Karoline Rachel Teodósio de Melo

ORIENTADORA

Dassayev Anderson de Oliveira Lopes

Prof. Esp. Dassayev Anderson De Oliveira Lopes

MEMBRO

Prof.^a. Esp.^a. Jéssica Costa De Oliveira

MEMBRO

Mossoró/RN

2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha mãe, Albanita Alves Albano, que é minha maior inspiração, uma guerreira! Tudo isso é graças a ela, que sempre esteve comigo, me apoiando em todos os momentos nessa caminhada.

Aos meus tios, Tio Xodó (Lenilson Albano), Tio Filinho (Lindenilson Albano), Tio Lindo (Lindeilson Albano), que sempre me deram apoio em tudo na vida, vocês são tudo pra mim!

Ao meu xuxuzinho, minha avó Mariquinha e à minha tia Rosivânia, por serem como mães pra mim, que também me apoiam, educam e ajudam na minha formação.

À toda minha família Albano e Alves, que mesmo estando longe sempre me apoiaram nesta trajetória.

Aos meus amigos, Anne Paolle, Andreza Gabriela, Alisson Leite, Anderson Rodrigues, Davi Leite, Renato Aguiar, Sadrak Moraes, que sempre estiveram comigo muito antes de tudo isso e que estão comigo até hoje, saibam que sem o apoio de vocês não teria chegado aqui, Obrigada!

Às amigas que fiz neste percurso, Francisca Gabriely, Livia Almeida, Mikaella Dávylla, por estarem comigo sempre, me aturando todos os dias, que eu sei que não foi fácil... Amo vocês!

À seleção do meu coração, Flamengo por me proporcionar viver este momento, campeão do Rio, América, Brasileiro e rumo ao Mundial.

Agradeço também a todos meus professores, que nesta trajetória contribuíram para a minha formação.

Quero agradecer também à minha orientadora Dr^a. Karoline Rachel Teodósio de Melo, por toda orientação e apoio. À minha banca, Prof^a. Esp^a. Jéssica Costa De Oliveira e ao Prof. Esp. Dassayev Anderson De Oliveira Lopes, por fazerem parte deste momento tão importante na minha vida.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Hematopoese e diferenciação celular	15
Figura 2: Tipos de leucócitos.....	16
Figura 3: LMA com minima diferenciação	18
Figura 4: LMA sem maturação	19
Figura 5: LMA com maturação.....	19
Figura 6: Leucemia promielocítica aguda.....	20
Figura 7: Leucemia mielomonocítica aguda.....	20
Figura 8: Leucemia monocítica (M5a)	21
Figura 9: Leucemia monocítica (M5b)	21
Figura 10: Leucemia eritróide aguda.....	22
Figura 11: Leucemia megacarioblástica aguda.....	22
Figura 12: Representa de divisão por tema dos artigos selecionados.....	29
Figura 13: Histograma dos artigos divididos por ano.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação dos subtipos da LMA.....	18
Tabela 2: Classificação imunofenotípica da LMA.....	23
Tabela 3: Classificação da OMS em 2008, para as LMA.....	24
Tabela 4: Risco por citogenética na LMA.....	25
Tabela 5: Artigos utilizados na revisão integrativa.....	31

LISTA DE SIGLAS

LMA	Leucemia Mielóide Aguda
LMC	Leucemia Mielóide Crônica
LLA	Leucemia Linfóide Aguda
LLC	Leucemia Linfóide Crônica
INCA	Instituto Nacional De Combate ao Câncer
MO	Medula Óssea
NK	Natural Killer
FACENE	Faculdade Nova Esperança Mossoró
RC	Remissão Completa
FAB	Grupo Cooperativo Franco-Americano-Britânico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PB	Sangue periférico
PBCR	Taxa de depuração de explosão periférica
APL	Leucemia Promielocítica Aguda
HSCT	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
SNC	Sistema Nervos Central

RESUMO

O câncer é uma doença caracterizada por um crescimento anormal e desordenado de células que invadem tecidos e órgãos, sendo responsável por 9,6 milhões de mortes no mundo em 2018. Dentre os inúmeros tipos de câncer, temos a leucemia que pode ocorrer na MO ou no sangue periférico e é definida como uma doença caracterizada por um acúmulo de leucócitos malignos. Podem ser classificadas em mielóide e linfóide e ainda subdividem em agudas e crônicas. A leucemia mielóide aguda é caracterizada por uma proliferação anormal das células progenitoras da linhagem mielóide e acomete principalmente adultos acima de 60 anos e do sexo masculino. O objetivo do presente trabalho consiste em realizar uma revisão atualizada dos últimos cinco anos acerca Leucemia Mielóide Aguda e seu diagnóstico. Trata-se de uma pesquisa de caráter descritiva e bibliográfica que se fundamenta em uma revisão integrativa da literatura. Obteve-se 319 publicações científicas em uma busca preliminar, onde 40 artigos foram selecionados e copilamos na tabela 5. Na maioria dos artigos analisados observou-se um enfoque direcionado principalmente às questões de fisiopatologia da doença, diagnóstico, o impacto da doença na visão do paciente. Diante desta revisão de literatura do tipo integrativa foi concluído que a Leucemia Mielóide Aguda, é um tipo de câncer que causa grande comprometimento no sistema imunológico do paciente, que gera ainda mais debilidade devido ao tratamento quimioterápico, seja física ou psicológica, acomete certa de 70% idosos. Ainda é uma doença muito desconhecida, tense a necessidade de estudos mais aprofundados. Porém nos últimos anos, o conhecimento e os avanços tecnológicos sobre a LMA têm favorecido a realização de um diagnóstico rápido e preciso como a citometria de fluxo, que auxilia no melhor prognóstico e tratamento propiciam uma maior sobrevida e cura ao paciente.

Palavras-chaves: Leucemia Mielóide Aguda. Adultos. Diagnóstico.

ABSTRACT

Cancer is a disorder characterized by abnormal and disordered growth of cells that invade tissues and organs, accounting for 9.6 million deaths worldwide in 2018. Among the many cancers, we have leukemia that can occur in MO or in peripheral blood and is defined as a disease characterized by an accumulation of malignant leukocytes. They can be classified into myeloid and lymphoid and further subdivided into acute and chronic. Acute myeloid leukemia is characterized by an abnormal proliferation of progenitor cells of the myeloid lineage and mainly affects adults over 60 years and male. The aim of this paper is to carry out an updated review of the last five years about Acute Myeloid Leukemia and its diagnosis. This is a descriptive and bibliographical research that is based on an integrative literature review. A total of 319 scientific publications were obtained in a preliminary search, where 40 articles were selected and listed in Table 5. Most of the analyzed articles focused mainly on the pathophysiology of the disease, diagnosis, the impact of the disease on the patient's vision. patient. In view of this integrative literature review, it was concluded that Acute Myeloid Leukemia is a type of cancer that causes major impairment in the patient's immune system, which generates even more weakness due to chemotherapy treatment, whether physical or psychological, affects some 70 patients. % seniors. It is still a very unknown disease, tense the need for further study. However, in recent years, knowledge and technological advances on AML have favored a fast and accurate diagnosis, such as flow cytometry, which helps in better prognosis and treatment, providing a longer survival and cure to the patient.

Keywords: Acute Myeloid Leukemia. Adults. Diagnosis.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 PROBLEMATIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA	13
1.2 HIPÓTESE	13
1.3 OBJETIVO.....	13
1.3.1 Objetivo geral	13
1.3.2 Objetivos específicos	13
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1 HEMATOPOISE E DIFERENCIAÇÃO CELULAR	14
2.1.1 DIFERENCIAÇÃO DAS LINHAGENS MIELÓIDE E LINFÓIDE	15
2.1.2 DIFERENCIAÇÃO DOS LINFÓCITOS	15
2.2 LEUCOPOESE	16
2.3 ETIOPATOGENIA DAS LEUCEMIAS.....	17
2.4 LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA	17
2.5 CLASSIFICAÇÃO.....	18
2.5.1 CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA	18
2.5.2 CLASSIFICAÇÃO IMUNOFENOTÍPICA.....	23
2.5.3 CLASSIFICAÇÃO OMS.....	23
2.6 FATORES PROGNÓSTICO.....	25
2.7 DIAGNÓTICO	26
2.7.1 IMUNOFENOTIPAGEM.....	26
2.7.2 CITOGENÉTICA	26
2.7.3 GENÉTICA MOLECULAR	26
2.8 TRATAMENTO.....	27
3. CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS	28
3.1 TIPO DA PESQUISA.....	28
3.2 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS	28
3.5 ANALISES DOS DADOS	28

4. RESULTADO E DISCURSÃO.....	29
5. CONCLUSÃO.....	47
REFERÊNCIAS	48

1. INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado a um conjunto de doenças que tem como característica em comum o crescimento anormal e desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos. Podendo ser causado por fatores internos e externos (INCA, 2019). Ele é considerado a segunda principal causa de morte no mundo, sendo responsável em 2018 por 9,6 milhões de mortes no mundo (OPAS, 2018). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), as estimativas de novos casos é de 10.800, sendo 4.860 em mulheres e 5.940 em homens (INCA, 2018).

A leucemia é um tipo de câncer que ocorre na medula óssea (MO) ou no sangue, sendo caracterizada por acúmulo de leucócitos malignos. Pode ser classificada em quatro tipos: leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfóide aguda (LLA), leucemia mieloide crônica (LMC) e leucemia linfóide crônica (LLC) (HOFFBRAND, 2013).

As leucemias agudas são doenças agressivas que se originam nas células tronco da hematopoese, são caracterizadas pelo aumento da velocidade de produção, bloqueio na diferenciação celular, diminuição da apoptose, resultando em um acúmulo de células hematopoiéticas primitiva, que são denominadas blastos, portanto causando uma deficiência na MO (MORAIS et al., 2017). Já as leucemias crônicas têm progressão mais lenta e acometem células já diferenciadas, que são capazes de exercer algumas de suas funções (HOFFBRAND, 2013).

Na LMA ocorre um processo neoplásico do tecido hematopoiético que consiste na proliferação anormal da célula progenitora da linhagem mieloide. É uma doença que acomete mais adultos acima de 60 anos e ocorre, predominantemente, no sexo masculino, estando relacionada a alguns fatores como translocação genética, exposição à radiação ionizante e não ionizante, dentre outros. Ocasionalmente ocasiona a diminuição da produção de hemácias, plaquetas e leucócitos, desencadeando consecutivamente anemia, trombocitopenia e neutropenia (CARVALHO, PERDOSA, SEBASTIÃO, 2011).

É classificada de acordo com Organização Mundial de Saúde (OMS) e French-American-British (FAB), sendo subdividida em oito tipos. O diagnóstico se inicia por suspeita clínica e se baseia na avaliação morfológica, e algumas técnicas adicionais que são essenciais para um diagnóstico fidedigno. Na LMA o tratamento se faz por meio de quimioterapia (SILVA et al., 2006).

1.1 PROBLEMATIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA

Visto que a Leucemia Mielóide Aguda é um câncer agressivo que ocorre na medula óssea, e que ainda há uma necessidade de mais informações sobre a Leucemia Mielóide Aguda, a presente pesquisa teve o intuito de contribuir com um levantamento bibliográfico e com novas informações sobre esta doença. A pesquisa pretende contribuir também para o aumento de conhecimento de profissionais da área da saúde, acadêmicos, e também para a comunidade científica.

1.2 HIPÓTESE

H0 – Não a estudos atualizados na literatura acerca da Leucemia Mielóide Aguda e seu diagnóstico.

H1- Existem estudos atualizados na literatura acerca da Leucemia Mielóide Aguda e seu diagnóstico.

1.3 OBJETIVO

1.3.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão atualizada dos últimos cinco anos acerca Leucemia Mielóide Aguda e seu diagnóstico.

1.3.2 Objetivos específicos

- Pesquisar artigos que tratam sobre Leucemia Mielóide Aguda.
- Realizar uma revisão integrativa.
- Identificar como é feito seu diagnóstico.
- Identificar qual é a visão que o paciente tem sobre a doença.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HEMATOPOISE E DIFERENCIAÇÃO CELULAR

A hematopoese (figura 1), se inicia com as células tronco pluripotentes hematopoiéticas que estão presentes na MO. Essas células podem se auto renovar e também fazem a produção, diferenciação, maturação e morte celular dos elementos do sangue. Para que o processo de hematopoese ocorra é necessário a existência de um microambiente apropriado que favoreça a sintetização dos fatores necessários para a sobrevivência das células progenitoras, favorecendo as células em desenvolvimento e a interação entre as células de diferentes tipos (ZAGO, 2013).

Nas primeiras semanas de gestação se inicia o processo de hematopoese, ou seja, no período embrionário sua produção ocorre inicialmente no saco vitelínico, que só é apto a dar origem aos eritrócitos. Portanto, a formação de todas as células das linhagens hematopoiéticas tem início a partir da quarta semana de gestação quando o ninho hematopoiético está localizado nas regiões da Aorta-Gônadas-Mesonefros. A partir da décima semana a MO passa a ser a única responsável por produzir as células hematopoiéticas. Na infância, a produção é quase em todos os ossos, enquanto que no adulto ocorre predominantemente nos ossos longos e chatos (ZAGO, 2013).

Na MO a célula pluripotente dará origem a duas células-filhas, que irão se multiplicar e se diferenciar por meio de fatores do crescimento, que são citocinas que se aderem a receptores específicos que estão presentes nas superfícies das células tronco e das células progenitoras desempenhando ação modulatória sobre elas. Quando ocorre a interação entre o fator e o receptor inicia-se o processo de diferenciação celular, onde a célula hematopoiética pluripotente irá se multiplicar originando duas células filhas, que vão se diferenciar em células multipotente mielóide e multipotente linfóide (LORENZI, 2006).

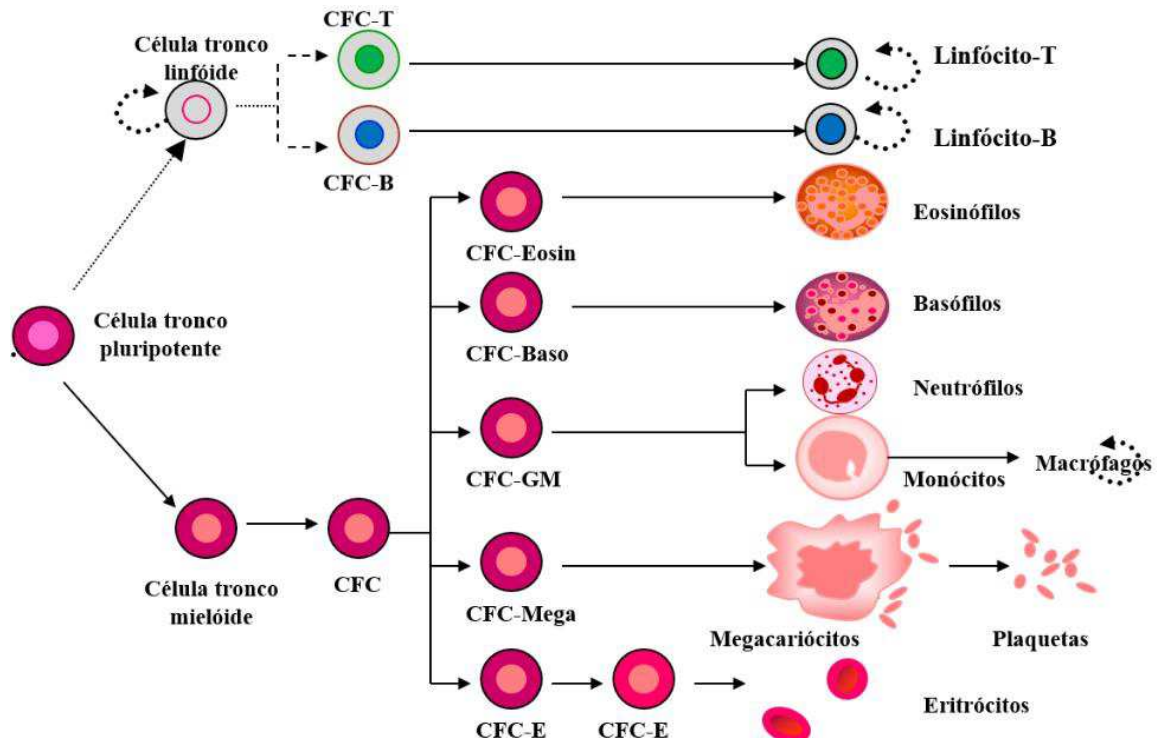


Figura 1: Hematopoese e diferenciação celular.

Fonte: adaptado do Instituto Goiano de Oncologia e Hematologia.

2.1.1 DIFERENCIAÇÃO DAS LINHAGENS MIELÓIDE E LINFÓIDE

O processo de hematopoiese dará origem a duas células progenitoras. A célula progenitora mielóide vai originar três precursores que serão os eritroblastos que vão dar origem aos eritrócitos, megacariócitos que originarão as plaquetas e granulócitos que por fim se subdividirão em dois, os monócitos e granulócitos. Enquanto isso, a célula progenitora linfóide dará origem a três tipos de linfócitos, que são os linfócitos T, linfócitos B e linfócitos NK (Natural Killer) (HENRY, 2012).

2.1.2 DIFERENCIAÇÃO DOS LINFÓCITOS

Os linfócitos são células que têm um importante papel na defesa do organismo e possuem dois aspectos importantes que são a memória imunológica e a especificidade antigênica. Os linfócitos B são produzidos na MO e são responsáveis pelo reconhecimento do antígeno e pela produção de anticorpos contra o antígeno. Os linfócitos T se originam na MO, porém sua diferenciação ocorre no timo, onde será subdividido em dois tipos: linfócito T

helper CD4, responsável pela diferenciação de linfócitos B em plasmócitos, e linfócito T citotóxico CD8, que é capaz de induzir as células invasoras a entrarem em apoptose (JÚNIOR et al., 2010). E por fim os linfócitos NK são de linha de defesa inespecífica, reconhecem e lisam células infectadas por bactérias, vírus, protozoários e células tumorais (CRUVINEL et al., 2010).

2.2 LEUCOPOESE

A leucopoese ocorre na MO, é o processo de formação e maturação dos leucócitos, que tem como principal função de combater infecções. e que podem ser subdivididas em granulócitos e agranulócitos (Figura 2). Os granulócitos possuem um núcleo com formato irregular, contém grânulos em seu citoplasma e se diferem em três tipos celulares, os neutrófilos, eosinófilos e basófilos. Já os agranulócitos apresentam o núcleo com formato mais regular, e o citoplasma não contém granulação e são compostos por dois tipos celulares, monócitos e os linfócitos (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008).

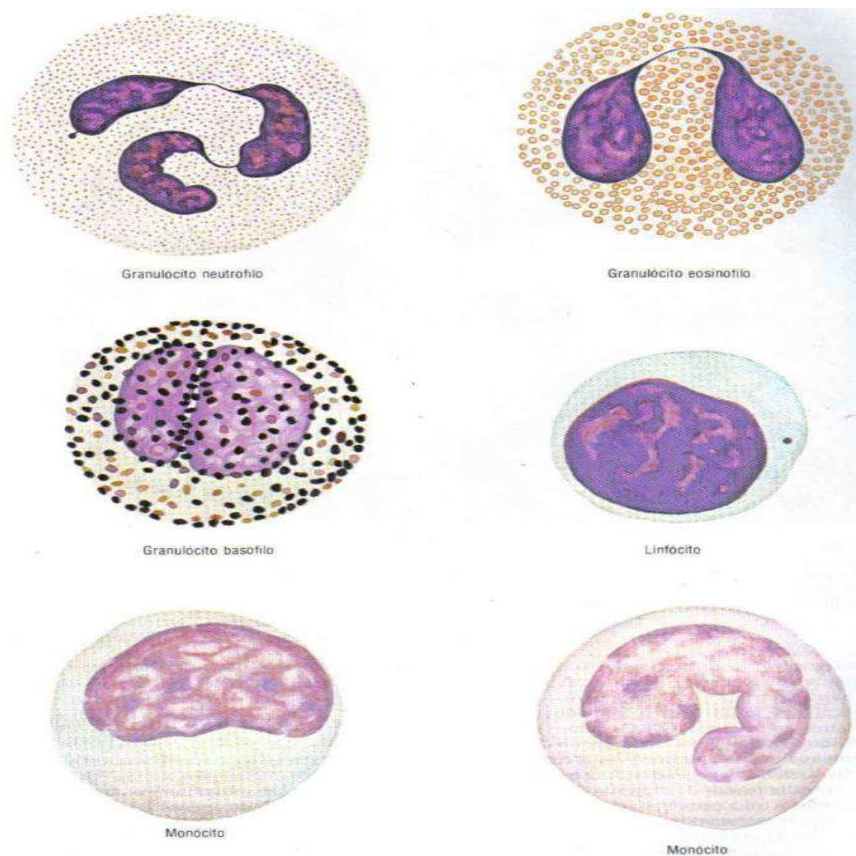


Figura 2. Imagem representativa dos cinco tipos de leucócitos do sangue.

Fonte: Adaptado de ZAGO, 2013.

2.3 ETIOPATOGENIA DAS LEUCEMIAS

A leucemia é uma doença maligna neoplásica do sistema hematopoiético. E apresenta sintomas como fraqueza, fadiga, perda de peso e ocorre principalmente na infância. Podendo ser classificada em linfóide e mielóide, que se subdividem em agudas que são caracterizadas pela presença predominante de blastos e crônicas que vai haver a presença de células diferenciadas, porém anormais (SILVA, POVALUK, 2000). É importante saber que a leucemia não é hereditária e nem contagiosa, porém há alguns fatores relacionados, como as translocações cromossômicas, exposições a raios ultravioletas e infecções virais. Entretanto sua origem na maioria das vezes é desconhecida (AMEO, 2018).

2.4 LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA

LMA é uma doença clonal do tecido hematopoiético, caracterizada pelo aumento anormal de células progenitoras mielóides, fazendo com que tenha uma deficiência na produção das células diferenciadas. Conseqüentemente está associada de anemia, plaquetopenia e neutropenia. O mecanismo que faz com que ocorra essa produção de células progenitoras mielóides anormais ainda continua indefinido, no entanto a exposição à radiação e algumas mutações genéticas estão envolvidos nos fatores que podem desencadear as leucemias (MARTINS, FALCÃO, 2000).

Os sinais e sintomas mais comuns são febres, dores nos ossos e articulações, infecções, anemia e sendo que em alguns casos pode ocorrer esplenomegalia, hepatomegalia e adenomegalia (NASCIMENTO et al., 2016). Acomete cerca de 15%-20% em menores de 15 anos, sendo uma doença que acomete mais adultos e predominantemente do sexo masculino. É classificada de acordo com OMS e também pela FAB, por sua morfologia que é dividida em oito subtipos que vai de M0-M7) e por seu imunofenotípico que defini o tipo de marcador imunológico que está presente nos diferentes subtipos (OMS, 2014).

2.5 CLASSIFICAÇÃO

2.5.1 CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA

TABELA 1 – Classificação dos subtipos de LMA.

M0	LMA com mínima diferenciação
M1	LMA sem maturação
M2	LMA com maturação
M3	Leucemia promielocítica aguda
M4	Leucemia mielomonocítica aguda
M4 eos	Leucemia mielomonocítica aguda com eosinofilia
M5	Leucemia monocítica aguda
M6	Leucemia eritróide aguda
M7	Leucemia megacarioblástica aguda

Fonte: Adaptada de OMS, 2014.

Na figura 3 observamos a LMA-M0, que é caracterizada por uma inflamação na MO que é desencadeado por células blásticas pequenas. Apresenta um núcleo evidente, cromatina frouxa, citoplasma agranulado e não possuem bastões de Auer (MARTINS, FALCÃO, 2000).

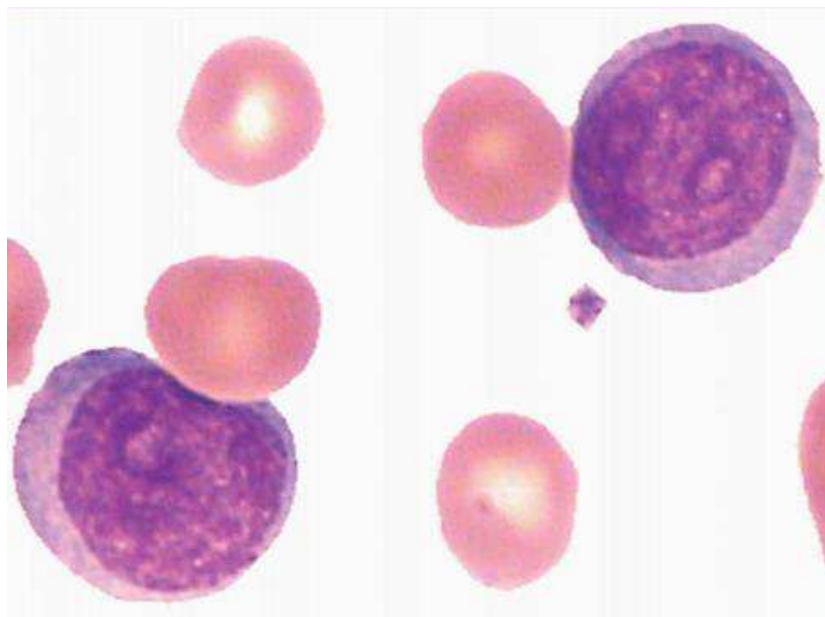


Figura 3: Com mínima diferenciação.

Fonte: Adaptado de MELO, SILVEIRA, 2013.

A figura 4 observamos a LMA-M1, apresenta 90% blastos e 10% células maduras. os blastos são grandes, núcleo oval ou redondo, citoplasma com pouca granulação azurofílica, cromatina frouxa e bastão de Auer (GALDINO, 2015).

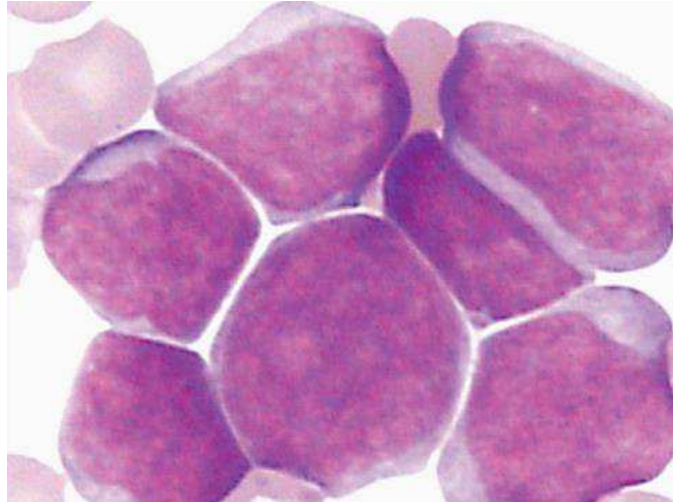


Figura 4: Sem maturação.

Fonte: Adaptado de MELO, SILVEIRA, 2013.

Na figura 5 observamos a LMA-M2, que é definida pela presença de no mínimo 30% de blastos presente na MO, correlacionado a 10% de maturação dos granulócitos. Apresenta blastos grandes, citoplasma basofílico com grânulos azurofílicos, é tem presença de bastões de Auer, pode ocorrer a presença de Promielócitos, mielócitos e granulócitos maduros com variados graus de displasia na MO (MARTINS, FALCÃO, 2000).

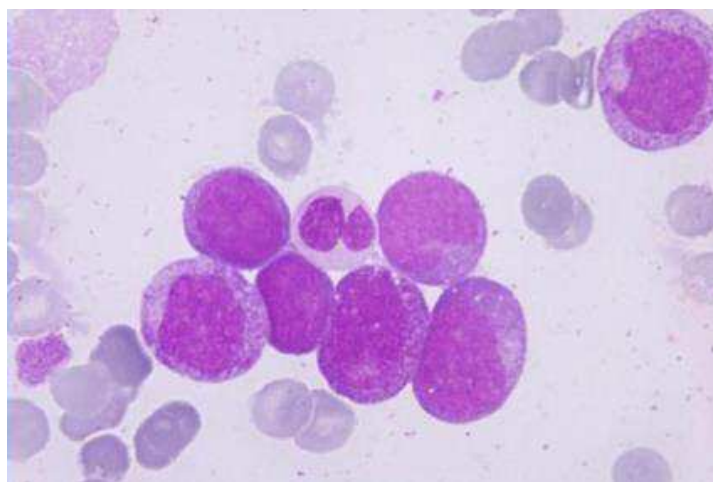


Figura 5: Com maturação.

Fonte: Adaptada de FERNÁNDEZ, 2009.

A figura 6 representa LMA-M3, e apresentam blastos de tamanho variado e excêntrico, possuem no seu citoplasma granulação e alguns apresentam bastões de Auer ("faggot cell"). Representam de 10-15% das LMA (MARTINS, FALCÃO, 2000).

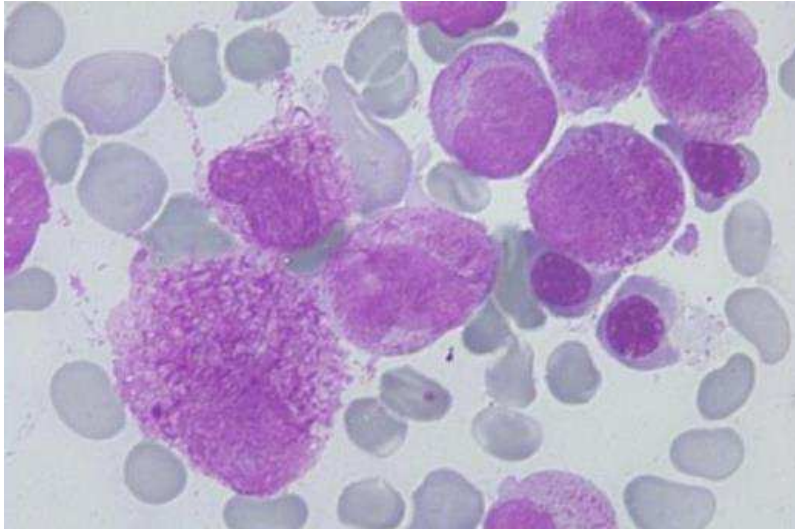


Figura 6: Leucemia promielocítica aguda.

Fonte: Adaptada de FERNÁNDEZ, 2009.

A figura 7 representa a LMA-M4, é definida por apresentar 20% componente monocítico e 80% células blásticas da MO. Têm o núcleo visível, presença de bastões de Auer, pode apresentar eosinofilia em vários estágios de maturação e Pelger-Huet (MARTINS, FALCÃO, 2000).

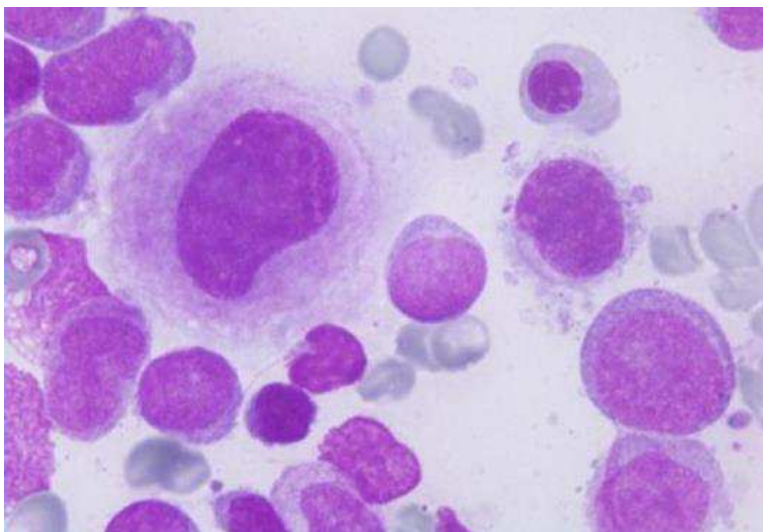


Figura 7: Leucemia mielomonocítica aguda.

Fonte: Adaptada de FERNÁNDEZ, 2009.

A LMA-M5 é caracterizado por apresentar 80% ou mais de monoblastos, promonócitos ou monócitos. Dentro deste subtipo ele ainda se divide em dois grupos M5a (figura 8) que apresenta >80% de monoblastos, enquanto o M5b (figura 9) tem <80% de monoblastos. Os monoblastos são células grandes, cromatina frouxa, basofilia citoplasmática, grânulos finos azurofílicos e podendo haver a presença de vacúolos (MARTINS, FALCÃO, 2000).

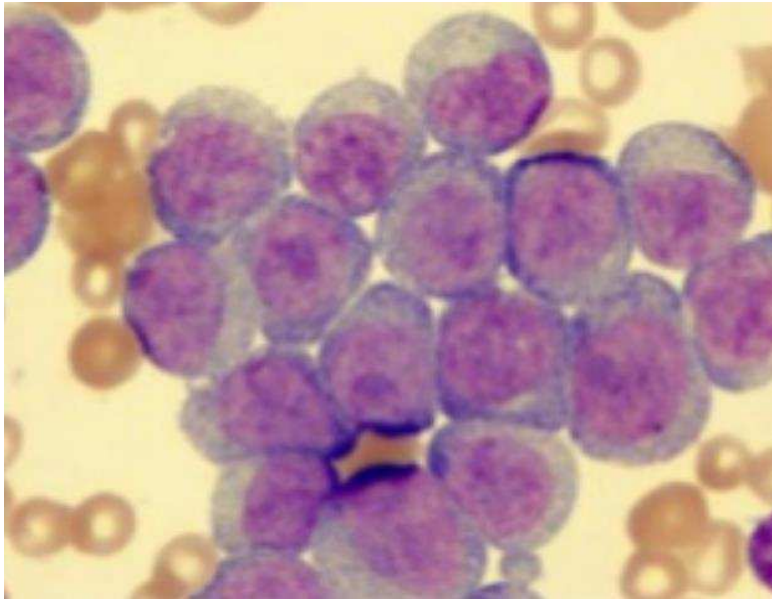


Figura 8: Leucemia monocítica aguda.

Fonte: Adaptada de GALDINO, 2015.

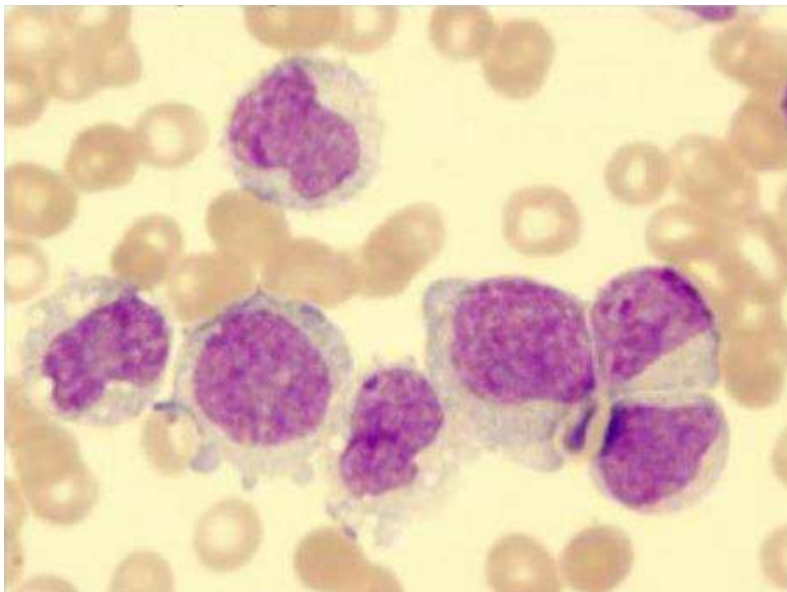


Figura 9: Leucemia monocítica aguda.

Fonte: Adaptada de GALDINO, 2015.

Na figura 10 podemos observar a LMA-M6, é definida segundo a OMS por apresentar $\geq 50\%$ dos precursores eritróides em toda a população de células nucleadas e $\geq 20\%$ de mieloblastos nas células não-tireoidianas da MO. Representam de 3-5% das LMA, possuem eritroblastos com formas megablásticas, eritroblastos com vários tamanhos, núcleos redondos, citoplasma azurofílico e podem apresentar bastões de Auer e vacúolos (KESAMNENI, et.al, 2016).

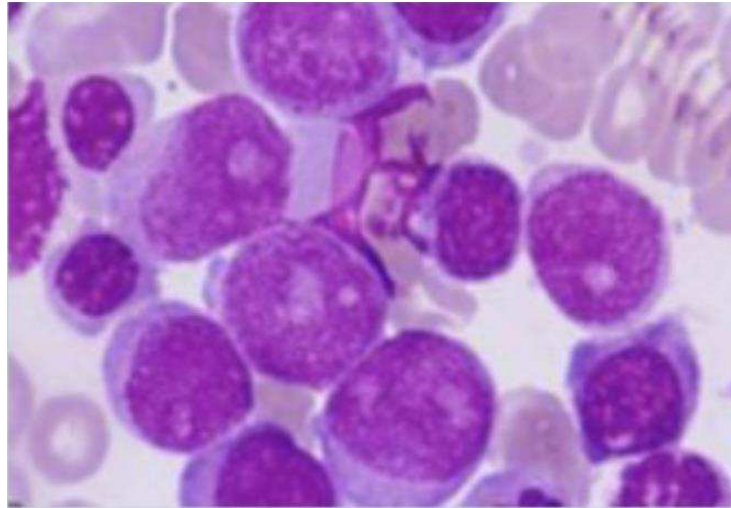


Figura 10: Leucemia eritróide aguda.

Fonte: Adaptada de GALDINO, 2015.

Na figura 11 podemos observar a LMA-M7, que apresenta blastos, núcleo evidente, cromatina frouxa, citoplasma agranular e presença de bastões de Auer. É originado a parti do megacarioblasto primitivo, corresponde a menos de 5% das LMA sendo muito rara e mais comum em crianças com SD (FARIAS, BIERMANN, 2007).

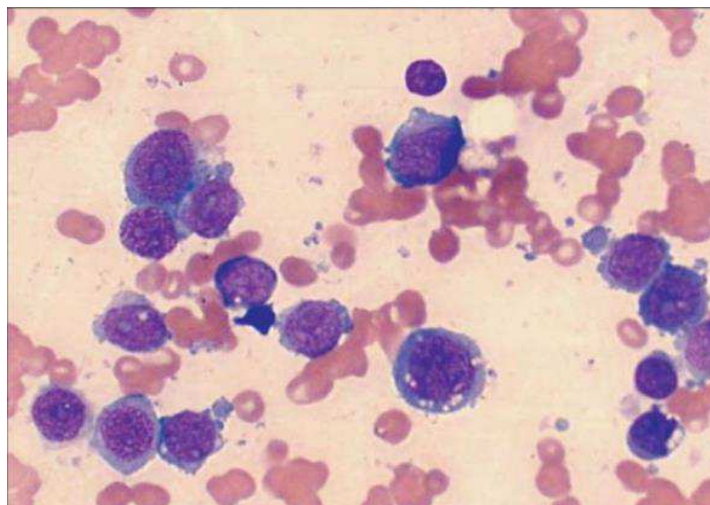


Figura 11: Leucemia megacarioblástica aguda

Fonte: Adaptada de FARIAS, BIERMANN, 2007.

2.5.2 CLASSIFICAÇÃO IMUNOFENOTÍPICA

A classificação imunofenotípica tem um papel muito importante para a diferenciação das origens, para identificar se é mielóide ou linfóide e seus demais subtipos. Sendo assim interferindo na terapêutica do paciente (SILVEIRA, ARRAES, 2008).

TABELA 2 – Classificação imunofenotípica da LMA.

M0	MPO; CD13; CD33; CD34; CDw65; CD117; HLA-DR
M1	CD13; CD33; HDL-DR
M2	MPO; CD13; CD15; CD19; CD33; CD34; CD56; CDCDw65; CD117; HLA-DR
M3	MPO; CD9; CD13; CD15; CD33; CD64; CDw65; CD68; CD117
M4	MPO; CD2; CD11b; CD13; CD14; CD15; CD33; CD34; CD64; CDw65; CD117; HLA-DR
M5a	MPO; CD11b; CD13; CD14; CD33; CD64; CDw65; CD117; HLA-DR
M5b	CD15; CD33; CD64; CDw65; HLA-DR
M6	Glycophorin A; CD33
M7	CD13; CD33; CD34; CD41a; CD42; CD61; CD34; CDw65; HLA-DR

Fonte: Adaptada de SILVEIRA, ARRAES, 2008.

2.5.3 CLASSIFICAÇÃO OMS

A classificação FAB baseasse apenas nas características morfológicas e imunológicas. Portanto o OMS passou a classificar as LMA em relação a anormalidades citogenéticas, subdividindo a LMA em várias entidades importantes para a terapêutica do paciente (OMS, 2014).

TABELA 3 – Classificação da OMS em 2008, para as LMA.

<p><u>LMA com anormalidades genéticas recorrentes:</u></p> <p>LMA com t(8;21) (q22;q22); AML 1/ETO</p> <p>LMA com inv(16) (p13;q22); ou t(16;16) (p13;q22); CBFBeta/MYH11</p> <p>Leucemia promielocítica aguda com t(15;17) (q22;q12); PML/RARAlfa</p> <p>LMA com anomalia 11q23; rearranjos MLL/XX</p> <p>LMA com displasia de multilinhagens</p> <p>LMA sem síndrome mielodisplásica (MDS) anterior</p> <p>LMA após MDS</p> <p>LMA e MDS associada a terapia</p> <p>LMA após terapia com alquilante</p> <p>LMA após inibidor da topoisomerase</p>
<p><u>LMA não classificáveis nos grupos acima:</u></p> <p>LMA com mínima diferenciação</p> <p>LMA sem maturação</p> <p>LMA com maturação</p> <p>Leucemia Promielocítica aguda</p> <p>Leucemia Mielomonocítica Aguda</p> <p>Leucemia Mielomonocítica Aguda com eosinofilia</p> <p>Leucemia Monoblástica Aguda</p> <p>Leucemia Monocítica Aguda</p> <p>Leucemia Eritroide Aguda</p> <p>Leucemia Megacarioblástica Aguda</p>
<p><u>Panmielose aguda com mielofibrose Sarcoma mioelóide</u></p>
<p><u>Proliferações mieloides relacionadas com síndrome de Down</u></p>
<p><u>Neoplasia de células dendríticas blástica plasmocitoide Leucemias agudas de linhagem ambígua</u></p>

Fonte: Adaptada de OMS, 2014.

2.6 FATORES PROGNÓSTICO

A diversos fatores que afetam o prognóstico, como aspectos clínicos, exposição a quimioterápicos, idade, citogenética, entre outros (OMS, 2014). O prognóstico é de grande importância para a determinação do tipo de tratamento que vai ser feito para o paciente. É classificado por grupos de risco de baixo, médio e alto risco, sendo o principal é por alterações citogenética, que vai ser subdividida em prognóstico favorável, prognóstico intermediário e mau prognóstico (HELMAN et al., 2011).

TABELA 4 - Riscos por citogenética na LMA.

Prognóstico das leucemias mielóides agudas baseado na citogenética	Citogenética
<u>Prognóstico favorável</u>	
Rearranjos estruturais balanceados	t (15;17) (q22; q12-21) t (8;21) (q22; q22) inv (16) (p13; q22)/ t (16;16) (p13; q22)
<u>Prognóstico intermediário</u>	
Rearranjos estruturais balanceados	t (9;11) (p22; q23)
Rearranjos estruturais não balanceados	del (7q) del (9q) del (11q) del (20q)
Aberrações Numéricas	- y +8, +11, +13, +21
<u>Mal prognóstico</u>	
Rearranjos estruturais balanceados	inv (3) (q21q26)/ t (3;3) (q21;26) t (6;9) (q23; p13.1)
Rearranjos estruturais não balanceados	del (5q)
Aberrações Numéricas	-5, -7

Fonte: Adaptado de HOMERSCHLAK, 2008.

2.7 DIAGNÓTICO

O diagnóstico da LMA se por meio de suspeitas clínicas e são confirmadas por uma análise hematológica. Embora a avaliação morfológica seja essencial a outras exames adicionais que podem auxiliar um melhor diagnóstico essas técnicas incluem a citogenética, imunofenotipagem e os estudos de genética molecular (SILVA et al., 2006).

2.7.1 IMUNOFENOTIPAGEM

É uma técnica que utiliza anticorpos monoclonais marcados que vão fazer o reconhecimento de epítomos específicos dos antígenos, utilizando a técnica de citometria de fluxo (SILVA et al., 2006). A citometria consiste em um método rápido e objetivo que usa fluorescência que vai fazer a análise de células normais e anormais, a diferenciação das linhagens mielóide e linfóide e o grau de maturação (SILVEIRA, ARRAES, 2008).

2.7.2 CITOGENÉTICA

A citogenética junto com os estudos moleculares têm um papel muito importante na detecção de anormalidades das neoplasias hematológicas. É realizada através de análise microscópica dos cromossomos das células da MO no período da metáfase (SILVA et al., 2006). As anormalidades são divididas em duas classes, as alterações cromossômicas estruturais que as mais comuns são as translocações e inversões e as alterações da expressão gênica (QUIXABEIRA, SADDI, 2008).

2.7.3 GENÉTICA MOLECULAR

A genética molecular analisa o ácido desoxirribonucleico (DNA) por meio de técnicas como reação em cadeia polimerase (PCR) e análise southern blot. Têm o objetivo de auxiliar na classificação das leucemias agudas, na detecção de genes que apresentam imunoglobulinas, e também para o monitoramento da doença residual mínima (SILVA et al., 2006).

2.8 TRATAMENTO

O tratamento para pacientes que tem LMA é baseado na quimioterapia de indução, que tem como objetivo controlar a doença, levando o paciente a uma RC. A quimioterapia convencional não é eficaz para todos os pacientes, depende de alguns fatores como idade, anormalidades citogenéticas e moleculares. Pacientes mais velhos não recebem a terapia de indução intensiva devido à sua fragilidade (*TERAO, MINAMI, 2019*). O tratamento da LMA ocorre por três modalidades terapêuticas que incluem a terapia de indução, terapia de consolidação e a terapia de manutenção (OMS, 2014).

A terapia de indução utiliza o protocolo 7+3, que são três dias de antraciclina ou daunorrubicina e sete dias de citosina arabinosídeo. Este tratamento acaba ocasionando pancitopenia grave durante 4 semanas, sendo necessário um tratamento suporte. Nesta fase o intuito de levar o paciente a RC da leucemia. A terapia de consolidação é utilizada para pacientes que têm um reaparecimento da doença. O tratamento é a utilização de ciclos repetitivos de citosina arabinosídeo em altas doses e em tempo prolongado (OMS, 2014). Por fim a terapia de manutenção que consiste em aplicações de uma dose baixa de quimioterapia durante meses ou anos após o fim da consolidação (ACS, 2018).

3. CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

3.1 TIPO DA PESQUISA

Trata-se de uma pesquisa de caráter descritiva e bibliográfica que se fundamenta em uma revisão integrativa da literatura sobre Leucemia Mielóide Aguda.

3.2 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

O estudo constituiu de um levantamento bibliográfico, realizado através de um levantamento de 40 artigos científicos publicados entre os anos de 2015 a 2019, disponibilizados em bases de dados eletrônicas como: Pubmed, BVS, NCBI, Blood, SciELO, MedLine. As pesquisas foram realizadas através das palavras chaves: Leucemia Mielóide Aguda, Diagnóstico, Adultos. Teve como inclusão as palavras chaves, artigos, revisões e relatos dos últimos cinco anos, em inglês, espanhol e português, os critérios de exclusão foram publicações fora do tempo, em outras línguas e artigos duplicados.

3.5 ANALISES DOS DADOS

Foram selecionadas 319 publicações científicas em uma busca preliminar. Onde 242 artigos não obedeciam aos critérios de inclusão (94 artigos não estavam disponíveis em sua versão completa; 82 foram publicados antes de 2015; 11 estavam duplicados; 55 artigos foram excluídos após a leitura dos títulos e resumo). Após leitura dos artigos restantes (77) foram selecionados 40 artigos a inclusão do trabalho, conforme descritos no quadro 5.

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

Para iniciarmos a análise dos dados copilamos os 40 artigos que obtiveram maior aproximação com a temática explorada e colocamos em um quadro (5), com os seguintes dados: título do artigo, Autor e ano, objetivo, metodologia e conclusão. Na maioria dos artigos analisados percebemos um enfoque direcionado principalmente às questões de fisiopatologia da doença, diagnóstico, o impacto da doença na visão do paciente.

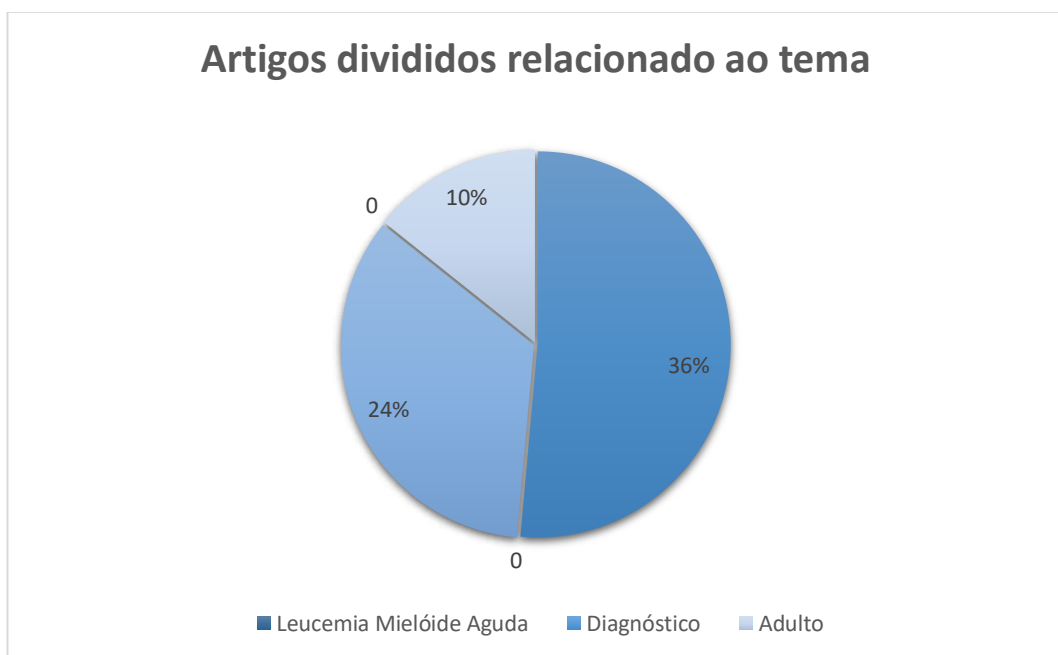


Figura 12: Representa de divisão por tema dos artigos selecionados.

Fonte: Autoria própria.

Nota-se através da figura 12, que a um enfoque nos artigos falando sobre a fisiopatologia da LMA, porém não retratam o de que por que ela ocorre, por ter a sua etiologia desconhecida, pois ainda necessita saber o que desencadeia o processo de proliferação e diferenciação anormais das células-tronco mielóides. O diagnóstico é em segundo lugar, por ser extremamente importante, pois está diretamente ligado ao prognóstico do paciente, onde se saberá qual o melhor tratamento que deve ser usado no indivíduo. A LMA é mais comum em idosos, o que é particularmente difícil, tanto por causa da natureza da doença quanto a saúde da do próprio paciente por ser uma população frágil, se tornando um verdadeiro desafio para o profissional.

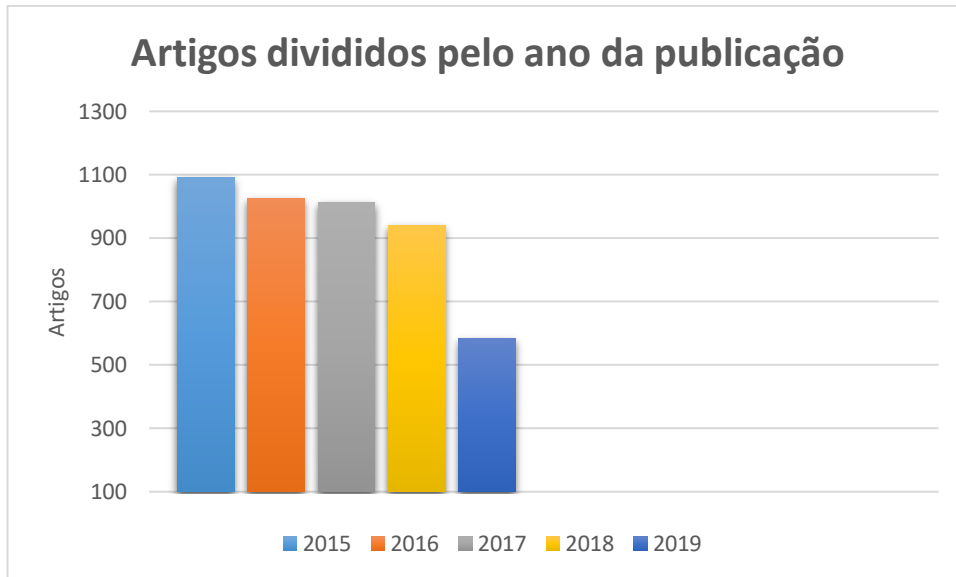


Figura 13: Histograma dos artigos divididos por ano.

Fonte: Autoria própria.

Como representado no histograma (Figura 13) notamos que nos últimos quatro anos se teve uma maior índice de publicações acerca da LMA, porém também foi notado que artigos publicados nos últimos dois anos, que possuem um enfoque maior em melhorar a qualidade do diagnóstico, para que auxilie no tratamento com maior qualidade para cada paciente, assim o levando a remissão completa.

TABELA 5: Artigos utilizados na revisão integrativa.

Título	Tipo de publicação	Autor e ano	Objetivo	Metodologia	Conclusão
Impactos de adoecimento de longa duração: experiência de adultos jovens com Leucemia Mieloide Aguda.	Artigo científico	Reni Aparecida Barsaglini et al., 2017.	Analisar os impactos materiais e imateriais imersos na experiência de adultos jovens adoecidos por LMA.	Uma pesquisa utilizando participantes com idade de 20 a 28 anos, de um ambulatório de Oncologia e Hematologia.	Os resultados enfocam no impacto marcante da descoberta da doença, onde inicialmente o tem se um medo por ser um câncer, algo considerado como grave. Mas logo começam a passar pela aceitação, onde procuram melhor a qualidade de vida.
Variáveis condicionantes do tratamento em pacientes idosos com leucemia mielóide aguda. Experiência institucional. Tradução nossa.	Artigo científico	Alberto D. Giménez Conca et al., 2016.	Analisar a sobrevida global.	Foi um estudo de coorte retrospectivo que incluiu pacientes acima de 60 anos com diagnóstico recente de LMA.	A avaliação da sobrevida global mostrou que o maior peso para determinação global foram a contagem de leucócitos ≥ 30.000 no diagnóstico.
Atividade alta de aldeído desidrogenas e no diagnóstico prediz recaída em pacientes com leucemia mielóide aguda t (8; 21). Tradução nossa.	Artigo científico	Lu Yang et al., 2019.	observa a atividade da ALDH em 66 t (8; 21) pacientes com LMA no diagnóstico e avaliamos seu único papel prognóstico e o impacto de sua combinação com a DRM na recidiva.	Foram utilizados 66 t (8; 21) pacientes com LMA, diagnosticados de setembro de 2015 a julho de 2018.	O ALDH pode melhorar a estratificação de risco baseada em MRD na AML t (8; 21) e altos níveis simultâneos de CD34 + ALDH + no diagnóstico e o MRD prever recaída.

<p>Impacto prognóstico do tempo, desde o diagnóstico até a quimioterapia inicial para leucemia mielóide aguda.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Yoshimas a Kamoda et al.,2018.</p>	<p>Avaliar o impacto do atraso na quimioterapia de indução no prognóstico da LMA.</p>	<p>Estudo incluiu 145 pacientes com LMA não-M3 recém-diagnosticados e que foram tratados com quimioterapia de indução, entre 2008 e 2017.</p>	<p>Atrasar o tratamento inicial por um curto período de tempo para aguardar os resultados dos exames laboratoriais pode ser aceitável, permitindo terapias individuais.</p>
<p>Leucemia mieloide aguda as condições psicológicas do paciente adulto.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Carlos Alberto Domingues Nascimento et al.,2016.</p>	<p>Caracterizar a condição psicológica vivenciada por pacientes adultos em relação à LMA.</p>	<p>Foi utilizada uma abordagem qualitativa de natureza descritiva e exploratória.</p>	<p>Foi evidenciado que os pacientes, podem apresentar uma condição de desajustamento emocional, como à negação. Durante o tratamento, é possível que evoluam para uma condição de ajustamento emocional. Foi observado também que o adoecimento induz ao paciente atividades positivas para o estilo e a qualidade de vida.</p>
<p>Significado clínico da taxa de depuração da explosão periférica no dia 5 na avaliação da resposta precoce ao tratamento e prognóstico de pacientes com leucemia mielóide aguda.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Cong Yu, Qing-lei Kong et al., 2015.</p>	<p>Avaliar o valor prognóstico da PBCR durante a indução, com pacientes com LMA recém-diagnosticados.</p>	<p>As explosões de PB foram monitoradas por citometria de fluxo multiparamétrico (MFC).</p>	<p>O valor da PBCR apresentou uma referência confiável para prever a resposta e o resultado do tratamento nos estágios iniciais da quimioterapia.</p>

<p>Um imunofenótipo CD34 / CD123 / CD25 / CD99⁺ associado a leucemia identifica clones mutados com <i>FLT3</i> na leucemia mielóide aguda.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Daniela F. Angelini et al.,2015.</p>	<p>Avaliamos os imunofenótipos associados à leucemia afim de contribuir para uma melhor identificação dos pacientes com maior risco de recidiva na LMA.</p>	<p>Foi um estudo experimental, as amostras foram da medula óssea de 132 pacientes com LMA analisadas por citometria de fluxo.</p>	<p>A identificação por citometria de fluxo multiparamétrica no diagnóstico de uma impressão digital imunofenotípica associada a esses subclones é uma ferramenta nova e simplificada com sensibilidade aprimorada para desvendar esses clones e permitir a estratificação do paciente e o tratamento adaptado ao risco com potencial impacto no resultado da doença.</p>
<p>Caracterização imunofenotípica de casos morfologicamente diagnosticados de leucemia mielóide aguda.</p> <p>Tradução nossa</p>	<p>Artigo original</p>	<p>Maria Basharat et al.,2019.</p>	<p>Determinar o padrão imunofenotípico em casos recém-diagnosticados de leucemia mielóide aguda por citometria de fluxo e sua correlação com achados morfológicos.</p>	<p>Estudo realizado em novembro de 2016 a 16 de novembro de 2017, com 106 pacientes de ambos os sexos.</p>	<p>A análise de citométrica de fluxo da LMA feita por uma combinação de padrões e intensidade da expressão do antígeno melhora o rendimento diagnóstico na LMA. CD13, CD33 e CD45 que são os antígenos mais frequentemente expressos na LMA. Sugerindo uma concordância de 90% entre morfologia e citometria de fluxo.</p>
<p>Imunofenotipagem da leucemia mielóide aguda por análise citométrica de fluxo.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Xueyan Chen, Sindhu Cherian (2017).</p>	<p>Descrever a importância da imunofenotipagem por citometria de fluxo.</p>	<p>Levantamento bibliográfico acerca da citometria de fluxo.</p>	<p>a imunofenotipagem por citometria de fluxo tem um desempenho crítico no diagnóstico, classificação e prognóstico da LMA.</p>

<p>Envolvimento do sistema nervoso central em pacientes adultos com leucemia mielóide aguda: incidência e impacto no resultado.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Maria Ilaria Del Principedori et al.,2018.</p>	<p>O envolvimento do sistema nervoso central em pacientes adultos com LMA.</p>	<p>Uma pesquisa experimental.</p>	<p>A incidência de envolvimento do SNC em adultos pacientes com LMA diagnosticada recentemente foi maior que o esperado, mas Independentemente dos sintomas neurológicos, deve sempre ser pesquisado no diagnóstico.</p>
<p>Leucemia mielóide aguda: uma revisão abrangente e atualização de 2016.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo de revisão</p>	<p>Kouchkovsky, Abdul-Há (2016).</p>	<p>Realizar uma revisão atualizada sobre a LMA.</p>	<p>Foi realizado uma revisão bibliográfica dos últimos 16 anos.</p>	<p>Embora os avanços nos cuidados de suporte e a estratificação prognóstica de riscos tenham otimizado as terapias estabelecidas, a sobrevida global a longo prazo permanece fraca. Pacientes idosos que respondem pela maioria dos casos recentemente diagnosticados têm maior probabilidade de apresentar um perfil citogenético adverso.</p>
<p>Avaliação da medula óssea para diagnóstico e monitoramento de leucemia mielóide aguda.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo de revisão</p>	<p>Mary-Elizabeth Percival et al.,2017.</p>	<p>Avaliar se a LMA pode ser diagnosticada e caracterizado sem a avaliação de medula óssea.</p>	<p>Uma revisão bibliográfica acerca da LMA.</p>	<p>Para monitorar a recidiva, a avaliação do sangue periférico pode ser adequada, mas a sensibilidade dos testes da medula óssea é, em alguns casos, superior. Embora a avaliação da medula óssea possa certamente ser evitada em situações particulares, esse procedimento complicado e desconfortável atualmente permanece o padrão de fato para a avaliação da resposta.</p>

<p>Significado de apoptose e autofagia de blastos leucêmicos para os resultados de pacientes com leucemia mielóide aguda.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Izabela Elżbieta Dereń-Wagemann, Kazimierz Kuliczkowski (2019).</p>	<p>Investigar o significado preditivo e prognóstico da autofagia e apoptose em pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA).</p>	<p>Incluiu 38 pacientes. A porcentagem de células mononucleares no apoptose precoce e tardia foi avaliada por citometria de fluxo.</p>	<p>Uma porcentagem maior de células blásticas apoptóticas e autofágicas medidas 12-24 h após o início da quimioterapia é um fator independente associado a melhores resultados.</p>
<p>Pistas morfológicas e imunofenotípicas das categorias de leucemia mielóide aguda da OMS.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo de revisão</p>	<p>Barbara J. Bain, Marie C. Béné (2019).</p>	<p>Identificar características morfológicas e imunofenotípicas na LMA.</p>	<p>Revisão de literatura de dados publicados sobre a LMA e características morfológicas e imunofenotípicas.</p>	<p>Características morfológicas e imunofenotípicas, juntamente com a detecção de anomalias de coagulação, podem indicar a necessidade de tratamento específico rápido antes da disponibilidade de confirmação citogenética / molecular.</p>
<p>Avaliação do microambiente e da medula óssea pode mudar a forma como as síndromes mielodisplásicas são diagnosticadas e tratadas.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo de revisão</p>	<p>Carmen Mariana Aanei, Lydia Campos Catafal (2018).</p>	<p>Descrever a importância do microambiente no processo das MDS.</p>	<p>Artigo de revisão bibliográfico.</p>	<p>A exploração do microambiente pode fornecer dados que podem ser usados para a classificação MDS, e também ajudar na estratégia para terapêutica do paciente.</p>

Leucemia mielóide aguda, aguda positiva no cromossomo Filadélfia. Tradução nossa.	Relato de caso	Xiaoyan Shao et al., 2018.	Analisar se pacientes com LMA + Ph + devem ser tratados com quimioterapia ou inibidores da tirosina quinase como terapia de primeira linha.	Foi testado em um paciente de 46 anos diagnosticado em 2016 com LMA+Ph.	Este caso forneceu evidências de que o tratamento com dasatinib é um agente único eficaz e tolerável para pacientes com más condições físicas. Pode servir como terapia de substituição, seguida de quimioterapia, para ajudar os pacientes a alcançar remissão molecular completa com menos eventos adversos.
Papel da Avaliação Citogenética no Diagnóstico da Leucemia Mielóide Aguda. Tradução nossa.	Artigo científico	Gadhia Pankaj K. et al., 2016.	Descrever a importância da citogenética no diagnóstico da LMA.	Foi utilizado citogenética convencional, os achados genéticos foram confirmados pelo método de FISH.	O estudo destaca a importância da citogenética, sendo ela um dos mais valiosos métodos para identificação do prognóstico da LMA.
Diagnóstico de leucemia mielóide aguda em gestante. Tradução nossa.	Relato de caso	Julia López Grande et al., 2019.	expressar a importância do controle analítico durante a gravidez e fazer um bom diagnóstico diferencial de anemia, uma vez que leva a diagnósticos como Leucemia.	Estudo de caso descritivo	É de suma importância o controle analítico em gestante, gestantes que possuem LMA, devem realizar o tratamento inicialmente o mais rápido possível para que possa evitar complicações para o feto e para a mãe.

<p>Observações relacionadas aos métodos diagnósticos ideais em pacientes com leucemia mielóide aguda.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo de revisão</p>	<p>Cruz-Santana et al., 2019.</p>	<p>Descrever os métodos de diagnóstico da LMA.</p>	<p>Revisão bibliográfica</p>	<p>Apesar da morfologia tenha sido um método de avaliação e diagnóstico muito usado, atualmente a citogenética tem se sido indispensável para escolher um melhor prognóstico, tratamento e vigilância.</p>
<p>Uma nova abordagem para o diagnóstico dos subtipos da síndrome mielodisplásica com base na análise de interação proteica.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Leona chrastinov á et al., 2019.</p>	<p>Descrever uma nova abordagem de diagnóstico.</p>	<p>Pesquisa experimental.</p>	<p>A nova abordagem para o diagnóstico de SMD é com base nas interações entre proteínas selecionadas e biomoléculas no plasma sanguíneo do paciente.</p>
<p>Avaliação comparativa da gemtuzumab e ozogamicina + daunorrubicina-citarabina e outros tratamentos para leucemia mielóide aguda recém-diagnosticada.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Ajibade O. Ashaye et al., 2018.</p>	<p>Avaliar a eficácia e segurança comparativas da GO + DA versus terapias de indução comuns para leucemia mielóide aguda recentemente diagnosticada.</p>	<p>Uma meta-análise de rede após uma revisão sistemática da literatura.</p>	<p>GO + DA fornece sobrevida global significativa e benefício de sobrevida livre de recidiva versus regimes de indução avaliados para leucemia mielóide aguda recém-diagnosticada.</p>

<p>Comparações de regimes de linha de frente comumente usados nos resultados de sobrevida em pacientes com 70 anos ou mais com leucemia mielóide aguda.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Chetasi Talati et al., 2018.</p>	<p>Descrever abordagens terapêuticas para pacientes idosos com LMA.</p>	<p>Avaliação retrospectivamente os resultados de sobrevida em 980 pacientes idosos.</p>	<p>A um benefício significativo de sobrevida com agentes hipometilantes em comparação com os cuidados de alta intensidade, baixa intensidade ou de suporte. Este estudo destaca a necessidade de novas abordagens terapêuticas, além da utilização de quimioterapia intensiva nessa população idosa específica.</p>
<p>Um novo método citométrico de fluxo para melhorar a triagem de leucemia promielocítica aguda por meio de gráficos de pontos multidimensionais.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Kárai B et al., 2019.</p>	<p>Nosso objetivo foi desenvolver um novo protocolo para análise de amostras de Leucemia Promielocítica aguda (LPA).</p>	<p>Um estudo retrospectivo de maio de 2014 e dezembro de 2017.</p>	<p>Este novo protocolo baseado em gráficos de pontos multivariados, por sua vez traz maior valor de aplicabilidade para a diferenciação de LMA e LPA.</p>
<p>Biomarcadores moleculares na leucemia mielóide aguda.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Jeanette Prada-Arismendy et al., 2017.</p>	<p>Identificar a importância dos biomarcadores na LMA.</p>	<p>Revisão bibliográfica</p>	<p>Novos biomarcadores de LMA contribui para uma melhor compreensão da base molecular da doença, e é significativamente útil na triagem, diagnóstico, prognóstico e monitoramento da LMA.</p>

<p>Pacientes adultos com leucemia mielóide aguda de novo mostram uma desregulação funcional do balanço redox no diagnóstico, correlacionada com subtipos moleculares e sobrevida global.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Julie Mondet et al., 2019.</p>	<p>Observar se o transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSCT) está associada a sobrevida global.</p>	<p>Análise retrospectiva de dados de 266 pacientes acima de 50 anos diagnosticados com LMA.</p>	<p>O HSCT ex vivo esgotado por células T em pacientes com LMA na primeira ou segunda remissão completa está associado a uma sobrevida global comparável e sobrevida livre de doença a uma sobrevida não modificada HSCT.</p>
<p>Expressão do gene da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) em uma coorte de pacientes adultos egípcios com leucemia mielóide aguda.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Manal W El-Masry et al., 2018.</p>	<p>avaliar o nível de expressão do RNAm do gene BCRP em pacientes adultos com LMA</p>	<p>A expressão do gene BCRP foi avaliada através da quantificação de seu mRNA usando RT-PCR em tempo real</p>	<p>O estudo mostrou uma correlação estatística positiva entre a expressão do gene BCRP, porém a expressão do gene BCRP e sua função na LMA é muito complicado, portanto, são necessários estudos clínicos mais padronizados.</p>

<p>Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em Idosos: Características Citogenéticas de Pacientes Tratados no Centro de Hematologia e Oncologia Pediátrica de Casablanca.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Mounia Bendari et al., 2018).</p>	<p>Relatar a incidência de LMA em idosos.</p>	<p>Análise retrospectiva de 283 pacientes com LMA.</p>	<p>A incidência de LMA aumenta com a idade, a idade média no diagnóstico é de 67 anos, o manejo desses pacientes é particularmente difícil pois é uma neoplasia hematológica agressiva, com prognóstico extremamente ruim, com sobrevida global inferior a 20% em 5 anos.</p>
<p>Diagnóstico clínico de pacientes adultos com leucemia megacariocítica aguda.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Guangjie Zhao et al., 2018.</p>	<p>Descrever o diagnóstico clínico da Leucemia megacariocítica aguda.</p>	<p>Um estudo de retrospectivo.</p>	<p>o diagnóstico de AMKL requer uma combinação dos resultados de esfregaços da medula óssea e biópsia da medula óssea, imunofenótipo ou imuno-histoquímica.</p>
<p>Uma tela baseada em hibridização com fluorescência in situ permite a detecção rápida de alterações citogenéticas adversas em pacientes com leucemia mielóide aguda.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Nadine Sandhöfer et al., 2017.</p>	<p>Realizar uma abordagem de triagem usando um painel de sete sondas de hibridização por fluorescência in situ permitiria a identificação rápida de alterações cromossômicas adversas.</p>	<p>Um estudo de coorte, com 334 pacientes.</p>	<p>A incorporação da triagem de FISH na análise diagnóstica tem o potencial de acelerar a estratificação de risco e a seleção de tratamento, principalmente em pacientes idosos. Essa abordagem pode permitir decisões terapêuticas mais rapidamente, o que beneficia pacientes e médicos e pode economizar custos.</p>

<p>O perfil biológico e molecular específico da idade distingue leucemias mielóides agudas pediátricas e adultas.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Shahzya Chaudhury et al., 2018.</p>	<p>Descrever a diferença da LMA em crianças e adultos.</p>	<p>Pesquisa bibliográfica experimental.</p>	<p>A LMA é discriminada pela idade da célula de origem. As células jovens dão origem a leucemia aguda mielóide, linfóide ou de fenótipo misto, enquanto as células adultas dão origem exclusivamente a LMA, com uma latência mais curta.</p>
<p>Leucemia mielóide aguda: os bons, os maus e os feios.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo de revisão</p>	<p>Andrew Kuykendall et al., 2018.</p>	<p>Analisar o desenvolvimento da biologia na melhoria da intervenção terapêutica dos pacientes com LMA.</p>	<p>Revisão de literatura acerca da LMA.</p>	<p>Com a crescente compreensão molecular e biológica da LMA nos permitiu a identificação das formas boa, ruim e feia da doença ajudou a selecionar pacientes que provavelmente precisariam de intervenções terapêuticas mais agressivas após a quimioterapia de indução padrão.</p>
<p>Citometria de massa unicelular caracteriza a heterogeneidade fenotípica e funcional na leucemia mielóide aguda no diagnóstico, na remissão e na recidiva.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Lina Han et al., 2018.</p>	<p>Identificar e caracterizar a expressão de várias vias de sinalização intracelular e proteínas anti-apoptóticas em células AML residuais</p>	<p>O painel validado do CyTOF foi aplicado em 21 amostras coletadas de 7 pacientes com LMA no diagnóstico, em remissão e recidiva e em 5 doadores saudáveis, e analisado no SPADE.</p>	<p>A análise da citometria de massa multi-paramétrica de célula única CyTOF pode ajudar a entender a evolução clonal durante a quimioterapia e identificar possíveis alvos terapêuticos em pacientes individuais.</p>

<p>Avaliação de uma avaliação geriátrica padronizada no diagnóstico em uma coorte prospectiva de pacientes idosos com leucemia mielóide aguda recém-diagnosticada</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Colombe Saillard et al., 2018.</p>	<p>Avaliar o impacto de uma avaliação geriátrica padronizada no diagnóstico em uma coorte prospectiva de LMA.</p>	<p>Pacientes com idade ≥ 70 analisados em um período de 6 meses.</p>	<p>Foi identificado que a um alto risco para mortalidade. O fator prognóstico mais relevante foi o estado nutricional, que se correlacionou com a sobrevida global. Outros escores e escalas geriátricas não tiveram impacto no prognóstico, o que destaca a dificuldade de avaliação global nessa população. Pacientes tratados com quimioterapia intensiva tenderam a ter um melhor resultado.</p>
<p>Avaliação da Aptidão do Paciente no Diagnóstico da Leucemia Mielóide Aguda do Idoso.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Semra Aydin et al., 2016.</p>	<p>Investigar a validade de quatro escores para avaliação da aptidão do paciente ao diagnóstico.</p>	<p>Pesquisa experimental descritiva.</p>	<p>os escores de fragilidade aplicados no diagnóstico correlacionaram-se significativamente com a sobrevida global mediana, quanto à classificação da aptidão, os escores de fragilidade podem ajudar a melhorar a previsão do prognóstico</p>
<p>Transplante haploidênico de progenitores hematopoéticos em pacientes com diagnóstico de leucemia mieloide aguda.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Elizabeth Arrieta et al., 2015.</p>	<p>Apresentar a experiência e os resultados do transplante haploidentical em pacientes adultos com LMA na Fundação Valle del Lili, Cali - Colômbia.</p>	<p>Estudo de coorte retrospectivo de pacientes que receberam transplante haploidentico entre 2013 e 2017.</p>	<p>Os resultados deste estudo sugerem que o transplante haploidentical é uma alternativa viável como tratamento para pacientes diagnosticados com LMA.</p>

<p>Leucemia mieloide aguda em adultos: Estúdio comparativo sobre tratamento e pronóstico por grupos de grupos.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Pedro Eduardo Lovato (2015).</p>	<p>Comparar a evolução de pacientes abaixo de 60 anos e acima de 60 anos com LMA que receberam QT.</p>	<p>Estudo descritivo, retrospectivo.</p>	<p>Pacientes adultos mais velhos que recebem QT têm pior prognóstico em comparação com pacientes adultos jovens. A decisão do tratamento com QT deve ser individualizada, comparando o risco - benefício do QT em cada caso.</p>
<p>Desafios no diagnóstico e tratamento da leucemia mielóide aguda secundária.</p> <p>Tradução nossa</p>	<p>Artigo de revisão</p>	<p>Gert Ossenkoppe, Paul Montesinos (2019).</p>	<p>Identificar na literatura a dificuldade de diagnóstica e tratar um paciente com Leucemia mielóide aguda secundária.</p>	<p>Uma revisão crítica.</p>	<p>O diagnóstico, com base na história clínica do paciente, características morfológicas e características moleculares é necessário para orientar as decisões de tratamento.</p>
<p>Leucemia Mielóide Aguda: análise do perfil epidemiológico e taxa de sobrevida.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Mariana Cardoso de Lima et al., 2016.</p>	<p>Descrever o perfil epidemiológico e a taxa de sobrevida dos pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA) em um hospital pediátrico de referência estadual.</p>	<p>Estudo clínico-epidemiológico, observacional, retrospectivo e descritivo.</p>	<p>No estudo, a maioria dos pacientes é do sexo masculino, etnia branca, maiores do que um ano. A maioria dos pacientes com leucemia <math>10.000/mm^3</math> ao diagnóstico está viva. A sobrevida global é maior nos pacientes com DRM <math>< 0,1\%</math>. O prognóstico é melhor nos pacientes com LMA-M3.</p>

<p>Caracterizaçã o imunológica de pacientes com leucemia mieloide aguda.</p> <p>Tradução nossa.</p>		<p>Pino Blanco et al., 2015.</p>	<p>Caracterizar o imunofenótipo de pacientes com leucemia mielóide aguda avaliados no Instituto de Hematologia e Imunologia.</p>	<p>Estudo descritivo de corte transversal.</p>	<p>Dos pacientes avaliados, a imunofenotipagem celular provou ser um procedimento útil para confirmar o diagnóstico morfológico e clínico da leucemia mielóide aguda.</p>
<p>Avaliação de doenças residuais mínimas pré- transplante, realizada por citometria de fluxo com base em WT1 ou multicolor molecular, supera o valor prognóstico de fatores de risco citogenético e molecular no diagnóstico em pacientes com leucemia mielóide aguda avançada.</p> <p>Tradução nossa.</p>	<p>Artigo científico</p>	<p>Fabio Guolo et al., 2017).</p>	<p>analisar o papel da avaliação da DRM combinada pré- TCTH como preditora do risco de recaída pós-transplante em pacientes transplantados além do primeiro CR.</p>	<p>Analizamos retrospectivame nte o resultado de 92 pacientes consecutivos com LBC que receberam TCTH.</p>	<p>Pacientes com marcadores MRD negativos pré-TCTH têm um sistema operacional significativamente melhor, enquanto pacientes com marcadores MRD positivos mostram um risco maior de recaída.</p>

DISCUSSÃO

Como podemos ver os autores como Pedro Eduardo Lovato,2015; Mounia Bendani et al., 2018, que descrevem a fisiopatologia da Leucemia Mielóide Aguda, sendo ela uma doença clonal do tecido hematopoiético, que se caracteriza por uma proliferação anormal das células progenitoras da linhagem mielóide, ocasionando então uma produção insuficiente de células sanguíneas maduras normais. Sendo mais comum em adultos, porém não se sabe o porquê. Lina Han, 2018; e Pedro Eduardo,2015, falam que a leucemia em idosos mostram baixas taxas de RC, assim diminuindo a sobrevida desses pacientes gerando um grande desafio na terapêutico devido a alta taxa de recidiva.

De acordo com Kouchusky, Abdul-Hay,2016, Cruz-Santana et al., 2019, Na década de 50 o diagnóstico era feito através do sangue periférico e do aspirado de medula óssea, mas o aspirado só era realizado após a morte do paciente. Porém nos últimos anos, o conhecimento e os avanços tecnológicos sobre o câncer têm favorecido tanto a realização de um diagnóstico rápido e preciso como o surgimento de terapêuticas que propiciam uma maior sobrevida e cura ao paciente. O diagnóstico depende principalmente de um mielograma, onde será analisado o líquido intramedular para a identificação dos blastos. Apesar do mielograma ser um método bom para o diagnóstico, ainda havia a necessidade de métodos que fizessem uma análise mais precisa, para melhorar o prognóstico e tratamento do paciente, assim levando o paciente a uma RC.

Segundo Mary-Elizabeth Percival et al.,2017; Daniela F. Angelini et al.,2015, as amostras de medula óssea podem ser analisadas por métodos que melhoram a qualidade do diagnóstico dentre elas temos, citometria de fluxo, citogenética, hibridização por fluorescência in situ (FISH) e análises moleculares, que geralmente utilizam a tecnologia de sequenciamento baseada em reação em cadeia da polimerase. A imunofenotipagem por citometria de fluxo, se tornou um dos métodos mais usados para a caracterização fenotípica e celular através de fluorescência, através dessa técnica foi descoberto que a 95% das LMA apresentam CD13, CD33 e são assim usados para diferenciar a LMA da LLA.

Segundo Reni Aparecida Barsaglini et al., 2017; Carlos Alberto Domingues Nascimento et al.,2016, Foi notado através de estudos psicológicos que apesar da comunicação do diagnóstico de câncer, por mais adequada que seja sua realização, termina por se tornar uma

experiência dramática, para o paciente, Prevalece para a maioria dos pacientes um estado de transtorno emocional, o qual pode ser temporário ou se configurar em um transtorno psíquico, como a depressão ou ansiedade. Quando o diagnóstico é percebido positivamente, como um “achado clínico” que possa levar aquele paciente a ter um progresso no quadro clínico assim chegar a uma remissão completa. O paciente começa a ver a doença de maneira diferente, criando uma esperança e assim amenizando o sofrimento, tornando suportável tanto o diagnóstico como o tratamento. Embora os avanços nos cuidados de suporte e a estratificação prognóstica de riscos tenham otimizado as terapias estabelecidas, a sobrevida global a longo prazo permanece fraca. Pacientes idosos que respondem pela maioria dos casos recentemente diagnosticados têm maior probabilidade de apresentar um perfil citogenético adverso.

5. CONCLUSÃO

Diante desta revisão de literatura do tipo integrativa realizada neste estudo, foi possível analisar na literatura sobre a Leucemia Mielóide Aguda. Podemos assim concluir que a Leucemia Mielóide Aguda, é um tipo de câncer que causa grande comprometimento no sistema imunológico do paciente, que gera ainda mais debilidade devido ao tratamento quimioterápico, seja física ou psicológica, acomete cerca de 70% idosos. Ainda é uma doença muito desconhecida, tem a necessidade de estudos mais aprofundados. Porém nos últimos anos, o conhecimento e os avanços tecnológicos sobre a LMA têm favorecido a realização de um diagnóstico rápido e preciso como a citometria de fluxo, que auxilia no melhor prognóstico e tratamento propiciam uma maior sobrevida e cura ao paciente.

REFERÊNCIAS

- AANEI, CARMEN & CAMPOS, LYDIA. Evaluation of bone marrow microenvironment could change how myelodysplastic syndromes are diagnosed and treated. *Cytometry Part A*. 93. 2018.
- ACS-American Cancer Society. Acute Myeloid Leukemia (AML) Subtypes and Prognostic Factors. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html> acesso em: 22 de junho de 2019.
- AMEO- Associação de Medula Óssea. Disponível em: <https://ameo.org.br/leucemias-definicao-e-etilogia/> acessado em: 22 de junho de 2019.
- ASHAYE AO, KHANKHEL Z, XU Y, FAHRBACH K, MOKGOKONG R, ORME ME, et al. A comparative evaluation of gemtuzumab ozogamicin + daunorubicin-cytarabine and other treatments for newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Future Oncol*. 2019;15(6):663–81.
- BARSAGLINI, RENI APARECIDA AND SOARES, BELUCI BIANCA NUNES DE SIQUEIRA. Impactos de adoecimento de longa duração: experiência de adultos jovens com Leucemia Mieloide Aguda. *Ciênc. saúde coletiva*. 2018, vol.23, n.2, pp.399-408.
- BASHARAT, MARIA ET AL. “Immunophenotypic characterisation of morphologically diagnosed cases of Acute Myeloid Leukaemia (AML).” *Pakistan journal of medical sciences* vol. 35,2 (2019): 470-476.
- BEZERRA, J. M. et al. Estimativa da evapotranspiração de referência diária para Mossoró (rn, brasil). Mossoró RN. *Revista Caatinga*, vol. 27. 2015.
- BENDARI M, KHOUBILA N, CHERKAOUI S, HADA N, LAMCHAHAB M, OUKACHE B. Acute Myeloid Leukemia (AML) In Elderly : Cytogenetic Characteristics of Patients Treated At Hematology and Pediatric Oncology Center in Casablanca. *Maced J Med Sci*. 2018;6 (12):2328–32.
- CARVALOHO, Q. G. S. PEDROSA, W. A. SEBASTIÃO, Q. P. Leucemia mieloide aguda versus ocupação profissional: perfil dos trabalhadores atendidos no Hospital de Hematologia de Recife. São Paulo. *Rev. Esc. Enfermagem USP*. Vol 45. 2011.
- CHEN X., CHERIAN S. Acute Myeloid Leukemia Immunophenotyping by Flow Cytometric Analysis. *Clinics in Laboratory Medicine*, 37 (4) , pp. 753-769, 2017.

CRUZ-SANTANA LC, GARZA-LEDEZMA MA, MÉNDEZ-RAMÍREZ N, CÁRDENAS-ARAÚJO D, GÓMEZ-ALMAGUER D Optimal diagnostic methods in patients with acute myelogenous leukemia. *Rev Hematol Mex* 2016; 17 (3).

CRUVINE, W. M. et al. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. São Paulo. *Rev Bras Reumato*, 2010.

CHRASTINOVÁ, L., PASTVA, O., BOCKOVÁ, M. et al. A New Approach for the Diagnosis of Myelodysplastic Syndrome Subtypes Based on Protein Interaction Analysis. *Sci Rep* 9, 12647, 2019.

CHAUDHURY, S., O'CONNOR, C., CAÑETE, A. et al. Age-specific biological and molecular profiling distinguishes paediatric from adult acute myeloid leukaemias. *Nat Commun* 9, 5280, 2018.

DANIELA F. ANGELINI, TIZIANA OTTONE, GISELLA GUERRERA, ET AL. A Leukemia-Associated CD34/CD123/CD25/CD99^b Immunophenotype Identifies FLT3-Mutated Clones in Acute Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res*, 2015.

DE KOUCHKOVSKY, I. & ABDUL-HAY, M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J.* 6, e441 (2016).

FARIAS, M. G. BIERMANN, M. B. Análise morfológica, imunofenotípica e molecular na identificação da leucemia megacariocítica aguda (LMA-M7). São José do Rio Preto SP. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* Vol.29. 2007.

FERNÁNDES. K. R. Leucemias agudas. Disponível em:
<https://pt.slideshare.net/karinarojasfer/leucemias-agudaspdf?ref=> acesso em: 22 de junho de 2019.

FONTELLES, M. J. et al. Metodologia da pesquisa científica: diretrizes para a elaboração de um protocolo de pesquisa. *Rev. Para.Med.* vol 23. 2009.

GALDINO, A. Atlas de alterações e doenças hematológicas. Disponível em:
<https://pt.slideshare.net/oavlagaiivil/atlas-de-alteraes-e-doenas-hematolgicas-alberto-galdino>
acesso em: 22 de junho de 2019.

GADHIA PANKAJ K., PATEL MONIKA V., VANIAWALA SALIL N. Role of Cytogenetic Evaluation in Diagnosis of Acute Myeloid Leukemia. American Journal of Biomedical and Life Sciences. Vol. 4, No. 6, 2016, pp. 98-102.

HAMERSCHLAK, Nelson. Leucemia: fatores prognósticos e genética. Rio de Janeiro. Jornal de Pediatria, 2008.

HELMAN, R. Leucemia mieloide aguda: atualidade brasileira de diagnóstico e tratamento. São Paulo. Einstein. 2011.

Hoffbrand, A. Victor; MOSS, P. A. H. Fundamentos em hematologia 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

INCA- Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2018.

INCA- Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer> acesso em: 22 de junho de 2019.

JÚNIOR, D. M. et al. Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. São Paulo. Rev Bras Reumato, 2010.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J.; ABRAHAMSOHN, P. Histologia básica: texto e atlas. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

KUYKENDALL, ANDREW & DUPLOYEZ, NICOLAS & BOISSEL, NICOLAS & LANCET, JEFFREY & WELCH, JOHN. Acute Myeloid Leukemia: The Good, the Bad, and the Ugly. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 555-573, 2018.

LÓPEZ GRANDE J, SERRANO DIANA C, ARENAS GÓMEZ B, GÓMEZ ALARCÓN, RODRÍGUEZ MERCHANTE A, GÓMEZ GARCÍA MT. Diagnóstico de leucemia mieloide aguda en gestante. Prog Obstet Ginecol, 2019;62(2):159-162.

LORENZI, Therezinha F. Manual de hematologia: propedêutica e clínica. 4. ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, MEDSI, 2006.

MARTINS, S.L; FALCÃO, R.P. A importância da imunofenotipagem na leucemia mielóide aguda. São Paulo. Rev. Assoc. Med. Bras. vol.46.2000.

MONDET, JULIE et al. “Adult patients with de novo acute myeloid leukemia show a functional deregulation of redox balance at diagnosis which is correlated with molecular subtypes and overall survival.” *Haematologica* vol. 104,9. 2019: e393-e397.

MELO, M. SILVEIRA, C. Leucemias e Linfomas: atlas do sangue periférico. 2 ed. Rio de Janeiro. Rubio, 2013.

Ministério da Saúde- secretaria de atenção à saúde, portaria nº 705, 12 de agosto, 2014. Acesso em: 22 de junho de 2019.

MORAIS, E. S. et al. Análise de indivíduos com leucemia: limitações do sistema de vigilância de câncer. Rev. Rio de Janeiro. Ciênc. saúde colet. Vol.22. 2017.

MCPHERSON, R. A; PINCUS, M. R. Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. 21. ed. São Paulo (SP): Manole, 2012.

NASCIMENTO, C. A. D. et al. Leucemia mieloide aguda (lma): as condições psicológicas do paciente adulto. Belo Horizonte. Psicologia em Revista. Vol 22. 2016.

OSSENKOPPELE G, MONTESINOS P. Challenges in the Diagnosis and Treatment of Secondary Acute Myeloid Leukemia, *Critical Reviews in Oncology /Hematology*, 2019.

OPAS- Organização Pan-Americana de Saúde. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094 acesso em: 22 de junho de 2019.

PRADA-ARISMENDY, J.; ARROYAVE, J.C.; ROTH LISBERGER, S. Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia. *Blood Rev.* 2016, 31, 63–76.

PERCIVAL ME, LAI C, ESTEY .E, HOURIGAN, CS. Bone marrow evaluation for diagnosis and monitoring of acute myeloid leukemia. *Blood Rev.* 2017; 31(4): 185 - 192.

PINO BLANCO, DAILY et al . Caracterización inmunofenotípica de pacientes con leucemia mieloide aguda. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, Ciudad de la Habana , v. 30, n. 1, p. 27-35, marzo 2014.

PRINCIPE MI DEL, BUCCISANO F, SODDU S, MAURILLO L, CEFALO M, PICIOCCHI A, et al. Involvement of central nervous system in adult patients with acute myeloid leukemia: incidence and impact on outcome. *Semin Hematol.* 2018.

QUIXABEIRA, V.B; SADDI, V.A. A importância da imunofenotipagem e da citogenética no diagnóstico das leucemias. *RBAC*, 2008.

SILVA, D. B. PAVALUK, P. Epidemiologia das Leucemias em crianças de um Centro de Referência Estadual. Santa Catarina. *Arquivos Catarinenses de Medicina.* Vol. 29. 2000.

SILVA, G. et al. Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas. *J Bras Patol Med Lab*, 2006.

SHAO X, CHEN D, XU P, PENG M, GUAN C, XIE P, YUAN C, CHEN B. Primary Philadelphia chromosome positive acute myeloid leukemia: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018 Nov;97(44):e12949.

SANDHÖFER, NADINE & METZELER, ET AL. A Fluorescence in Situ Hybridization-Based Screen Allows Rapid Detection of Adverse Cytogenetic Alterations in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Genes, chromosomes & cancer.* 56. 10.1002/gcc.22466, 2017.

SILVEIRA, N.A. ARRAES, S. M. A. A imunofenotipagem no diagnóstico diferencial das leucemias agudas: uma revisão. *Arq Mudi.* Manaus PR. 2008.

TALATI C, DHULIPALA VC, EXTERMANN M, AL ALI N, KIM J, KOMROKJI R, et al. Comparisons of commonly used frontline regimens on survival outcomes in patients age 70 years and older with acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2019.

TERAO, T. MINAMI, Y. Targeting Hedgehog (Hh) Pathway for the Acute Myeloid Leukemia Treatment. *Cells* 8, 312. 2019.

YU, CONG ET AL. “Clinical significance of day 5 peripheral blast clearance rate in the evaluation of early treatment response and prognosis of patients with acute myeloid leukemia.” *Journal of Hematology & Oncology*, 2015.

ZAGO, M. A; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. *Tratado de hematologia*. São Paulo: Atheneu, 2013.

ZHAO G, WU W, WANG X, et al. Clinical diagnosis of adult patients with acute megakaryocytic leukemia. *Oncol Lett*. 2018;16(6):6988–6997.