

Perfil epidemiológico de pacientes com leucemia mieloide aguda: Uma revisão integrativa

Epidemiological profile of patients with acute myeloid leukemia: An integrative review

Caroline Cirolini Oliveira, Carolina Quintana Castro, Rosmari Hörner

RESUMO

As leucemias são um grupo de neoplasias malignas caracterizadas pela expansão clonal de células progenitoras hematopoiéticas imaturas presentes no sangue e na medula óssea. São divididas em agudas e crônicas e mieloide e linfóide. Assim, o presente estudo teve como objetivo apresentar o perfil epidemiológico de pacientes com leucemia mieloide aguda. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, utilizando trabalhos científicos disponibilizados nas bases de dados SciELO, LILACS e PubMed entre os anos 2015 a 2020, em português, inglês e espanhol. Para a busca dos artigos, foram utilizados os descritores: “Leucemia mielóide aguda” e “Perfil epidemiológico”. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão para a seleção dos trabalhos: textos publicados em português, inglês e espanhol. Dos 26 textos encontrados, 21 foram excluídos da pesquisa por não se enquadrarem nos critérios de inclusão. Dos 5 trabalhos incluídos, a maioria foi publicada em 2016 e 2017, seguidos pelo ano de 2018. Todos os estudos que pesquisaram o sexo apresentaram mais incidência da LMA em indivíduos do sexo masculino, o subtipo de LMA mais frequente foi a LMA M3 e a causa de morte mais frequente foi a sepse. Em estudos com crianças a idade com mais casos foi de 4 a 10 anos. Sobre a etnia, 66,67%, dos artigos que abordaram essa característica, apresentaram indivíduos da etnia branca como maioria nos casos de LMA. Constatou-se uma crescente, mas ainda existem poucos estudos que abordam o perfil epidemiológico de pacientes com LMA. A síntese de dados epidemiológicos apresentados nesse estudo pode ser utilizada como alicerce na construção e o desenvolvimento de políticas públicas para melhoria do diagnóstico e tratamento da LMA. A atualização constante dos dados epidemiológicos reverterá em avanço na qualidade da assistência prestada a esses pacientes, contribuindo, para o aumento da taxa de cura dessa doença.

PALAVRAS-CHAVE: Perfil de saúde; Leucemia mieloide aguda; Neoplasias hematológicas.

ABSTRACT

Leukemias are a group of malignancies characterized by the clonal expansion of immature hematopoietic progenitor cells present in the blood and bone marrow. They are divided into acute and chronic and myeloid and lymphoid. Thus, the present study aimed to present the epidemiological profile of patients with acute myeloid leukemia. This is an integrative literature review, using scientific papers made available in the SciELO, LILACS and PubMed databases between the years 2015 to 2020, in Portuguese, English and Spanish. To search for the articles, the descriptors were used: “Acute myeloid leukemia” and “Epidemiological profile”. The following inclusion criteria were adopted for the selection of works: texts published in Portuguese, English and Spanish. Of the 26 texts found, 21 were excluded from the research because they did not meet the inclusion criteria. Of the 5 studies included, most were published in 2016 and 2017, followed by the year 2018. All studies that researched sex had a higher incidence of AML in males, the most common AML subtype was AML M3 and most frequent cause of death was sepsis. In studies with children, the age with the most cases was 4 to 10 years. Regarding ethnicity, 66.67% of the articles that addressed this characteristic presented white individuals as the majority in cases of AML. There has been an increase, but there are still few studies that address the epidemiological profile of patients with AML. The synthesis of epidemiological data presented in this study can be used as a foundation in the construction and development of public policies to improve the diagnosis and treatment of AML. The constant updating of epidemiological data will lead to an improvement in the quality of care provided to these patients, contributing to the increase in the cure rate of this disease.

KEYWORDS: Acute Myeloid Leukemia; Health Profile; Hematological neoplasms.

Como citar este artigo:

OLIVEIRA, CAROLINE C.; CASTRO, CAROLINA Q.; HÖRNER, ROSMARI. Perfil epidemiológico de pacientes com leucemia mieloide aguda: Uma revisão integrativa. Revista Saúde (Sta. Maria). 2021; 47 (1).

Autor correspondente:

Nome: Caroline Cirolini Oliveira
E-mail: carolinecirolini@gmail.com
Telefone: (55) 997 195637
Formação Profissional: Formada em Enfermagem e Mestranda em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) que fica na cidade de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil e Especialista em Saúde da Família pela Faculdade Dom Alberto que fica na cidade de Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

Filiação Institucional: Universidade Federal de Santa Maria
Endereço para correspondência: Rua: Avenida Roraima n°: 1000
Bairro: Camobi
Cidade: Santa Maria
Estado: Rio Grande do Sul
CEP: 97 105-900

Data de Submissão:

01/03/2021

Data de aceite:

22/03/2021

Conflito de Interesse: Não há conflito de interesse



INTRODUÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estimam-se, no Brasil, para cada ano do triênio 2020 - 2022 um total de 10.810 novos casos de leucemia, sendo 5.920 em homens e 4.890 em mulheres. Esses dados significam um risco estimado de 5,67 novos casos a cada 100 mil homens e 4,56 para cada 100 mil mulheres¹.

A maior incidência da leucemia mieloide aguda (LMA) no mundo, ocorre nos Estados Unidos da América (EUA), Austrália e Europa Ocidental². No ano de 2016, os EUA registraram cerca de 19.950 novos casos de LMA e 10.430 mortes pela doença³.

As leucemias consistem um grupo de neoplasias malignas que têm como principal característica a expansão clonal de células progenitoras hematopoiéticas imaturas presentes no sangue e na medula óssea⁴, sendo divididas em agudas e crônicas e subdividindo-se em mieloide e linfóide⁵.

As leucemias mieloides agudas e as leucemias agudas em geral, são neoplasias agressivas que se desenvolvem nas células tronco da hematopoiese, nas quais há um aumento na velocidade de produção, diminuição da apoptose de células primitivas, os blastos, na medula óssea, no sangue periférico e em outros tecidos, resultando em uma insuficiência da medula óssea. Seu diagnóstico é determinado pela presença de mais de 20% de blastos no sangue ou na medula óssea⁵⁻⁶.

As LMAs são classificadas em oito subtipos: Leucemia mieloide aguda M0 ou indiferenciada, leucemia mieloide aguda M1 ou com maturação mínima, leucemia mieloide aguda M2 ou com maturação, leucemia mieloide aguda M3 ou promielocítica, leucemia mieloide aguda M4 ou mielomonocítica, leucemia mieloide aguda M5 ou monocítica, leucemia mieloide aguda M6 ou eritroide e leucemia mieloide aguda M7 ou megacarioblástica⁷.

Quando há a presença de infiltração da medula óssea a sobrevivência de um indivíduo com diagnóstico de LMA é diminuída⁸. A LMA é mais comum em indivíduos adultos e possui uma incidência diretamente proporcional com o aumento da idade⁹.

Os fatores de risco para o desenvolvimento da LMA são diversos, destacando-se: fatores ambientais como a exposição à radiação ionizante, pesticidas, benzenos e herbicidas; fatores genéticos como possuir anemia de Falconi, Síndrome de Kostman, Síndrome de Wiskott-Aldrich, Síndrome de Down e Síndrome de Klinefelter. Também entre os fatores de risco para a leucemia mieloide aguda está a administração de fármacos como os agentes alquilantes, o cloranfenicol, os inibidores de topoisomerase II e o metoxipsoraleno¹⁰.

Sinais da leucemia mieloide aguda no momento do diagnóstico são sangramentos, petéquias e febre. A produção deficiente de células vermelhas do sangue pode causar fraqueza, fadiga ou dispnéia aos esforços, na qual a gravidade relaciona-se com o grau e a velocidade de instalação da anemia. O número insuficiente de células brancas (leucopenia) pode causar infecções⁷.

A partir da presença de certas características clínicas e biológicas é possível caracterizar as leucemias como de melhor ou pior prognóstico¹¹. Essa identificação das características relacionadas ao prognóstico se faz essencial pois possibilita uma escolha de terapêutica individualizada¹². Os idosos fazem parte dos pacientes com pior prognóstico⁵.

Caso não tratada, a LMA é de maneira uniforme fatal em um período de semanas a meses¹³. O tratamento da LMA, em sua maioria, consiste na administração de combinação de quimioterápicos, sendo essa terapêutica dividida em duas fases, a fase de indução da remissão e a fase de pós-remissão, para manutenção¹⁴.

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) faz parte dos potenciais tratamentos curativos empregados em pacientes com diagnóstico de doenças hematológicas malignas e outras doenças¹⁵. Na fase anterior ao TCTH, o paciente passa por um regime de condicionamento que incluiu a administração de quimioterapia e radioterapia, com o objetivo de erradicar a doença residual¹⁶.

A leucopenia é responsável pela maioria dos óbitos em pacientes com LMA. A plaquetopenia causa um maior risco de sangramentos, muitas vezes fatais². Atualmente, a probabilidade de cura da leucemia mieloide aguda nos países desenvolvidos está em torno de 60%¹⁷.

Também figuram entre as causas de mortalidade infecções, hemorragias, leucostasia e a síndrome de lise tumoral¹⁸. Um grande número dos pacientes com LMA apresenta também, anorexia e perda de peso de forma rápida⁷. Em estudo efetuado no Amazonas, Brasil, em 2019, foram citados como principais desafios no que diz respeito ao acesso ao tratamento da LMA, a baixa cobertura de diagnóstico citogenético e limitações no acesso ao TCTH¹⁹.

O objetivo dessa revisão integrativa foi conhecer o perfil epidemiológico de pacientes com diagnóstico de leucemia mieloide aguda nos anos de 2015 a 2020 em artigos científicos publicados nas bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library on Line), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e PubMed.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, onde foram utilizados artigos e trabalhos científicos publicados nos anos de 2015 a 2020, de pacientes com diagnóstico de leucemia mieloide aguda, disponíveis nas seguintes bases de dados: SciELO (Scientific Electronic Library on Line), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e PubMed.

Para tal, foram seguidas seis etapas descritas a seguir: 1º) Delineamento da questão norteadora: Qual o perfil epidemiológico dos pacientes com leucemia mieloide aguda? 2º) Busca na literatura 3º) Coleta de dados 4º) Análise crítica dos estudos incluídos 5º) Discussão dos resultados 6º) Apresentação da revisão.

Para a busca dos artigos, realizada no segundo semestre de 2020, foram utilizados os seguintes descritores em conjunto: “Leucemia mielóide aguda” AND “Perfil epidemiológico”. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão

para a seleção dos artigos e trabalhos: textos publicados em português, inglês (Acute myeloid leucemia AND Health Profile) e espanhol (Leucemia Mieloide Aguda AND Perfil de Salud) nos anos de 2015 a 2020. Foram excluídos do estudo os artigos que não preenchiam os critérios de inclusão e que estivessem duplicados nas bases de dados, sendo o artigo duplicado incluído no estudo apenas uma vez.

Inicialmente a escolha dos artigos foi feita através da leitura do título e resumo e após de acordo com a análise do texto na íntegra. Os autores realizaram a pesquisa em conjunto, não havendo divergência entre eles.

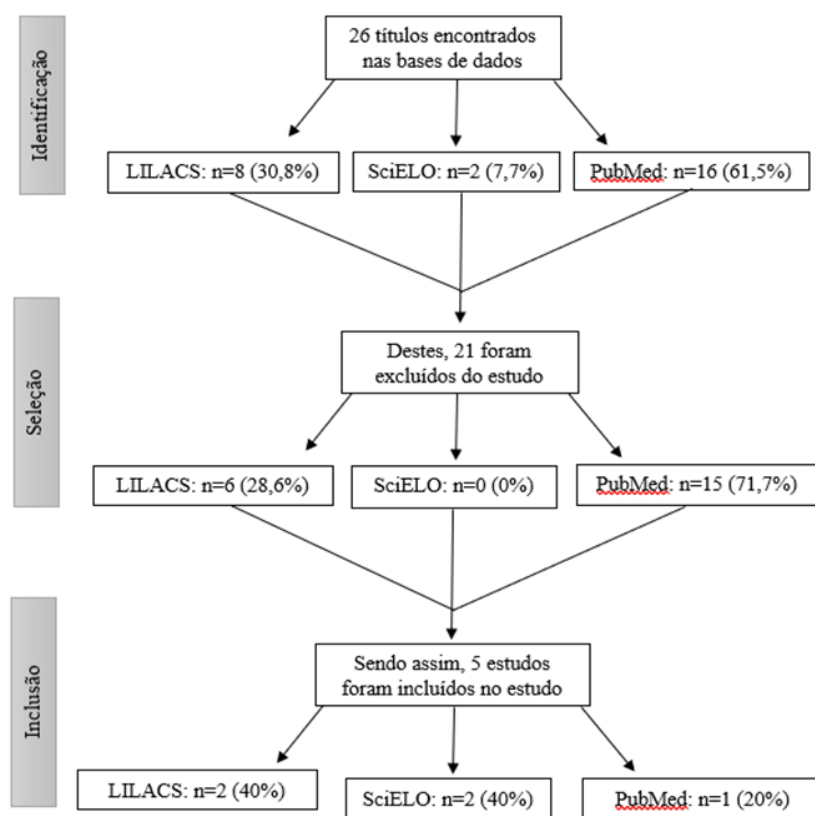
Foram identificados 26 textos científicos, sendo 08 na base de dados LILACS, 02 na base de dados SciELO e 16 na PubMed. Posterior a uma análise criteriosa, 21 textos não atenderam aos critérios de inclusão, são eles: 06 na base de dados LILACS, zero na SciELO e 15 na PubMed.

Dessa forma, 21 textos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade e 05 artigos foram considerados para constituir a presente revisão integrativa. Destes, 2 pertenciam a LILACS, 2 a SciELO e 1 a PubMed. No Quadro 1 estão resumidas as características de cada um dos artigos selecionados e no Fluxograma 1 é apresentada a estatística de busca de cada base de dados.

Após analisar o ano de publicação dos artigos excluídos, constatou-se que a maioria deles foram publicados no ano de 2020 (23,9%, n = 5), seguidos de artigos publicados nos anos de 2016, 2017 e 2018, esses últimos três com 19% (n = 4) cada, em seguida o ano de 2019 com 9,5% (n = 2) e por último os anos de 2012 e 2004, ambos com 4,8% (n = 1). Em relação ao número de artigos excluídos por base de dados, observou-se que a maior parte deles pertenciam a PubMed (n = 15), em seguida da base de dados LILACS (n = 6).

Sobre o ano de publicação dos artigos incluídos no presente estudo, houve prevalência de trabalhos publicados em 2016 e 2017, ambos com 40% (n = 2), seguidos pelo ano de 2018, 20% (n = 1).

Fluxograma 1 – Estatística de busca dos artigos científicos nas bases de dados LILACS, SciELO e PubMed.



RESULTADO E DISCUSSÃO

Lima, et. al., apresentam um estudo clínico-epidemiológico, observacional, retrospectivo e descritivo, realizado em Florianópolis, SC, em 2016, num hospital de referência, com novos casos de pacientes com LMA diagnosticados entres os anos de 2004 a 2012, em menores de 15 anos de idade. Esse estudo contou com 51 pacientes, sendo 55% (n = 28) pertencentes ao gênero masculino e 45% (n = 23) ao feminino. Houve predomínio da etnia branca, com um total de 84% dos pacientes. Em relação à idade, 47% dos pacientes estavam entre 1 ano e 10 anos, 45% eram maiores de 10 anos e 8% eram menores de 1 ano de idade .

Os principais sinais e sintomas no momento do diagnóstico foram: febre (41,1%), astenia/inapetência (35,2%), manifestações hemorrágicas (27,4%), palidez (25,4%), dor óssea (21,5%), aumento de volume de partes moles (7,8%), sintomas respiratórios (7,8%), hipertrofia da gengiva (5,8%), dor abdominal (3,9%) e adenomegalia (3,9%). Quanto a classificação morfológica, 27% dos pacientes tinham LMA M2, 27% LMA M3, 16% LMA M4, 12% LMA M0, 8% LMA M5, 6% LMA M7, 2% LMA M6 e 2% LMA M1. Nesse estudo, a sobrevida global foi de 57%, 71,42% dos pacientes com LMA M3 estavam vivos ao final dessa pesquisa (possuindo um melhor diagnóstico) e 54,05% dos pacientes com LMA não M3 estavam vivos no mesmo período. A causa imediata de óbitos mais frequente foi o choque séptico (63,6% dos

pacientes)²⁰.

Em estudo publicado em 2018 por Granjeiro et al., em hospital oncológico de Cuiabá no estado do Mato Grosso, Brasil, avaliando 590 prontuários de pacientes adultos com diagnóstico de neoplasia hematológica no período de 2004 a 2014, observaram predomínio do sexo masculino (56,8%), média de idade de 53,97 anos, etnia na maioria de pardos (70,3%), seguidos por brancos (23,6%), negros (3,4%) e amarelos (2,7%). O estado civil predominante foi o solteiro (58%), logo em seguida os casados (33,9%), união estável (6,8%), viúvos (1%) e divorciados (0,3%). Em relação ao diagnóstico, 4,6% dos pacientes (n = 27) possuíam LMA, representando a oitava doença hematológica mais frequente na população estudada²¹.

Aranguré et al. em estudo descritivo publicado em 2016, com 190 crianças com menos de 15 anos de idade diagnosticados com LMA, entre 2010 a 2014 em nove hospitais públicos da Cidade do México, México, encontrou 57,1% (n = 108) dos pacientes pertencentes ao gênero masculino e o subtipo de LMA mais frequente foi o M3 com 25,3% (n = 48) dos casos, seguido pelos subtipos M2 (23,7%), M4 (23,2%), M7 (9,6%), M5 (5,3%), M0 (2,2%) e M6 (2,2%). A média de idade dos pacientes estudados foi de 7 anos²².

Almeida et al. em sua revisão integrativa publicada em 2017 com o objetivo de caracterizar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com leucemia, tipos de tratamentos utilizados, duração e desfechos dos casos, observaram que a população masculina com leucemia foi maior em relação à população feminina. No Kuwait, nos anos de 1979 a 1989, a LMA representou 32,4% dos casos de leucemia e teve um aumento progressivo da incidência com a idade²³.

Citam ainda, que no Cabo, África do Sul, dos 460 casos diagnosticados de leucemia mieloide aguda, 223 (48,5%) ocorreram em pacientes brancos e 237 (51,5%) naqueles de ascendência mista. Na França, a taxa de incidência de LMA permaneceu estável ao longo do tempo, variando de 2,5 a 3,5 casos por 100.000 pessoas por ano. A idade média no diagnóstico foi de 63 anos, e a incidência de LMA-M2 foi superior à de LMA-M1²³.

A principal causa de mortalidade em pacientes com leucemia foram complicações infecciosas. O LMA é o segundo subtipo mais comum de leucemia e, em geral, a população masculina é mais afetada²³.

Lins, em seu estudo de coorte retrospectivo (período de 1998 a 2007 para analisar tendências de incidência e de 1979 a 2014 para analisar a mortalidade), realizado no estado de Pernambuco, Brasil e publicado em 2017, descreve o perfil epidemiológico, incidência, mortalidade, sobrevida e fatores de risco para o óbito em crianças e adolescentes com (LMA): dos 220 pacientes com LMA estudados, a sobrevida global foi 45,6% e a sobrevida em 5 anos LMA de 38%, sendo que, 61,5% das mortes dos pacientes com LMA teve também como causa a sepse²⁴.

A faixa etária de maior incidência para leucemias agudas foi de 1 a 4 anos. Ocorreu redução da mortalidade durante todo o período estudado, sendo mais acentuada no período de 1979 a 2003²⁴.

Quadro 1 – Artigos científicos selecionados nas bases de dados LILACS, SciELO e PubMed que contemplaram os descritores utilizados nessa revisão integrativa sobre o perfil epidemiológico de paciente com leucemia mieloide aguda nos anos de 2015 a 2020 nas bases de dados LILACS, SciELO e PubMed.

Procedência	Título do Trabalho	Autor (es)	Periódico (vol, nº, pág, ano)	Considerações
SciELO	Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate	Mariana C. de Lima, Denise B. da Silva, Ana P. F. Freund, Juliana S. Dacoregio, Tatiana El J. B. Costa, Imaruí Costa, Daniel Faraco e Maurício L. Silva.	J Pediatr (Rio J). 92 (3), 283-289, 2016.	Descreve o perfil epidemiológico e a taxa de sobrevida de pacientes com leucemia mieloide (LMA) em um hospital pediátrico de referência estadual na cidade de Florianópolis, SC.
SciELO	Clinical and epidemiological aspects of leukemias	Anne L. S. Almeida, Isabelle C. de Azevedo, Diana P. de S. R. P. Carvalho, Allyne F. Vitor. Viviane E. P. Santos, Marcos A. Ferreira Jr.	Revista Cubana de Hematología, Inmunol y Hemoter. 33(2), 1-14, 2017.	Sintetiza estudos de diversos países que caracterizam o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com leucemia, os tipos de tratamentos utilizados, duração e desfechos dos casos.
PubMed	Epidemiología descriptiva de la leucemia mieloide aguda (LMA) en niños residentes de la Ciudad de México: reporte del Grupo Mexicano Interinstitucional para la Identificación de las Causas de la Leucemia en Niños	Juan M. M. Aranguré, Juan C. N. Enríquez, Arturo F. Gutiérrez, María Del C. R. Zepeda, Jorge A. M. Trejo, David A. D. Rodríguez, Aurora M. Sansón, Janet F. Lujano, Elva J. Hernández, Nora N. N. Villegas, María L. P. Saldívar, Rogelio P. Cardós, José de D. F. Chapa, Nancy C. R. Zepeda, Luz V. F. Villegas, Raquel A. Sánchez, José R. T. Nava, Victoria B. Murga, Rosa M. E. Elizondo, José G. P. González, Martha M. V. Aviña, César G. Bonilla, Vilma C. B. Méndez, Silvia J. Morales, Gabriela B. M. Morales, Haydeé R. Vargas, Angélica R. López	Gac Med Mex. 152 (2), 66-77, 2016.	Relata por meio de um estudo de base populacional a epidemiologia da LMA em crianças menores de 15 anos que vivem na Área Metropolitana do Vale do México (ZMVM) no período de 2010-2014, e analisa se existem diferenças regionais na incidência de LMA nos municípios analisados. Realizado na cidade do México, México.
LILACS	Perfil Epidemiológico de Pacientes com Neoplasia Hematológica em um Hospital Oncológico de Mato Grosso	Claudia da F. Granjeiro, Alex Semenoff-Segundo, Alessandra N. Porto, Natalino F. da Silva, Álvaro H. Borges, Tereza A. Delle V. Semenoff	J Health Sci. 20(4), 232-237, 2018.	Analisa os aspectos epidemiológicos de pacientes adultos com diagnóstico de neoplasia hematológica, no período de 2004 a 2014, em um Hospital Oncológico em Mato Grosso.
LILACS	Perfil epidemiológico, incidência, mortalidade e sobrevida de crianças e adolescentes com leucemias em Pernambuco.	Mecneide M. Lins.	Rio de Janeiro: INCA, 2017. Tese (Doutorado em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2017.	Descreve o perfil epidemiológico, incidência, mortalidade, sobrevida das leucemias agudas e os fatores de risco para o óbito em crianças e adolescentes com leucemia mieloide aguda (LMA) em Pernambuco.

De acordo com os estudos incluídos na presente revisão, houve prevalência de paciente pertencentes ao sexo masculino, com subtipo de maior incidência da LMA sendo a LMA M3. Relativo à etnia, a maioria (66,67%), dos artigos que abordaram essa característica, citaram tratar-se de indivíduos da etnia branca com maior número de casos de LMA.

E relação a faixa etária em crianças com mais casos de LMA foi de 4 a 10 anos e em adultos a média de idade foi de 58,5 anos. A causa de morte mais predominante nos estudos analisados foi a sepse. Sendo esse o perfil epidemiológico dos pacientes com diagnóstico de LMA encontrado pelos autores.

Lins e Almeida destacaram a importância da realização de estudos que abordem o perfil de paciente com LMA à medida que proporcionam aumento do conhecimento sobre a doença e a população acometida. Além de trazer um retorno positivo na qualidade do cuidado e melhora na sobrevida desses pacientes²³⁻²⁴.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Constatou-se que, mesmo tendo citação que houve crescimento, existe ainda poucos estudos que abordam o perfil epidemiológico de pacientes com diagnóstico de LMA. Apenas dois estudos abordaram a sobrevida dos indivíduos com essa doença e o subtipo mais frequente de LMA. Portanto este constitui um tema em construção.

A síntese de dados epidemiológicos apresentada nesse estudo pode ser utilizada como alicerce na construção e o desenvolvimento de políticas públicas para a melhoria do diagnóstico e tratamento da LMA. A atualização constante dos dados epidemiológicos reverterá em avanço na qualidade da assistência prestada a esses pacientes, contribuindo, para o aumento da taxa de cura dessa doença.

REFERÊNCIAS

- [1] Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
- [2] Rose-inman H, Kuehl D. Acute Leukemia. *Emerg Med Clin*. 2014; 32(3):579-596.
- [3] Aziz H, Ping CY, Alias H, Mutalib NA. Gene Mutations as Emerging Biomarkers and Therapeutic Targets for Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Front Pharmacol*. 2017; 8(897):1-14.
- [4] Porter RS, Kaplan JL. *The Merck manual of diagnosis and therapy*. 19^a edition. White House Station: Merck Sharp and Dohme; 2011.

-
- [5] Hoffbrand AV, Moss PAH. Fundamentos da Hematologia. 6ª edição. Porto Alegre: Artmed; 2013.
- [6] Kouchkovsky I DE, Abdul-hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J.* 2016; 6(7):1-10.
- [7] American Cancer Society. Acute Myeloid Leukemia Early Detection, Diagnosis, and Types. cancer.org | 1.800.227.2345.
- [8] Machado TIS. Farmacogenômica na Terapêutica das leucemias agudas [dissertação]. Universidade do Algarve, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Departamento de Química e Farmácia; 2013.
- [9] Kansal R. Acute myeloid leukemia in the era of precision medicine: recent advances in diagnostic classification and risk stratification. *Cancer Biol Med.* 2016; 13(1):41-54.
- [10] Tamamyán G, Kadia T, Ravandi F, Borthakur G, Cortes J, Jabbour E, et al. Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 110:20-34.
- [11] Ceppi F, Cazzaniga G, Colombini A, Biondi A, Conter V. Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention. *Expert Review of Hematology.* 2015; 8(1):57-70.
- [12] Saultz J, Garzom R. Acute Myeloid Leukemia: A Concise Review. *J Clin Med.* 2016; 5(3):1-17.
- [13] Percival MM, Tao L, Medeiros BC, Clark CA. Improvements in the Early Death Rate Among 9.380 Patients With Acute Myeloid Leukemia After Initial Therapy: A SEER Database Analysis. *Cancer.* 2015; 121(12):2004-2012.
- [14] National Cancer Institute – NCI. Cancer Topics – Leukemia. [Internet] Estados Unidos da América [citado em 2021 Fev 16]. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/leukemia>.
- [15] Staffas A, Burgos DA SM, Brink VAN DE MR. The intestinal microbiota in allogeneic hematopoietic cell transplant and graft-versus-host disease. *Blood.* 2017; 129(8):927-933.

[16] Paix A, Antoni D, Waissi W, Ledoux MP, Bilger K, Fornecker L, et al. Total body irradiation in allogeneic bone marrow transplantation conditioning regimens: a review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018; 123:138-148.

[17] Gamis AS. Children's Oncology Group's 2013 Blueprint for Research: acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013, 60:964-971.

[18] Cristofani LM. Leucemia mieloide aguda. 1ª edição. Barueri: Manole; 2012.

[19] Pierre SS. Caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes com diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda no Estado do Amazonas tratado no HEMOAM [dissertação]. Manaus: Universidade do Estado do Amazonas, Mestrado em Ciências Aplicadas a Hematologia; 2019.

[20] Lima MC DE, Silva DB DA, Freund APF, Dacoregio JS, Costa TEJB, Costa I, et al. Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate. *J Pediatr (Rio J)*. 2016; 92(3):283-289.

[21] Granjeiro C DA F, Semenoff AS, Porto AN, Silva NF DA, Borges AH, Semenoff TADV. Perfil Epidemiológico de Pacientes com Neoplasia Hematológica em um Hospital Oncológico de Mato Grosso. *J Health Sci*. 2018; 20(4):232-237.

[22] Aranguré JMM, Enríquez JCN, Gutiérrez AF, Zepeda MDCR, Trejo JAM, Rodríguez DAD, et al. Epidemiología descriptiva de la leucemia mieloide aguda (LMA) en niños residentes de la Ciudad de México: reporte del Grupo Mexicano Interinstitucional para la Identificación de las Causas la Leucemia en Niños. *Gac Med Mex*. 2016; 152(2):66-77.

[23] Almeida ALS, Azevedo IC DE, Carvalho DPSRP, Vitor AF, Santos VEP, Ferreira MAJ. Clinical and epidemiological aspects of leucemias. *Inmunol y Hemoter*. 2017; 33(2):1-14.

[24] Lins MM. Perfil epidemiológico, incidência, mortalidade e sobrevida de crianças e adolescentes com leucemias em Pernambuco [tese]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Doutorado em Oncologia; 2017.