

# CONHECENDO AS LEUCEMIAS DA CLÍNICA A LEITURA DE LÂMINA: UMA REVISÃO LITERÁRIA



<https://doi.org/10.22533/at.ed.6191225020110>

*Data de aceite: 03/01/2025*

**Julia Oliveira do Nascimento**

Centro Universitário Doutor Leão Sampaio  
- UNILEÃO

**José Weverton Almeida-Bezerra**

Universidade Regional do Cariri - URCA

**Ana Ruth Sampaio Granjeiro**

Centro Universitário Doutor Leão Sampaio  
- UNILEÃO

**Gustavo Marinho Miranda**

Centro Universitário Doutor Leão Sampaio  
- UNILEÃO

**Murilo Felipe Felício**

Universidade Regional do Cariri - URCA

**Eveline Naiara Nuvens Oliveira**

Universidade Regional do Cariri - URCA

**Naiana Silva Guedes**

Hospital Regional do Cariri - HCR

**Janaína de Souza Bezerra**

Centro Universitário Doutor Leão Sampaio  
- UNILEÃO

**Francisca de Fátima Silva de Sousa**

Universidade Regional do Cariri - URCA

**Luciene Ferreira de Lima**

Universidade Regional do Cariri - URCA

**Rita Helanny Viana Eugenio**

Universidade Regional do Cariri - URCA

**José Walber Gonçalves Castro**

Centro Universitário Doutor Leão Sampaio  
- UNILEÃO

**RESUMO:** A leucemia é uma neoplasia maligna do sistema hematopoiético caracterizada pela proliferação clonal descontrolada de células-tronco pluripotentes. As leucemias são classificadas em agudas e crônicas, e subdivididas em linfoides e mieloides. A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é comum em adultos e caracterizada pela proliferação rápida de blastos mieloides. A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) afeta principalmente crianças e é marcada pela proliferação descontrolada de linfoblastos. A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia e é dividida em três fases: crônica, acelerada e crise blástica. Já a Leucemia Linfóide Crônica (LLC) é uma malignidade das células B maduras, com lenta progressão, mas que pode evoluir para linfomas agressivos. O diagnóstico laboratorial inclui hemograma, mielograma,

imunofenotipagem por citometria de fluxo, técnicas de FISH e PCR, além do Sequenciamento de Nova Geração (NGS). Os tratamentos variam conforme o tipo e a fase da leucemia, incluindo quimioterapia, terapia alvo e transplante de células-tronco. O diagnóstico precoce e o acompanhamento eficaz são fundamentais para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes. A leucemia é um grave problema de saúde pública mundial, com alta morbimortalidade. A identificação precoce e o tratamento adequado são determinantes para a sobrevida dos pacientes.

**PALAVRAS-CHAVES:** Leucemia, Diagnóstico laboratorial, Células-tronco, Tratamento, Hematopoiese

## UNDERSTANDING LEUKEMIAS IN THE CLINIC READING SLIDE: A LITERARY REVIEW

**ABSTRACT:** Leukemia is a malignant neoplasm of the hematopoietic system characterized by the uncontrolled clonal proliferation of pluripotent stem cells. Leukemias are classified as acute and chronic, and subdivided into lymphoid and myeloid. Acute Myeloid Leukemia (AML) is common in adults and characterized by the rapid proliferation of myeloid blasts. Acute Lymphoid Leukemia (ALL) mainly affects children and is marked by the uncontrolled proliferation of lymphoblasts. Chronic Myeloid Leukemia (CML) is characterized by the presence of the Philadelphia chromosome and is divided into three phases: chronic, accelerated, and blast crisis. Chronic Lymphoid Leukemia (CLL) is a malignancy of mature B cells, with slow progression, but which can evolve into aggressive lymphomas. Laboratory diagnosis includes complete blood count, bone marrow count, immunophenotyping by flow cytometry, FISH and PCR techniques, and Next Generation Sequencing (NGS). Treatments vary according to the type and stage of leukemia, including chemotherapy, targeted therapy, and stem cell transplantation. Early diagnosis and effective follow-up are essential to improve the prognosis and quality of life of patients. Leukemia is a serious public health problem worldwide, with high morbidity and mortality. Early identification and appropriate treatment are crucial for patient survival.

**KEYWORDS:** Leukemia, Laboratory diagnosis, Stem cells, Treatment, Hematopoiesis

## INTRODUÇÃO

A medula óssea é um tecido de extrema importância à manutenção da vida humana, cujas funções envolvem a regulação da produção das células sanguíneas, que engloba desde a formação, até o processo de desenvolvimento, diferenciação e maturação das células. Este processo parte das células-tronco, que inicialmente são indiferenciadas e, portanto, possuem a capacidade de gerar as linhagens linfóide e mieloide, das quais se originam vários tipos celulares (CRUZ; LANG, 2022).

As doenças onco-hematológicas, nesse sentido, são um grupo de neoplasias que, com suas especificidades, retiram o funcionamento da medula óssea do seu estado normal, o que compromete a produção e função das células ali produzidas. Dentre elas estão as leucemias (AZEVEDO, 2022).

O termo leucemia refere-se a um tipo de neoplasia proliferativa maligna do sistema hematopoiético, caracterizada sobretudo pela expansão clonal excessiva da células-tronco pluripotentes responsáveis pela diferenciação dos glóbulos brancos. A leucemia é classificada em quatro tipologias principais com base nas suas especificidades patológicas e clínicas. De acordo com sua origem celular, são classificadas em linfóides e mielóides e de acordo com o nível de maturação celular, em agudas e crônicas (ABREU, 2021; SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

Ainda que as medidas terapêuticas e de diagnóstico precoce sejam de grande valia, em muitos casos, o estado de imunodeficiência gerado pela doença ou pelo próprio tratamento expõe o paciente a uma maior suscetibilidade de contração de doenças infecciosas, tornando-a a principal causa de morte em países desenvolvidos e a segunda em países em desenvolvimento (SILVA-JUNIOR, 2019).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer, o INCA (2023), estima-se um número de 11.540 novos caso para cada ano do triênio de 2023 a 2025, o que corresponde a um risco aproximado de 5,33 a cada 100 mil habitantes, dos quais 6.250 são da população masculina e 5.290 da feminina. Trata-se, portanto, de um grave problema para a saúde pública mundial, com índices de incidência e morbimortalidade anuais de grande relevância.

A onco-hematologia, portanto, é uma área da ciência que se está se tornando cada vez mais democrática, de modo que há importante troca de conhecimentos entre os pesquisadores. A cada ano nascem novas perspectivas que visam favorecer o direcionamento de pesquisas em prol da melhoria do prognóstico dos pacientes. Assim, trata-se de um campo que mostra avanços excepcionais (DA SILVA, 2020).

O Blender é uma suíte de desenvolvimento de visualizações 3D, por meio da qual se pode criar desde imagens estáticas, até animações, funcionalidade que será explorada no presente projeto. O software em questão vem ganhando notoriedade pelos designers e exploradores da área por oferecer um conjunto completo de funcionalidades essenciais à modelação 3D, que vai desde a modelagem, renderização, animação, edição de áudio e vídeo, composição, texturização e simulações físicas (BLENDER, 2023).

Por meio dele, é possível simular elementos tridimensionais que, se vistas em um plano bidimensional, como imagens comuns, sua compreensão seria muito mais complexa. Esse é o caso das células sanguíneas, que podem ser vistas tanto em imagens quanto em lâmina, por meio do microscópio. Para um estudante, a avaliação do perfil da lâmina do paciente de forma tridimensional facilitaria a visualização das características celulares (PEREIRA, 2017). Diante disso o presente estudo tem como objetivo: Avaliar as características clínicas das leucemias, abordando desde sua gênese até sua manifestação clínica

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura de natureza descritiva, com o intuito de discutir acerca do tema escolhido, englobando seus mais diversos aspectos e envolvendo informações amplas acerca do mesmo, além de sintetizar resultados obtido em estudos já disponíveis na literatura sobre o tema (MENDES et al., 2019). O seu desenvolvimento será a partir das seguintes fases: identificação dos critérios de inclusão e exclusão, categorização dos estudos, avaliação dos estudos incluídos, interpretação dos resultados e apresentação da revisão. A busca dos artigos, portanto, será realizada em bases de dados *online* e repositórios institucionais.

Para localização dos artigos nas bases citadas, foram utilizados os seguintes descritores nas ferramentas de pesquisa: “*leukemia*”, “*chronic*”, “*acute*”, “*laboratorial diagnosis*”. Para que a fase de seleção dos registros fosse desenvolvida, foram definidos critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão são: trabalhos científicos, escritos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados entre os anos de 2013 e 2023 nas bases de dados selecionadas, com texto completo disponível gratuitamente. Os critérios de exclusão, por sua vez, são: estudos fora da temática proposta dentro do recorte, sem texto completos disponíveis gratuitamente e duplicados.

Deste modo, para a constituição dos resultados e discussão da revisão integrativa, a extração dos dados seguiu-se mediante a leitura criteriosa na íntegra pelos artigos selecionados que respondessem à questão norteadora e a problemática evidenciada na pesquisa.

## REVISÃO DE LITERATURA

### LEUCEMIAS

A hematopoiese é processo por meio do qual as células sanguíneas são formadas e se dá através de fatores como a proliferação, diferenciação e autorrenovação das células-tronco hematopoéticas (CTH) na medula óssea (MO) (GIUSANDE et al., 2022).

As CTH são abrigadas pelos microambientes da MO, que recebem sinais determinantes sobre o seu funcionamento, tanto na normalidade quanto na patologia. Atualmente, tem-se conhecimento de dois nichos que regulam predominantemente e diferencialmente as CTH por meio do controle dos níveis de hipóxia e de seus compartimentos não hematopoéticos: o endosteal e o não endosteal (BATTULA, 2018; LE; ANDREEFF).

O microambiente da MO é uma teia complexa de diferentes tipos celulares e acelulares que amparam a hematopoiese normal. As CTH formam células progenitoras multipotentes que irão originar precursores da linhagem mieloide, produtora posterior de eritrócitos, plaquetas, monócitos, neutrófilos, eosinófilos e basófilos e precursores da linhagem linfóide, responsável pela produção e renovação de linfócitos B e T e células NK (CARIELO; RANGEL, 2022; DUARTE et al., 2018).

Para que todo o processo de multiplicação e diferenciação dessas células ocorra de forma correta, é indispensável a atividade de reguladores para o seu crescimento, como é o caso da eritropoetina, responsável pela produção de eritrócitos; trombopoetina, pela síntese de plaquetas; G-CSF, fatores estimuladores de colônia de granulócitos-neutrófilos; GM-CSF fatores estimuladores de colônias de granulócitos-neutrófilos e eosinófilos e de macrófagos-monócitos; M-CSF, fatores estimuladores de colônias de macrófagos-monócitos e o SCF, fator das células-tronco hematopoiéticas, além das interleucinas (BRANDÃO NETO, 2010; CARIELO; RANGEL, 2022).

As alterações nesse ambiente geram desordens sanguíneas. Sendo esse processo disfuncional, a hematopoiese fica comprometida e, sob vários graus distintos, as células normais passam a perder espaço para as atividades de progressão leucêmica (GIUSANDE et al., 2022).

Com o desenvolver de determinados eventos de multiplicação ou diferenciação, as CTH têm o poder de gerar diversas mutações, tanto genéticas quanto epigenéticas, responsáveis pela sobrecarga do sistema hematopoiético e comprometem intensamente a linhagem maturativa, dando origem às leucemias, processo chamado de leucemogênese (YAMASHITA, 2020).

Em suma, as células sanguíneas passam por um processo constante de destruição e reabastecimento, por meio das células-tronco que se diferenciam em linhagens de células maduras. Alterações genéticas nessas células podem aumentar o processo de autorrenovação ou prejudicar a diferenciação das mesmas. Assim, o que resulta da interrupção desse percurso controlado rigidamente são as malignidades hematológicas, como as leucemias (SJÖVALL; STAFFAS, 2017).

Nas leucemias agudas, a maior característica é a inespecificidade, ainda que a sintomatologia mais comum seja febre, letargia e sangramento, a hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e sintomas musculoesqueléticos também podem ser pistas para o diagnóstico. Os adultos também podem ter anemia intensas, falta de ar ou sintomas correlatos à trombocitopenia, como hematomas e sangramentos. Nas crônicas, quase exclusivas em adultos, muitos são assintomáticos no ato do diagnóstico, ainda podendo surgir hepatoesplenomegalia e linfadenopatia (CHENNAMADHAVUN et al., 2023).

## **LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) tem início nas células precursoras mieloides, que sofrem mutações. Assim, os blastos escapam do processo de controle e continuam a reproduzirem-se e a acumularem-se. Por esse motivo, o termo “aguda” é exatamente referente à velocidade com que a neoplasia progride (CALQUEIJA; MELO, 2019).

É fundamentalmente caracterizada pela contagem de mais de 20% de blastos mieloides, sendo a mais comum em adultos dentre as agudas. Trata-se de um câncer de grande agressividade, de prognóstico variável a depender dos subtipos moleculares. Seu manejo é complexo devido as suas várias subdivisões, que exigem não só terapias diferentes, mas também experiência da equipe em fornecer os cuidados ideais ao caso (CHENNAMADHAVUN et al., 2023).

As células da LMA produzem fatores angiogênicos, que possivelmente contribuem para a reorganização dos nichos da medula. Foi descoberto que a sua progressão gera uma remodelação nas regiões central e endosteal da MO. As células endosteais leucêmicas produzem citocinas pró-inflamatórias e antiangiogênicas e gradualmente degradam o endotélio e as células normais. A consequência é o bloqueio da hematopoiese normal, levando a fatores graves que aumentam a mortalidade, como é o caso da pancitopenia (BATSIVARI; GREY; BONNET, 2021; KANTARJIAN, 2021).

Os clones leucêmicos possivelmente se desenvolvem por meio de células hematopoiéticas pré-leucêmicas mutadas em genes como DNMT3A, TET2 ou ASXL1, que geram inúmeras mutações secundárias, de modo que umas bloqueiam a diferenciação e outras alimentam a proliferação descontrolada. Assim, a LMA nasce de células-tronco leucêmicas imunofenotipicamente diversas que copiam o fenótipo da estrutura hierárquica da hematopoiese normal (VERGUEZ et al., 2022).

A LMA ainda apresenta classificação proposta por um grupo de hematologistas franceses, americanos e britânicos, a FAB. Existem, na atualidade, oito subtipos, de M0 a M7, divididos por meio de critérios morfológicos e citoquímicos. M0, também conhecida como Leucemia Mieloide de Blastos com Grande Indiferenciação, cujas principais características morfológicas são a presença de blastos indiferenciados, com citologia e imuno-histoquímica inespecíficas (SANCHEZ, 2020).

A M1, Leucemia Mieloblástica Sem Maturação mostra 90% das células nucleadas e com maturação abaixo de 10%. Anemia, trombocitopenia, leucocitose, de blastos principalmente hipogranulares ou agranulares, raros bastonetes de Auer, nucléolos bem delimitados, geralmente de citoplasma abundante (BRAGA, 2019).

A M2, Leucemia Mieloide com Maturação tem blastos grandes, com relação núcleo/citoplasma variável, presença de granulações azurófilas e bastonetes de Auer. As células não eritroides tem maturação >10%, mais de 30% de blastos indiferenciados e diferenciação até promielócitos inferior a 20%, com citoplasmas azurófilos e bastonetes de Auer. Sua imunofenotipagem é por meio da expressão das partículas antigênicas (BRAGA, 2019; SANCHEZ, 2020).

A M3, a Leucemia Promielocítica, é considerada uma das mais graves, de progressão rápida e de difícil identificação, devido aos óbitos precoces. A maioria celular é de promielócitos displásicos hipergranulados, assim como bastonetes de Auer e núcleos bilobulados ou reniformes. Anemia e trombocitopenia ocorrem em quase todos os pacientes (CARIÉLO; RANGEL, 2022).

A Leucemia Mielomonocítica ou M4 tem mais de 20% de mieloblastos, monoblastos e promonócitos em predominância. Entre 20% e 79% das células da MO são monocíticas, o que se reflete até no sangue periférico, uma vez que existem nele numerosas células desse tipo. No sangue não são vistos monoblastos, mas na medula eles são volumosos em citoplasma, cromatina delicada e nucléolos destacados, basofilia moderada a intensa, podendo ter pseudópodes, grânulos, vacúolos e bastonetes de Auer (BRAGA, 2019; JAFFE, 2017).

Na Leucemia Mielocítica Diferenciada, M5a, a morfologia é predominantemente monoblástica, atingindo mais de 80%, de modo que o número de monócitos no sangue periférico é maior que na medula. Os monoblastos são grandes, de citoplasma volumoso e basofílico. Pode ocorrer o sarcoma granulocítico/mieloide, infiltração gengival e do sistema nervoso central. A sua diferença para a M5b, Leucemia Mielocítica Indiferenciada, é que essa possui o predomínio de promonócitos (SANCHEZ, 2020).

Na Eritroleucemia, a M6, há uma proliferação de células indiferenciadas e semelhantes a proeritroblastos, de modo que mais 80% são células eritroides e mais de 30% de proeritroblastos. Enquanto a M7, Leucemia Megacarioblástica tem critério diagnóstico baseado em mais de 20% no sangue periférico, de modo que mais de 50% são megacariócitos na MO (LEARN HAEM, 2020; LIU, 2022; SANCHEZ, 2020).

O tratamento da LMA geralmente é dividido em 2 fases. Inicialmente são usados fármacos como citarabina e uma antraciclina, visando a remissão hematológica completa, cuja consequência é a redução da massa tumoral a níveis não detectáveis em microscópio. É seguida pela fase de consolidação, feita com de quimioterapia em altas doses ou transplante halogênico de CTH, visando a erradicação total do clone leucêmico. A remissão completa é firmada quando há um estado morfológico não leucêmico inferior a 5% de blastos na medula, >1.000 neutrófilos, >100.000 plaquetas e ausência de doença extramedular (SAINT PIERRE, 2019).

## LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

A LLA é uma doença rara e geneticamente heterogênea, devido a descobertas constantes de novos subtipos genéticos. Ainda que maior parte dos acometidos sejam do público infantil, a incidência tem padrão bimodal. Seu primeiro pico ocorre em crianças > 5 anos e um segundo pico ocorrendo na faixa dos 50 anos. De qualquer forma, sua recidiva, em muitos casos, é inalcançável (DEANGELO; JABBOUR; ADVANI, 2020).

Ainda assim, é classificada como predominantemente infantil, por corresponder 33% de todas as neoplasias da população entre 0 e 14 anos e 26% na faixa etária de 0 a 19 anos, sendo, portanto, o subtipo mais frequente na primeira infância, cujo público é menor de 5 anos e seu pico se encontra entre 2 e 3 anos de idade (MOREIRA et al., 2019).

Para compreender sua leucemogênese é importante considerar que ela decorre de uma proliferação descontrolada de células neoplásicas que se origina do acúmulo de linfócitos imaturos na medula óssea e outros tecidos de natureza linfóide, substituindo progressivamente as células normais por células leucêmicas, destruindo sua capacidade de diferenciação (MOREIRA, 2021).

Sua etiologia é idiopática e pode estar relacionada a fatores genéticos, imunológicos, virais, radiação e drogas. Os sinais e sintomas mais comuns são a astenia, mal-estar, redução da tolerância a exercícios, palidez tanto cutânea quanto de mucosa, febre, infecções oportunistas e ostealgia, no público infantil. Esses sintomas são decorrentes da infiltração tecidual dos linfoblastos, incluindo até o sistema nervoso central (ABREU; SOUZA; GOMES, 2021).

Devido à trombocitopenia, são sangramentos em mucosas e hematomas, bem como púrpuras, sangramentos gengivais e hemorragia menstrual, além de outras hemorragias que ocorrem espontaneamente, inclusive por meio de hematomas intracranianos e intra-abdominais. As infecções citadas ocorrem devido a granulocitopenia ou neutropenia, cujas manifestações podem ser graves e/ou recorrentes. Do mesmo modo, as infiltrações leucêmicas também causam esplenomegalia, hepatomegalia e linfonomegalia e infiltração meníngea (MOREIRA et al., 2019).

A LLA é dividida pela FAB em três tipos, estabelecidos com base em critérios morfológicos. Na L1, as células são pequenas e aspecto celular homogêneo, com cromatina fina ou aglomerada, além de núcleo regular com indentação, nucléolos pouco visíveis, pouco volume citoplasmático e basofilia sutil (HILARIO; DE MORAES HILARIO, 2021).

A L2 tem células grandes e características celulares heterogêneas, cromatina fina, núcleo irregular com fenda, múltiplos e proeminentes nucléolos, citoplasma moderado e sutilmente basófilo. A L3 tem células grandes e homogêneas, cromatina fina, núcleo regular, múltiplos e proeminentes nucléolos, citoplasma abundante e basofilia abundante e vacúolos evidentes (ROCHA NETO, 2022).

Considerando tamanha variabilidade, o tratamento da LLA é totalmente dependente do quadro clínico e faixa etária, para que finalmente se possa escolher o melhor caminho terapêutico para o paciente em específico. O diagnóstico precoce é essencial nesse processo, uma vez que amplia a possibilidade de cura e pode reduzir os efeitos colaterais do tratamento (MOREIRA et al., 2019).

## LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

A LMC é um tipo de neoplasia de relevante incidência em relação as demais, uma vez que representa entre 30% a 60% de todas as leucemias adultas. Sua leucemogênese é marcada pela presença do cromossomo Philadelphia, resultante de uma translocação recíproca balanceada entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22 [t(9; 22) (q34; q11)] (REINATO; MARTINI, 2021; SAMPAIO, 2021).



Quando o gene da Leucemia Murina Abelson (ABL) situado no cromossomo 9 se une ao gene *Breakpoint Cluster Region* (BCR) presente no cromossomo 22, origina-se o gene de fusão BCR-ABL<sub>1</sub>, que codifica a oncoproteína BCR-ABL. A partir disso, ocorre uma ativação de vias intracelulares, gerando uma proliferação descontrolada da linhagem mieloide (BHUYAN, 2022).

É importante mencionar que essa mesma alteração também atua como uma espécie de marcador utilizado unicamente para diagnóstico e acompanhamento da resposta terapêutica, o que permite não só o desenvolvimento terapêutico, mas também que ele seja especificamente direcionado ao controle da doença (REINATO; MARTINI, 2021).

O percurso clínico da doença se manifesta basicamente por meio de três fases, respectivamente: fase crônica (FC), com blastos em até 10%; fase acelerada (FA), com blastos entre 10 e 19% e crise blástica (CB), com mais de 20% de blastos. Esta última anda envolve o processo de transformação, cujas células apresentam aspectos característicos de uma leucemia aguda (ALMEIDA, 2022).

Na fase crônica, a proliferação ocorre de modo relativamente regulado, uma vez que as células leucêmicas conseguem amadurecer normalmente, além de responderem corretamente aos seus fatores de regulação. Seu quadro clínico é marcado pela esplenomegalia volumosa, hepatomegalia e, no sangue, predominância de células granulocíticas imaturas (HOUSHMAND, 2019).

A fase acelerada, por sua vez, é marcada pelo aumento no número de blastos tanto na MO quanto no sangue periférico, havendo leucocitose, basofilia e anemia. A expectativa de sobrevivência de pacientes nessa fase reduz drasticamente, indo de um a dois anos. Já a crise blástica é caracterizada pela instabilidade genética, uma vez que se acredita ser possível adição de outras mutações geradas pela atividade da proteína P210<sup>BCRABL1</sup>. Nela, os pacientes vão a óbito em um período de três a seis meses (HOUSHMAND, 2019).

## LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA

A LLC consiste na malignidade das células B maduras, geralmente sendo associada a células que expressam os marcadores CD19, dimCD20 e CD23. No entanto, ocorre também em células que expressam erroneamente marcadores típicos de linfócitos T, como CD5, CD7, CD8 e CD154. É caracterizada pelo acúmulo de pequenos linfócitos de aparência madura desde a MO até o sangue e os tecidos linfóides. Essa capacidade de prover células B clonais provavelmente é adquirida ainda na fase de CTH, o que pode indicar leucemogênese primária dessa neoplasia pode envolver as CTH autorrenováveis multipotentes (HALLEK; AL-SAWAF, 2021).

Basicamente, a mutação gênica suprime de genes de micro-RNA que ampliam a resistência celular à apoptose. Para que as células com características leucêmicas possam sobreviver, é necessário que o microambiente da MO conte com linfócitos T, macrófagos e células dendríticas, emissoras de quimiocinas, citocinas e fatores angiogênicos. Todos esses fatores convergem para a progressão neoplásica (ANDRADE; FERREIRA, 2020).

Geralmente, sua gênese parte da perda ou adição de componentes cromossômicos, como é o caso das deleções 13q4, sendo a anomalia mais frequente; 11q22, que interfere na reparação do DNA e 17p13, relacionado ao gene supressor tumoral p53 e trissomia 12, acompanhada por eventos mutagênicos adicionais que vão intensificando a doença (HALLEK; AL-SAWAF, 2021).

Seu desenvolvimento decorre de linfocitose monoclonal de células B. O chamado estado pré-maligno é definido pela presença de mais de  $5 \times 10^9/L$  células B clonais, na ausência de linfadenopatia, organomegalia ou citopenias. Por outro lado, a LLC pode passar por um processo de transformação histológica, virando um agressivo linfoma de células B, geralmente um linfoma difuso de células B, um tipo de linfoma não Hodgkin ou linfoma de Hodgkin. Tal transição é chamado de transformação de Richter, de prognóstico muito ruim (PÉREZ-CARRETERO, 2021).

Há evidências de que genes danosos ao DNA como é o caso dos ATM, TP53, RB1 e BIRC3, responsáveis pelo controle do ciclo celular; NOTCH1, NOTCH2 e FBXW7, pela sinalização *Notch*; NRAS, KRAS e BRAF, envolvidos na sinalização de citocinas; MYD88, DDX3X, MAPK, responsáveis pela sinalização inflamatória e o gene SF3B1, envolvido na maquinaria do *spliceossomo*, foram mutados em pacientes com LLC. A influência individual de cada um deles ainda está em estudo (PARIKH, 2018).

Em primeiro momento, acreditava-se que a LLC era uma doença indolente, de curso que se prolongava por 10 ou 20 anos, cujos óbitos não estariam associados diretamente a neoplasia. No entanto, esse quadro ocorre em menos de 30% dos casos, uma vez que a maior parte deles, o paciente vai a óbito em 2 ou 3 anos após o diagnóstico. Outros convivem por até 10 anos com um curso relativamente benigno, mas que logo adentram na fase terminal. Nesses processos, a morbidade da doença atinge níveis elevados, tanto pela neoplasia em si quanto pelas complicações decorrentes (PAIVA, 2018).

A predisposição genética para LLC também é sugerida por estudos feitos com núcleos familiares, de modo que há uma maior prevalência da doença entre parentes de pacientes com LLC. Estudos ainda relatam que as mutações citadas da LLC podem ser geradas por 3 processos principais, sendo dois tipos de assinaturas de citidina desaminase induzidas por ativação e uma assinatura de envelhecimento (STRATI; JAIN; O'BRIEN, 2018).

A maioria massiva dos pacientes com LLC apresenta doença assintomática em estágio inicial no momento do diagnóstico. Por este motivo, a terapia só pode ser iniciada quando o paciente atende pelo menos um dos critérios do *International Workshop on CLL* (IWLL), sendo: falência progressiva medular, hemoglobina  $< 10 \text{ gm/dL}$  ou contagem de plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$ ; esplenomegalia ou linfadenopatia maciças, progressivas ou sintomáticas (MUKKAMALLA et al., 2023).

Também são levados em consideração fatores como linfocitose progressiva com um aumento de  $\geq 50\%$  em 2 meses ou com duplicação de linfócitos em  $< 6$  meses; complicações autoimunes; envolvimento extranodal sintomático e sintomas como perda de peso não intencional de  $\geq 10\%$  em 6 meses, fadiga, febre  $\geq 38^\circ\text{C}$  por 2 ou mais semanas sem evidência infecciosa e sudorese noturna por  $\geq 1$  mês sem evidência de infecciosa (HALLEK et al., 2018; OLIVEIRA, 2021).

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial das leucemias parte da análise do hemograma, cuja importância não pode deixar de ser elencada, uma vez que por pertencer à rotina laboratorial e por ser obtida por meio de coleta de amostra não invasiva, possibilite o direcionamento médico para o diagnóstico de diversas patologias (BEZERRA et al., 2022).

Ainda assim, são utilizadas técnicas complementares, tanto para a confirmação quanto para a classificação definitiva e obtenção do prognóstico do quadro leucêmico. Isso porque somente a análise do hemograma não é suficiente para firmar um diagnóstico. O mielograma é um dos principais exames complementares de diagnóstico definitivo. Porém, seu procedimento envolve punção lombar ou esternal para obtenção de células diretamente da medula, o que é um procedimento altamente invasivo (LOPES; MARQUES, 2020).

A imunofenotipagem por citometria de fluxo, atualmente, é a melhor opção diagnóstica do ramo hematopatológico, caracterizada por anticorpos monoclonais marcados, que reconhecem epítomos específicos de antígenos celulares. A fluorescência apresentada no exame se mostra após um estímulo de laser para que os anticorpos monoclonais conjugados com fluorocromos possam absorver a luz, que podem ser observados através de microscopia de imunofluorescência ou através da citometria de fluxo. O sistema dessa metodologia permite a identificação celular com base no tamanho e granulidade interna (FLEURY, 2023a).

Há situações em que não é possível a obtenção de resultados satisfatórios, ou porque as fases mitóticas não representam as células tumorais, mascarando-as, ou por estarem em número insuficiente para identificação (FLEURY, 2023b).

Nesses casos, a metodologia mais aplicada é a técnica de FISH (*Fluorescent in situ hybridization*) e suas variantes que possibilitam a localização precisa de genes nos cromossomos, utilizando sondas que marcam a região em análise do cromossomo com fluorocromos. Em caso de complementariedade, há formação de uma zona híbrida que emite fluorescência. Além do uso diagnóstico, permite o acompanhamento terapêutico e da remissão à doença residual mínima (DE FRANÇA, 2020).

Os testes de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) e suas variantes, como é o caso da PCR em tempo real e PCR digital, são mais utilizados especificamente na necessidade de detecção dos genes BCR-ABL. Por meio dessa técnica, o DNA é amplificado e, de modo qualitativo é possível identificar sua presença e avaliar seu nível de expressão, quando feito quantitativamente, sendo ideal para o monitoramento da doença residual mínima (GOMES; COELHO, 2023).

Recentemente, passou a ser aplicada uma nova metodologia. O Sequenciamento de Nova Geração ou simplesmente NGS permite o sequenciamento gênico em larga escala, possibilitando a análise simultânea de mutações de milhares de genes associados as leucemias, incluindo o sequenciamento de todo o painel somático, exoma, transcriptoma e genoma completo (BEZERRA, 2022; GIUSTI, 2019).

## CONCLUSÃO

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer, o INCA (2023), a leucemia ocupa o décimo lugar dentre os tipos de câncer mais frequentes em todo o mundo, estando entre os mais frequentes ao analisar as cinco regiões do Brasil. Nesse cenário regional, o Sudeste, com 4.610/100 mil habitantes, bem como o Nordeste, com taxa de 3.300/100 mil habitantes, são os locais com maiores estimativas nacionais, seguidos pelas regiões Sul (2.190/100 mil), Norte (790/100 mil) e Centro-Oeste (650/100 mil). No que diz respeito aos estados, o Ceará ocupa o primeiro lugar em relação a maior incidência da doença, com 8,39 casos para 100 mil habitantes.

Somente no ano de 2020, 6.738 pessoas morreram em decorrência de algum tipo de leucemia. Desses óbitos, uma relevante porção poderia ser evitada. Isso porque o diagnóstico precoce, bem como um acompanhamento eficaz são determinantes na melhoria da qualidade de vida do paciente e consequentemente, na ampliação da sua expectativa de vida.

## REFERÊNCIAS

ABREU, G. A.; SOUZA, S. C.; GOMES, E. V. Leucemia Linfóide e Mieloide: Uma breve revisão narrativa. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 8, p. 80666-80681, 2021.

ABREU, G. M. et al. Leucemia Linfóide e Mieloide: Uma breve revisão narrativa. **Brazilian Journal of Development**, v.7, n.8, p. 80666-8068, 2021.

ALMEIDA, L. **Relato de caso de uma paciente com Leucemia Mielóide Crônica**. Newslab. 2022. Disponível em: <https://newslab.com.br/relato-de-caso-de-uma-paciente-com-leucemia-mieloide-cronica/6> Acesso em: 13 Mar. 2023.

AZEVEDO, J. S. J. et al. Manifestações Bucais Das Doenças Onco-Hematológicas: Uma Revisão Narrativa Da Literatura. **Revista da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia**, v. 52, n. 2, p. 36-45, 2022.

BATSIVARI, A.; GREY, W.; BONNET, D. Understanding of the crosstalk between normal residual hematopoietic stem cells and the leukemic niche in acute myeloid leukemia. **Experimental Hematology**, v. 95, p. 23-30, 2021. Disponível em: [https://www.exphem.org/article/S0301-472X\(21\)00026-6/fulltext](https://www.exphem.org/article/S0301-472X(21)00026-6/fulltext) Acesso em: 11 Mar. 2023.

BEZERRA, J. M. M. et al. Diagnóstico molecular das leucemias. **Revista Arquivos Científicos (IMMES)**, v. 5, n. 1, p. 20-34, 2022.

BHUYAN, B. et al. **Chronic Myeloid Leukemia: Biology, Diagnosis, and Management**. IntechOpen. 2022. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/84616> Acesso em: 13 Mar. 2023.

BLENDER. **Introdução**. 2023. Disponível em: [https://docs.blender.org/manual/pt/dev/getting\\_started/about/introduction.html](https://docs.blender.org/manual/pt/dev/getting_started/about/introduction.html) Acesso em: 30 Abr. 2023.

- BRAGA, G. A. A. **Leucemia Mielóide Aguda: Revisão de Literatura**. 2019. Disponível em: [https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie\\_branca/leucemias\\_linfomas\\_mieloma/leucemias/21-Leucemia-mieloide-aguda.pdf](https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/21-Leucemia-mieloide-aguda.pdf) Acesso em: 03 Abr. 2023.
- BRANDÃO NETO, R. A. **Uso de Fatores Hematopoiéticos de Crescimento**. MedicinaNet. 08 Nov. 2010. Disponível em: [https://www.medicinanet.com.br/conteudos/casos/3778/uso\\_de\\_fatores\\_hematopoieticos\\_de\\_crescimento.htm](https://www.medicinanet.com.br/conteudos/casos/3778/uso_de_fatores_hematopoieticos_de_crescimento.htm) Acesso em: 11 Mar. 2023.
- BRASIL. **Cura e controle da leucemia dependem de diagnóstico e intervenção precoces**. Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/fevereiro/cura-e-controle-da-leucemia-dependem-de-diagnostico-e-intervencao-precoces> Acesso em: 03 Abr. 2023.
- CALQUEIJA, I. S.; MELO, F. L. F. M.; Leucemia mielóide aguda e o transplante de células-tronco hematopoiéticas como opção terapêutica. **Revista Rios**, v. 13, n. 21, p. 255-266, 2019.
- CARIELO, M. R.; RANGEL, R. L. **Diagnóstico laboratorial da Leucemia Mielóide Aguda M3: Uma revisão de literatura**. 2022. Monografia (Bacharelado em Biomedicina) – Universidade Potiguar, Natal, 2022.
- CHENNAMADHAVUN, A. et al. **Leukemia**. StatPearls [Internet]. 23 Nov. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7658795/> Acesso em: 10 Mar. 2023.
- CRUZ, H. A.; LANG, D. K. **Exames laboratoriais e aspectos celulares no diagnóstico de Leucemia Mielóide Aguda: Uma revisão da literatura**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) – Unisociesc, Blumenau, 2022.
- DA SILVA, H. R. et al. Onco-hematologia: perspectivas e avanços. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. e269985684-e269985684, 2020.
- DEANGELO, D. J.; JABBOUR, E.; ADVANI, A. Recent advances in managing acute lymphoblastic leukemia. **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, v. 40, p. 330-342, 2020.
- DUARTE, D. et al. Inhibition of endosteal vascular niche remodeling rescues hematopoietic stem cell loss in AML. **Cell stem cell**, v. 22, n. 1, p. 64-77. e6, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5766835/> Acesso em: 11 Mar. 2023.
- FERREIRA, G. R.; ANDRADE, T. A. Leucemia Linfocítica Crônica-B (LLC-B): Uma Revisão da Abordagem Terapêutica Monoclonal. **NBC-Periódico Científico do Núcleo de Biociências**, v. 10, n. 19, 2020.
- FLEURY. **A citogenética clássica e molecular em Hematologia**. 2023b. Disponível em: <https://www.fleury.com.br/medico/manuais-diagnosticos/hematologia-manual/citogenetica-classica-molecular> Acesso em: 19 Mar. 2023.
- FLEURY. **Imunofenotipagem das neoplasias hematológicas**. 2023a. Disponível em: <https://www.fleury.com.br/medico/manuais-diagnosticos/hematologia-manual/imunofenotipagem-neoplasias> Acesso em: 19 Mar. 2023.
- FRANÇA, M. E. et al. Testes citogenéticos no diagnóstico de leucemia linfóide aguda. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 2278-2286, 2020.
- GUISANDE, M. T. C. R., et al. Transformação leucêmica do microambiente das células-tronco hematopoiéticas. **Revista De Medicina**, v. 101, n. 6, e. 174413, 2022.

- GIUSTI, G. N. N. et al. **Sequenciamento de alto desempenho para quantificação da doença residual mínima em leucemia linfóide aguda**. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Molecular) - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Instituto de Biologia Campinas, Campinas. 2019.
- GOMES, A. O.; COELHO, R. T. A Importância do PCR em tempo real (qPCR) no monitoramento de doença residual mínima em leucemia mieloide crônica. **Revista Mato-grossense de Saúde**, v. 1, n. 1, p. 5-15, 2023.
- HALLEK, M. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 131, n. 25, p. 2745-2760, 2018.
- HALLEK, M.; AL-SAWAF, O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. **American journal of hematology**, v. 96, n. 12, p. 1679-1705, 2021.
- HAMERSCHLAK, N. Leukemia: genetics and prognostic factors. **Jornal de pediatria**, v. 84, p. S52-S57, 2008.
- HILARIO, W. F.; DE MORAES HILARIO, L. S. Principais alterações hematológicas da Leucemia Linfocítica Aguda (LLA). **Perspectivas Experimentais e Clínicas, Inovações Biomédicas e Educação em Saúde (PECIBES)**, v. 7, n. 1, p. 13-17, 2021.
- HOUSHMAND, M. et al. Chronic myeloid leukemia stem cells. **Leukemia**, v. 33, n. 7, p. 1543-1556, 2019.
- INCA. **Estimativa 2023 de Incidência de Câncer no Brasil**. Ministério da Saúde. 2023. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf> Acesso em: 03 Abr. 2023.
- JAFFE, E. S. Acute Myelomonocytic Leukemia. **Hematopathology**, c. 46, e. 11, p. 817-845, 2017.
- KANTARJIAN, H. et al. Acute myeloid leukemia: current progress and future directions. **Blood cancer journal**, v. 11, n. 2, p. 41, 2021.
- LE, P. M.; ANDREEFF, M.; BATTULA, V. L. Osteogenic niche in the regulation of normal hematopoiesis and leukemogenesis. **Haematologica**, v. 103, n. 12, p. 1945, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6269284/> Acesso em: 11 Nov. 2023.
- LEARN HAEM. **AML M7 - Acute Megakaryoblastic Leukaemia**. 2020. Disponível em: <https://www.learnhaem.com/courses/frcpath-morph/lessons/acute-myeloid-leukaemia/topic/aml-m7/> Acesso em: 11 Nov. 2023.
- LIU, H. **Bone marrow neoplastic**. PathologyOutlines.com. 2022. Disponível em: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/leukemiam6.html> Acesso em: 11 Nov. 2023.
- LOPES, A. J. R.; MARQUES, A. **Exames laboratoriais para diagnóstico e acompanhamento terapêutico em pacientes com leucemia mieloide aguda**. 2020. Disponível em: <http://repositorio.unis.edu.br/bitstream/prefix/1440/1/Antonia.pdf> Acesso em: 13 Mar. 2023.
- MOREIRA, A. R. et al. **Leucemia linfóide aguda: uma revisão de aspectos gerais, métodos diagnósticos e tratamento no Brasil**. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) – Unisociesc, Blumenau, 2019.

MOREIRA, F. L. et al. Avaliação dos aspectos citológicos e laboratoriais da leucemia linfóide aguda. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 5, p. e7171-e7171, 2021.

MUKKAMALLA, S. K. R. et al. Chronic Lymphocytic Leukemia. **StarPearls** [Internet]. 2023. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470433/#\\_NBK470433\\_pubdet](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470433/#_NBK470433_pubdet). Acesso em: 03 Abr. 2023.

OLIVEIRA, I. M. **Leucemia Linfocítica Crônica: fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica**. 2021. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa. 2023.

PAIVA, A. S. **Perfis imunofenotípico das doenças linfoproliferativas crônicas no Rio Grande do Norte**. 2018. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Programa de PósGraduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal. 2018.

PARIKH, S. A. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2018. **Blood cancer journal**, v. 8, n. 10, p. 93, 2018.

PEREIRA, F. A. O uso do Blender como recurso auxiliar no ensino da geometria espacial: na resolução de situações problemas a partir de simulações virtuais. In: **XV Congresso Internacional de Tecnologia na Educação**, 2017.

PÉREZ-CARRETERO, C. et al. The evolving landscape of chronic lymphocytic leukemia on diagnosis, prognosis and treatment. **Diagnostics**, v. 11, n. 5, p. 853, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/5/853>Acesso em: 11 Nov. 2023.

PINHO, M. S.; KIRNER, C. **Uma Introdução à Realidade Virtual**. In: X Simpósio Brasileiro de Computação Gráfica e Processamento de Imagens, Campos do Jordão, São Paulo, 1997. Disponível em: <https://grv.inf.pucrs.br/tutoriais/introducao-a-realidadevirtual/#sumario1.1>. Acesso em; 30 Abr. 2023.

PRAÇA, F. S. G. Metodologia da pesquisa científica: organização estrutural e os desafios para redigir o trabalho de conclusão. **Revista Eletrônica “Diálogos Acadêmicos”**, v. 8, n. 1, p. 72-87, 2015.

REINATO, M. H.; MARTINI, T. G. Diagnóstico diferencial e atualização em relação ao tratamento da leucemia mieloide crônica: revisão da literatura especializada. **International Journal of Health Management Review**, v. 5, n. 3, 2019.

ROCHA NETO, A. L.; LIMA FILHO, J. W. F. **O avanço da imunoterapia com células CAR-T/TCAR para tratamento de LLA**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) – Universidade Potiguar, Natal. 2019.

SAINT PIERRE, S. et al. **Caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes com diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda no Estado do Amazonas tratado no HEMOAM**. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas a Hematologia) - Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2019.

SAMPAIO, M. M. et al. Chronic myeloid leukemia-from the Philadelphia chromosome to specific target drugs: A literature review. **World journal of clinical oncology**, v. 12, n. 2, p. 69, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7918527/> Acesso em: 11 Nov. 2023.

SANCHEZ, L. H. B. **Diagnóstico laboratorial das Leucemias Agudas**. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Engenharia Industrial Mecânica) – Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, 2020.

SANTOS, N. B. G. et al. Identificação de alterações genéticas e sua influência prognóstica na Leucemia Linfóide Aguda Pediátrica no Brasil: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Development**, v.7, n.3, p. 26220-26238, 2021.

SILVA-JUNIOR, Alexander Leonardo et al. Acute lymphoid and myeloid leukemia in a Brazilian Amazon population: Epidemiology and predictors of comorbidity and deaths. **PloS one**, v. 14, n. 8, p. e0221518, 2019.

SILVEIRA, N. A.; ARRAES, S. M. A. A. A imunofenotipagem no diagnóstico diferencial das leucemias agudas: uma revisão. **Arquivos do Mudi**, v. 12, n. 1, p. 5-14, 2008.

SJÖVALL, D.; STAFFAS, A. **The origin of leukemia: genetic alterations and inflammatory factors in the development of premalignant clonal hematopoiesis**. In: *Seminars in Hematology*, WB Saunders, p. 7-12, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0037196320300032?via%3Dihub> Acesso em: 11 Nov. 2023.

SOSSELA, F. R.; ZOPPAS, B. C. A.; WEBER, L. P. Leucemia Mieloide Crônica: aspectos clínicos, diagnóstico e principais alterações observadas no hemograma. **RBAC**, v. 49, n. 2, p. 127-30, 2017.

STRATI, P.; JAIN, N.; O'BRIEN, S. **Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment**. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 2018. p. 651-664. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002561961830154X> Acesso em: 11 Nov. 2023.

TORI, R.; HOUNSELL, M. da S.; KIRNER, C. Realidade virtual. In: TORI, R.; HOUNSELL, M. da S. *Introdução a realidade virtual e aumentada*. **Sociedade Brasileira de Computação**: Porto Alegre, 2020.

VALERIO NETTO, A.; MACHADO, L. S.; OLIVEIRA, M. C. F. de. Realidade virtual definições, dispositivos e aplicações. **REIC - Revista Eletrônica de Iniciação Científica**, v. 2, n. 1, p. 1-29, 2002

VERGEZ, F. et al. Phenotypically-defined stages of leukemia arrest predict main driver mutations subgroups, and outcome in acute myeloid leukemia. **Blood Cancer Journal**, v. 12, n. 8, p. 117, 2022.

YAMASHITA, M. et al. Dysregulated haematopoietic stem cell behaviour in myeloid leukaemogenesis. **Nature Reviews Cancer**, v. 20, n. 7, p. 365-382, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7658795/> Acesso em: 11 Nov. 2023.