

LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA E O TESTES UTILIZADOS PARA CONCLUSÃO DO DIAGNÓSTICO: REVISÃO DE LITERATURA

Isabela Cristina Cordeiro Farias⁶, Évila Paulino dos Santos⁷, Berenice Gomes Brito dos Santos⁸

Faculdade de Ciências Médicas/Universidade de Pernambuco, Recife, Brasil.

Faculdade Sete de Setembro, Paulo Afonso, Brasil.

Faculdade Sete de Setembro, Paulo Afonso, Brasil.

santosevilas2@gmail.com

Resumo: Leucemia Mielóide Aguda (LMA) é uma neoplasia progressiva das células hematopoiéticas ou das células troncos derivados, levando a uma produção excessiva de blastos. Não há uma causa definida, entretanto, existem alguns fatores que podem ajudar no aparecimento da doença como: agentes externos e internos, fatores genéticos e doenças hematológicas, mas na maioria dos casos não há evidência da influência de fatores genéticos, assim como não há diferenças de incidência entre as raças americana, africana e caucasiana, ao contrário da leucemia linfóide aguda. Sua causa não tem definições exatas, por isso a importância de protocolos precisos para rápido diagnóstico, para que o tratamento seja específico à patologia do paciente. Sabendo que a LMA apresenta subtipos, existem testes precisos para catalogar cada subtipo, baseado na morfologia, citoquímica, entre outros marcadores. O objetivo desse trabalho foi apresentar as principais técnicas atualmente realizadas para concluir o diagnóstico da LMA, sabendo que quanto mais específico e rápido for o diagnóstico, o tratamento acaba sendo mais preciso, aumentando assim a chance de remissão total da doença. De acordo com a literatura a citometria de fluxo atualmente tem sido umas das técnicas mais seguras e rápidas para um bom diagnóstico desta neoplasia, sendo uma poderosa ferramenta que possibilita realizar a separação, a contagem diferencial de células e detecção de biomarcadores protéicos.

Palavras-chave: Leucemia mielóide aguda. Testes. Diagnóstico.

ACUTE MYELOID LEUKEMIA AND THE TESTS USED TO CONFIRM THE DIAGNOSIS: LITERARY REVISION

Abstract: Acute Myeloid Leukemia (AML) is a progressive disease of hematopoietic cells or derived stem cells, which takes to an excessive production of blasts. There is no specific cause, however, some factors may contribute to the development of the disease, such as: external and internal agents, genetic conditions and hematologic diseases, even though in most of the cases there are no evidences of the influence of genetic factors. Moreover, there is no difference in the occurrence between American, African or Caucasian races, unlike the acute lymphoid leukemia. Its cause has no particular definition, hence the importance of precise protocols for a quick diagnosis, in order to start the specific treatment to the patient's pathology. Given the AML has subtypes, there are accurate tests that can categorize each one of them based on morphology, cytochemistry, among other aspects. This paper aims to discuss the main techniques used nowadays to reach the AML diagnosis, acknowledging that the faster and more specific the diagnosis is, the more accurate the treatment can be, which increases the chances of total remission. According to literature, flow cytometry is considered nowadays as one of the safest and fastest methods to get to a good diagnosis of this disease, representing a powerful tool that enables the separation, the differential cell counting and the detection of protein biomarkers.

Keywords: Acute myeloid leukemia. Tests. Diagnosis.

1. Introdução

Historicamente, Leucemia foi descrita pela primeira vez, em um paciente, em 1827, mas apenas em 1845 Virchow na Alemanha e Bennett e Craigie na Escócia, em artigos separados, reconheceram-na como “a doença do sangue branco”,

⁶ Doutoranda em Ciências da Saúde – FCM/UPE, Mestre em Ciências da Saúde – FMC/UPE, Especialista em Hematologia Clínica e Laboratorial – LabCen/UFPE, Biomédica – UFPE.

⁷ Graduanda em Biomedicina. Faculdade Sete de Setembro. E-mail: santosevila2@gmail.com.

⁸ Graduanda em Biomedicina. Faculdade Sete de Setembro. E-mail: berenice.med@hotmail.com.

sendo denominada como Leucemia, apenas em 1847, por Virchow. Atualmente define-se Leucemia Aguda como uma doença bastante heterogênea de progresso rápido que afeta a maior parte das células hematopoéticas ainda não diferenciadas, entre as neoplasias do sangue, a Leucemia mieloide aguda (LMA) concebe cerca de 80% das leucemias agudas nos adultos.¹ O tecido sanguíneo, além de uma parte líquida, o plasma, comporta uma parte sólida, as células ou elementos figurados, que se subdividem em glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas e essas células são originárias da diferenciação das células-tronco hematopoéticas, também denominadas de células percursoras, por um processo denominado de hematopoese, ou seja, quando, ocorrendo uma proliferação e acúmulo excessivo das células percursoras, há um comprometimento no desenvolvimento e no funcionamento das células sanguíneas.² A incidência da LMA aumenta significativamente com o progredir da idade, em crianças menores de 15 anos de idade, ela representa 15% - 20% dos diagnósticos das leucemias agudas, na pediatria, a incidência anual é de 0,7 caso novo por 100.000 crianças abaixo de 18 anos de idade, há um pequeno pico durante os dois primeiros anos de vida e um acréscimo após os 13 anos de idade.³ Fazendo uma produção excessiva de blastos na corrente sanguínea, claro que alguns fatores podem ajudar no aparecimento da doença como: agentes externos e internos, fatores genéticos e doenças hematológicas, na maioria dos casos não há evidência da influência de fatores genéticos, assim como não há diferenças de incidência entre as raças americana, africana e caucasiana, ao contrário da leucemia linfóide aguda.^{4,5} As leucemias compreendem o grupo mais frequente de neoplasias em crianças e adolescentes. A LMA é classificada com base na morfologia de acordo com a Classificação FAB (Franco-Americano-Britânica), nos subtipos FAB-M0 – FAB-M7. A citoquímica, imunofenotipagem e, especialmente, métodos citogenéticos e de genética molecular são importantes para se estabelecer um diagnóstico correto.^{3,6} O objetivo desse trabalho foi apresentar as principais técnicas atualmente realizadas para concluir o diagnóstico da LMA, sabendo que quanto mais específico e rápido for o diagnóstico o tratamento acaba sendo mais preciso aumentando assim a chance de remissão total da doença.

2. Métodos

Trata-se de uma revisão de literatura, de abordagem qualitativa e do tipo descritiva, realizada nas bases de dados SciELO, Google Acadêmico e periódico CAPES, utilizando os descritores: leucemia mieloide aguda, testes, diagnóstico. Foram incluídos no estudo artigos disponíveis em português, publicados entre os anos de 2011 e 2019.

2.1 Características clínicas

As principais características clínicas da LMA se baseiam em palidez, esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatia, dores ósseas, petéquias e outras manifestações hemorrágicas, aumento da gengiva, febre desencadeada por infecções, características laboratoriais normalmente observamos anemia normocítica e normocrômica, plaquetopenia, taxa de hemoglobinas baixas, contagem diferencial de células brancas anormais com neutropenia e presença de blasto. Alguns pacientes que estão submetidos nos tratamentos de quimioterapia e radioterapia apresentam manifestações bucais decorrentes da própria doença, além de manifestações consequentes ao tratamento, as manifestações bucais podem estar presentes em até 89% dos estágios iniciais da leucemia, entre esses sinais bucais da doença podemos citar: infiltração leucêmica gengival, processos inflamatórios gengivais acentuados, sangramentos espontâneos gengivais; além de sangramentos de submucosa bucal e as manifestações bucais decorrentes da toxicidade da quimioterapia e radioterapia são: xerostomia, mucosite oral, estomatotoxicidade (infecções oportunistas) e neurotoxicidade.⁷ A anemia, presente muitas vezes no diagnóstico, determina os sintomas de fadiga, fraqueza e palidez devido à grande liberação de células sem maturação impossibilitando a produção dos eritrócitos, quando a anemia é severa em pacientes susceptíveis, causa angina ou até mesmo insuficiência cardíaca, e a neutropenia, muitas vezes também presente no diagnóstico, de forma severa, leva a infecções graves principalmente bacterianas, dor óssea que também é comum resulta a erosão ou do envolvimento leucêmico do periósteo, adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia são comuns e decorrem da infiltração por células leucêmicas nos órgãos.⁸ A confirmação diagnóstica é feita com o exame da medula óssea, nesse exame, retira-se uma pequena quantidade de sangue, proveniente do material esponjoso de dentro do osso, para análise citológica, citogenética molecular e imunofenotípica e algumas vezes pode ser necessária a realização da biópsia da medula óssea, nesse caso, um pequeno pedaço do osso da bacia é enviado para análise por um patologista.⁹ O tratamento da LMA tem duas fases – indução e consolidação, que poderá incluir o transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH). O objetivo da indução é alcançar a remissão completa (RC), definida como menos de 5% de blastos na medula óssea normocelular, ausência de leucemia extra medular, contagem de neutrófilos acima de 1.000/mm³, e contagem de plaquetas acima de 100.000/mm³. A consolidação visa a eliminar as células leucêmicas residuais que persistem após a indução.³ Nas leucemias agudas, o processo de tratamento envolve quimioterapia, controle das complicações infecciosas e hemorrágicas e prevenção ou combate da doença no Sistema Nervoso Central, para alguns casos, é indicado o transplante de medula óssea, o tratamento é feito em etapas, a primeira tem a finalidade de obter a remissão completa, ou seja, um estado de aparente normalidade após a poliquimioterapia, e esse resultado é alcançado em torno de um mês após o início do tratamento, quando os exames mais evidenciam células anormais, entretanto as pesquisas comprovam que ainda restam no organismo muitas células leucêmicas, o que obriga a continuação do tratamento para não haver recaída e nas etapas seguintes, o tratamento varia de acordo com o tipo de célula afetada pela leucemia.⁹

2.1.1 Hemograma

O hemograma é o primeiro e o principal exame de sangue solicitado pelo médico para a confirmação quando há suspeita de leucemia. Quando se é positivo para a doença, normalmente ocorre uma alteração no hemograma, sendo na maioria das vezes uma elevação do número de leucócitos imaturos no sangue periférico.¹⁰ Para classificação e diagnóstico das leucemias agudas, normalmente é feita uma análise na morfologia das células neoplásicas e há vários exames e técnicas para o diagnóstico da LMA, e o primeiro é o hemograma no qual a partir da coleta do sangue periférico do paciente, é feita uma observação microscópica dessa amostra a fim de quantificar e qualificar as células presentes.¹¹ No exame hematológico, normalmente é preparada uma distensão sanguínea e através da microscopia pode observar: anemia normocrômica e normocítica e diminuição do número de plaquetas (plaquetopenia), geralmente abaixo de 100.000 /mm³. Comumente é desencadeada uma leucocitose, e um número considerável de células primitivas sem diferenciação. De acordo com a FAB (Grupo Franco-Americano-Britânico), é considerada leucemia quando há > de 30% de blastos no sangue ou na medula óssea.¹² Um detalhe importante e de destaque para diferenciação das células blásticas é a presença de Bastonetes de Auer – inclusões citoplasmáticas que tem como principal composição a mieloperoxidase e enzimas lisossomais e que normalmente aparecem em forma de agulha – essas inclusões são mais específicas para a LMC M3 (leucemia promielocítica aguda), mas também podem ser encontradas com frequência nas LMA M1, M2, M3, M4, e raramente na M5. Quando há um excesso desses bastonetes, as células podem ser chamadas de Fagot cells.¹³

2.1.2 Citoquímica

A citoquímica consiste na aplicação de corantes bioquímicos nas células sanguíneas e medula óssea, de forma que mostrem sua composição e morfologia, auxiliando no diagnóstico de Leucemias e na confirmação de sua origem, como também de diversas outras patologias. O diagnóstico requer a análise morfológica e citoquímica do sangue periférico e do aspirado de medula óssea de acordo com os critérios da classificação FAB, as principais colorações em uso são fosfatase alcalina; mieloperoxidase; sudanblack B; naftol AS-D; cloroacetatoesterase; esterases inespecíficas, como alfa-naftil acetato esterase; reação do ácido para-aminossalicílico (ácido periódico de Schiff [PAS]) e fosfatase ácida. A mieloperoxidase ou sudanblack B positiva confirma a natureza mielóide dos blastos e revela os bastonetes de Auer em aproximadamente 65% dos casos, há especificidade para as linhagens de granulócitos, eosinófilos e monócitos.¹⁴

2.1.3 Mielograma

O sangue e a medula óssea são um dos maiores órgãos do corpo humano. A medula óssea normal é mole e semiflúida durante a vida, e pode-se obter amostras para exames por meio de aspiração da medula, bem como através de técnicas de biópsia auxiliando nos diversos diagnósticos de doenças e neoplasias hematológicas. As células precursoras medulares estão distribuídas no interior da medula óssea, obedecendo a um arranjo mais ou menos definido ou preferencial, as células mais imaturas normalmente encontradas no sangue periférico são as células blásticas ou ainda os mieloblastos. O diagnóstico e a classificação das leucemias agudas baseiam-se, em grande parte, na análise morfológica das células neoplásicas, geralmente, o diagnóstico de LMA inicia-se a partir de uma suspeita clínica dando assim atenção na avaliação do hemograma e mielograma.¹⁴ O Mielograma é o exame que analisa e quantifica os componentes da medula óssea, é realizado geralmente através de uma punção feita no esterno, ossos do quadril e na tíbia,¹⁵ o exame inicia-se com anestesia do local da punção com agulha de fino calibre, atingindo a pele e o perióstio, em seguida realiza-se uma punção com agulha especial que pode ser no esterno, crista ilíaca posterior e anterior e em criança na tíbia anterior, com o auxílio de uma seringa procede-se à aspiração do sangue de medula óssea, compressão local após aspiração. Por meio do aspirado de medula óssea são feitas as análises citomorfológicas, distensões em lâminas, delgadas ou espessas, coradas pelo método pancromático May Grunwald-Giemsa (Romanowsky).¹⁶

2.1.4 Citogenética e genética molecular

A citogenética é um marcador importante para o prognóstico e diagnóstico da LMA, este exame observa os cromossomos das células leucêmicas para diagnosticar qualquer anormalidade e auxilia também na diferenciação das linhagens T ou B e o grau de resistência da doença, facilitando um melhor tratamento. As deformações genéticas ocorridas nas leucemias são divididas em duas: as alterações cromossômicas estruturais (translocações e inversões) e as alterações de expressão gênica, as translocações cromossômicas ocorrem quando há mudança de posição de um gene ou fragmento para uma diferente região cromossômica, resultando em genes clonados com funções modificadas e acontece também a translocação entre genes, no qual parte de dois cromossomos trocam lugar entre si, podendo ocorrer no mesmo cromossomo ou em cromossomos distintos, com consequente alteração do nível de expressão do gene translocado ou do gene clonado (quimérico). Outras modificações cromossômicas, como deleção (perda de um fragmento cromossômico) ou inversões (reorganização de um fragmento dentro do cromossomo), também estão envolvidas no aparecimento das leucemias.¹⁷ Segundo estudos, as modificações citogenéticas são identificadas em 60% a 80% dos casos de leucemia mielóide aguda, várias técnicas têm sido implementadas na avaliação das leucemias, incluindo a citogenética

convencional, a citogenética molecular (FISH; hibridização fluorescente in situ) essa técnica acontece na detecção de seqüências específicas de DNA ou RNA diretamente nos cromossomos de células isoladas. A análise é realizada por meio de corantes fluorescentes que irão gerar um sinal brilhante e colorido nos núcleos das células em metáfase e interfase observadas ao microscópio. A FISH é útil nas translocações e também na detecção de deleções e ampliações de genes específicos.¹⁸ Também são utilizados métodos de biologia molecular como Southern blotting, nessa técnica o DNA é extraído de células e tratado com enzimas que rompem as ligações químicas entre determinadas bases nitrogenadas da molécula de DNA, após isso os fragmentos da molécula de DNA são fracionados por eletroforese, entretanto, a separação dos fragmentos de DNA somente poderá ser revelada por meio das suas impressões extraídas do gel de agarose da eletroforese para uma membrana de nitrocelulose e reveladas por sondas radioativas, esse método requer um tempo maior para resolução de seus resultados que chega aproximadamente uma semana e é bastante utilizada também amplificação de DNA ou RNA por PCR (reação em cadeia da polimerase) a PCR em tempo real, O RT-PCR que é particularmente usado para análises de translocações cromossômicas, dentre outras.¹⁹ A finalidade da análise da citogenética e genética molecular engloba tanto o estabelecimento da clonalidade pela detecção da recombinação de genes que expressam imunoglobulinas, quanto pela identificação de uma recombinação molecular característica de um determinado tipo de LMA. Além de auxiliar na classificação das leucemias, é útil no monitoramento da doença e forma de tratamento. A citogenética e genética molecular se encontram bastante apreciada no contexto clínico, pois as anormalidades associadas as alterações de expressão gênica variam de acordo com o tipo de leucemia.²⁰

2.1.5 Imunohistoquímica

O uso sistemático da imunofenotipagem nas leucemias agudas resultou o reconhecimento de alguns subtipos, cuja identificação não era possível apenas pelos critérios morfológicos e citoquímicos. Inúmeros marcadores que definem as linhagens celulares mieloides e suas diferentes etapas de maturação podem ser hoje identificados por IHQ (imunohistoquímica) ou CMF (Citometria de Fluxo). O termo Imunohistoquímica é associado a metodologias que usam imuno-ensaios para co-localizar um epítipo de interesse em cortes de tecido. Também se englobam os métodos que recorrem a blocos de células ou de coágulos preparados a partir de materiais citológicos e hematológicos, esta ligação permite situar e identificar a presença de variadas substâncias nas células e tecidos por intermédio da cor que é associada aos complexos antígeno-anticorpo, entretanto formados.²¹ A imunohistoquímica tem as suas principais aplicações no estudo de neoplasias, doenças infecciosas e doenças degenerativas, podendo, no entanto, ser aplicada no estudo de muitas outras patologias e permite também o estabelecimento de prognósticos e a indicação terapêutica. Nas Leucemias Agudas, um painel que inclua CD34, TdT, MPO, CD68 (KP-1) e CD68R (PGM-1), glicoforina A, CD61, CD42b, CD20, PAX5, CD79a, CD3 e CD1a é muito útil para a diferenciação das leucemias linfoides e mieloides, assim como para uma tentativa de subtipagem destas últimas segundo a classificação do French-American-British Group (FAB).⁰⁴ Como qualquer outro tipo de tecnologia, a imunohistoquímica é baseada em determinados requisitos de modo a que possa ser realizada de uma forma válida, correta e eficaz: A primeira condição a respeitar é que o antígeno deve permanecer insolúvel, mas disponível no tecido, no decorrer da técnica, essa insolubilidade implica a sua permanência no local original, deve também apresentar as características que vão ser reconhecidas pelo anticorpo, daí que em alguns casos, seja necessário aplicar métodos de recuperação antigénica. A segunda condição é a marcação específica pelo anticorpo primário, isto é, o anticorpo deverá apenas ligar-se ao antígeno pretendido e não a outros elementos estranhos, o que se pretende obter é uma marcação específica do antígeno com ausência de marcação inespecífica de fundo. Já a terceira condição: é fundamental conhecer os atributos dos tipos de soros a aplicar: clonalidade, classe/subclasse da imunoglobulina, especificidade, reatividade e condições de manuseamento, revelam-se essenciais para a interpretação de resultados, bem como para a avaliação da qualidade da técnica. A quarta e última condição para uma escrupulosa realização destas técnicas é imprescindível o uso de uma marcação estável com uma intensidade suficiente, que não suscite qualquer tipo de dúvidas relativamente à presença ou ausência do antígeno no tecido.²²

2.1.6 Citometria de fluxo

A citometria de fluxo (CF) é uma poderosa ferramenta que possibilita realizar a separação, a contagem individual de células e detecção de biomarcadores proteicos, a partir de um feixe de laser incidente, é feita a medição da dispersão e da fluorescência do feixe de laser refletido pela amostra celular.²³ A dinâmica funcional de um citômetro é composta por cinco sistemas: fluido, óptico, eletrônico, de amplificação e computacional, desse modo, realiza com rapidez a identificação de inúmeras características biológicas contidas nas células como: os ácidos nucleicos, receptores de superfície, epítipos de proteínas, a síntese de proteínas, de citocinas, e concentração de íons ao mesmo tempo dentro de uma célula única. A vantagem desta tecnologia é a capacidade para a medição simultânea de vários parâmetros.²⁴

3. Considerações finais

De acordo com a literatura a citometria de fluxo é considerada uma das melhores formas diagnóstica por ser rápida e segura, este tipo de técnica assume um papel importante para definição exata das células blásticas de origem mielóide e

de seus variados subtipos que a LMA consiste. Sabendo que a LMA é uma neoplasia bastante heterogênea e que precisa de testes cada vez mais precisos para um rápido diagnóstico e consequentemente uma remissão total da doença e há uma crescente incidência desta patologia associado a elevadas taxas de recaídas e mortalidade, as causas da LMA ainda não são exatas, mas com a precisão dos testes que existem hoje, está tornando o tratamento cada vez mais específico e aumentado a chance de cura do paciente, por isso a importância de conhecer os testes que ajudam no diagnóstico das leucemias.

Referências

- ANDRADE, Flavio Alves; DA SILVA SANTOS, Paulo Sérgio; DE FREITAS, Ronaldo Rodrigues. **Manifestações bucais em paciente com leucemia mielóide aguda (LMA)**. Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, v. 53, n. 2, p. 85-87, 2018.
- AZEVEDO, Maria Regina Andrade. **Hematologia Básica: Fisiopatologia e Diagnóstico Laboratorial**. Thieme Revinter Publicações LTDA, 2019.
- BATISTA AF, Nascimento CAD, Cartaxo CMB, Lopes KAML, Bushatsky M. Rev psicologia em Revista, Belo Horizonte, v. 22, n. 2, p. 336-355, ago. 2016.
- BENDALL SC, NOLAN GP, ROEDERER M, CHATTOPADHYAY, P. K. A deep profiler's guide to cytometry. Trends in Immunology, v. 33, n. 7, p. 323-332, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22476049>>. Acesso em: 09 de maio de 2019.
- BRAGA KMS, PIMENTA VSC, RODRIGUES FA, SANTOS OS, ARAÚJO EG. Enciclopédia biosfera, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.13 n.23; p. 2016
- BRANDÃO ICF, BORGES RG. **Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas (LMA)**. Anais do 14 Simpósio de TCC e 7 Seminário de IC da Faculdade ICESP.294-297. 2018.
- CAMPOS, Simone Ferreira. **Análise estatística dos registros de aspirado de medula óssea no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina**. Brazilian Journal of Clinical Analyses, v. 50, n. 2 supl 2, p. 21, 2018.
- DANTAS GKS. *et al.* **Diagnóstico Diferencial Da Leucemia Linfóide Aguda Em Pacientes Infanto-Juvenis**. Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações, v. 13, n. 2, p. 3-18, 2015.
- DANTAS GS. *et al.* **Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações**, v. 13, n. 2, p.18, 2015.
- DE AZEVEDO, Elaine. **Alimentos Orgânicos: ampliando conceitos de saúde humana, ambiental e social**. Senac, 2018.
- DUARTE AV, Melo AMD, Lira EM, Uchôa LJD, Quidute RS, Lima RBN, Pereira YTG. Rev. Mult. Psic. V.12, N. 40. 2018
- FUTREAL, P. Andrew et al. A census of human cancer genes. **Nature reviews cancer**, v. 4, n. 3, p. 177, 2004.
- HEMOCLASS - Hematologia e Medicina Diagnóstica. Bastonete de Auer. 27/ago/2018. Disponível em: <<http://www.hemoclass.com.br/mostrar-blog/bastonete-de-auer/108>> Acesso em: 11/mai/2019.
- HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em hematologia de Hoffbrand**. Artmed Editora, 2018.
- HRUSAK O, MacDonald-Porwit A. Antigen expression. Patterns reflecting genotype of acute leucemias. Leukemia 16: 1233-1258, 2002.
- INCA - Instituto Nacional de Câncer, 2018. Disponível em <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/leucemia>> Acesso em: 11/mai/2019.
- MARTINS, S. L. R.; FALCÃO, R. P. **A importância da imunofenotipagem na leucemia mielóide aguda**. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 46, n. 1, p. 57-62, 2000.
- RAMOS, Daniela Alexandra Malaquias. **Imunohistoquímica na investigação médico-legal: contributo real ou ficção?**. 2015. Dissertação de Mestrado.
- SILVA, Emanuel Mauricio Bezerra. **Perfil clinico-epidemiológico dos pacientes adultos com leucemia aguda atendidos na emergência do Hospital Geral de Fortaleza-Ceará**. 2016.
- SILVA, Grazielle C. da et al. **Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas**. Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial. Rio de Janeiro, RJ. Vol. 42, n. 2 (2006), p. 77-84, 2006.
- TERAPÊUTICAS, Diretrizes. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia, 2014.
- VILLELA, Líbia Pinto; WISINTEINER, Sabrina Corazza. **Protocolo de leucemias agudas de adulto**. Revista Técnico-Científica do Grupo Hospitalar Conceição, v. 14, n. 1/2, p. 19-22, 2001.
- ZERBINI, Maria Cláudia Nogueira. **Exame imuno-histoquímico na biópsia de medula óssea: uma importante ferramenta complementar à morfologia**. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 47, n. 6, p. 635-642, 2011.