

BMJ Best Practice

Leucemia mielogênica aguda

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Nov 10, 2017

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	7
Rastreamento	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	16
Critérios de diagnóstico	19
Tratamento	22
Abordagem passo a passo do tratamento	22
Visão geral do tratamento	26
Opções de tratamento	29
Novidades	52
Acompanhamento	55
Recomendações	55
Complicações	55
Prognóstico	58
Diretrizes	59
Diretrizes de diagnóstico	59
Diretrizes de tratamento	59
Recursos online	61
Referências	62
Imagens	71
Aviso legal	75

Resumo

- ◇ Um distúrbio com risco de vida que ocorre predominantemente em idosos.
- ◇ Existem vários subtipos, dos quais a leucemia promielocítica aguda requer tratamento específico.
- ◇ Como característica, blastos anormais estão presentes no sangue periférico e a hematopoiese normal é reduzida. O diagnóstico definitivo requer biópsia da medula óssea. A presença de células blásticas em $\geq 20\%$ das células da medula óssea confirma o diagnóstico.
- ◇ Anormalidades citogenéticas são importantes para estabelecer o prognóstico e afetam o tratamento dos pacientes.
- ◇ A maioria dos pacientes é tratada com esquemas de indução, consolidação e manutenção de quimioterapia. O transplante de células-tronco hematopoiéticas também pode ser usado em pacientes selecionados.
- ◇ É importante identificar rapidamente a leucemia promielocítica aguda, já que a coagulopatia associada pode oferecer risco de vida.
- ◇ Embora a maioria dos pacientes alcance a remissão completa, uma alta incidência de recidiva leva à baixa sobrevida global.

Definição

Leucemia mieloide aguda (LMA) é a expansão clonal de blastos mieloides na medula óssea, no sangue periférico ou nos tecidos extramedulares. Blastos em pelo menos 20% da medula óssea constituem diagnóstico.[1] A presença de anormalidades citogenéticas clonais específicas, como t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13;q22), t(16;16)(p13;q22) e t(15;17)(q22;q12), também definem a LMA independentemente da contagem de blastos. A LMA pode surgir de novo ou secundária a um distúrbio hematológico preexistente, como síndrome mielodisplásica.[1]

Leucemia promielocítica aguda (LPA) é uma forma de LMA com características citológicas e clínicas distintas. A apresentação clássica da LPA é uma contagem de leucócitos normal, núcleo bilobado, blastos hipergranulares e grupos de bastonetes de Auer.

[Fig-1]

[Fig-2]

Epidemiologia

Em 2014, houve 3072 novos casos de leucemia mieloide aguda (LMA) no Reino Unido e 18,860 novos casos estimados nos EUA.[3] De acordo com estimativas recentes dos EUA, haverá 21,380 novos casos de LMA e 10,590 óbitos relacionados à LMA em 2017.[4]

A LMA é mais comum em idosos. No Reino Unido, cerca de 55% dos casos foram diagnosticados nos pacientes com 70 anos de idade ou mais durante 2012 a 2014.[3] Nos EUA, cerca de 57% dos casos foram diagnosticados nos pacientes com 65 anos de idade ou mais durante 2010 a 2014.[5] Registro e dados de vigilância do Reino Unido indicam que não há diferença significativa na proporção homem-mulher em faixas etárias mais jovens, mas as taxas de incidência específica por idade são mais altas para homens que para mulheres com 55 anos ou mais.[3]

A melhora da sobrevida de pacientes tratados de câncer sugere um aumento na LMA relacionada à terapia devido à quimioterapia/radioterapia prévia ou a uma predisposição subjacente à neoplasia.[6] [7]

Etiologia

A causa subjacente exata da leucemia mielogênica aguda (LMA) é desconhecida. Entretanto, exposições ambientais à radiação, benzeno e tratamento com medicamentos quimioterápicos são fatores de risco para desenvolvimento da LMA.[7] [8] [9] Anormalidades do cromossomo 5 e 7 aumentam na LMA em decorrência de radiação, benzeno e quimioterapia alquilante.[7] Nesta última, a LMA relacionada à terapia (t-LMA) geralmente ocorre depois de um intervalo de 5 a 10 anos. Tratamento prévio com inibidores da topoisomerase II (por exemplo, etoposídeo, teniposídeo e antraciclinas, como doxorrubicina) também pode induzir a LMA. Esses tumores normalmente possuem anormalidades 11q23 que envolvem o gene MLL.[10] Eles também podem estar associados a translocações equilibradas, como t(15;17)(q22;q12) e t(8;21). A LMA também pode ocorrer de forma secundária a neoplasias hematológicas preexistentes, geralmente síndrome mielodisplásica (SMD) ou neoplasias mieloproliferativas.

Anormalidades genéticas e citogenéticas

- Anormalidades citogenéticas da LMA envolvem deleções ou perdas desequilibradas (5q-/5, 7q- ou -7 ou t8), translocações equilibradas (frequentemente envolvendo MLL no 11q23, LMA1 no 21q22, RAR-alfa no 17q21 e CBF-beta no 16q22) ou cariótipo normal. Cariótipo normal é frequente na LMA ou SMD de novo, mas nem tanto na t-LMA ou SMD relacionada à terapia (t-SMD).[11] Translocações desequilibradas são mais frequentes na t-LMA ou t-SMD (40% a 50% versus 15% a 25%) que na LMA ou SMD de novo.
- Mutações genéticas específicas independentes de anormalidades cariotípicas também são importantes. Aberrações genéticas que levam à ativação constitutiva das vias envolvidas na proliferação foram classificadas nas mutações classe I tipificadas pelo JAK2, FLT3, cFMS, cKIT ou por vias de sinalização a jusante como KRAS, NRAS/BRAF ou PTPN11. Muitas vezes, mutações cooperativas em genes que codificam fatores de transcrição importantes na diferenciação hematopoiética (mutações de classe II) inibem a diferenciação. Mutações pontuais do gene supressor de tumor p53 são o terceiro grupo de anormalidades. Elas estão associadas a um cariótipo complexo e com duplicação ou ampliações dos genes MLL e LMA1. Além disso, apresentam um prognóstico desfavorável.[12] Na LMA citogenética normal, as mutações pontuais de CEBPA (bom prognóstico), NPM (favorável na ausência de FLT3-ITD) e FLT3-ITD (prognóstico desfavorável) modulam o desfecho e são consideradas no tratamento de risco estratificado.[13] [14] [15]
- Na leucemia promielocítica aguda, uma translocação t(15;17) resulta na formação de um gene novo de fusão PML-RAR-alfa. A presença desse gene é importante, já que pode ser usado para monitorar doença residual.

Fisiopatologia

Na leucemia mielogênica aguda (LMA), o acúmulo de blastos não permite diferenciar achados de neutrófilos maduros, eritrócitos ou plaquetas na falência da medula óssea, que é a causa de morte mais comum. Como há pouca correlação entre porcentagem de blastos e citopenias, secreção de substâncias inibitórias, como quimiocinas, em vez da substituição física de blastos mielóides por medula normal, são consideradas para causar a supressão da hematopoiese normal.[16] A neutropenia causa predisposição a infecções graves por bactérias aeróbias Gram-positivas e Gram-negativas endógenas e espécies de *Candida* e *Aspergillus*. [17] Contagens de neutrófilos crescentes muitas vezes são o melhor preditor de resposta. Pode ocorrer infiltração nos pulmões ou sistema nervoso central (SNC), geralmente quando a contagem de leucócitos é >50,000/microlitro e os blastos são monocíticos ou antígenos CD56 expressos nas suas superfícies.[18]

Classificação

The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[1]

Leucemia mieloide aguda (LMA) e neoplasias relacionadas

LMA com anormalidades genéticas recorrentes

- LMA com t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1
- LMA com inv(16)(p13.1;q22) ou t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11

- Leucemia promielocítica aguda (LPA) com LEMP/RAR-alfa
- LMA com t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A
- LMA com t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214
- LMA com inv(3)(q21.3;q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2);GATA2, MECOM
- LMA (megacarioblástica) com t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1
- LMA com BCR-ABL1 (entidade provisória)
- LMA com NPM1 mutante
- LMA com mutações bialélicas de CEBPA
- LMA com RUNX1 mutante (entidade provisória).

LMA com alterações relacionadas à mielodisplasia

Neoplasias mieloides relacionadas à terapia

LMA, sem outra especificação (SOE)

- LMA com diferenciação mínima
- LMA sem maturação
- LMA com maturação
- [Fig-3]
- Leucemia mielomonocítica aguda
- Leucemia monoblástica/monocítica aguda
- [Fig-4]
- Leucemia eritroide pura
- Leucemia megacarioblástica aguda
- Leucemia basofílica aguda
- Panmielose aguda com mielofibrose.

Sarcoma mieloide

Proliferações mieloides relacionadas à síndrome de Down

- Mielopoiese anormal transitória (MAT)
- Leucemia mieloide associada à síndrome de Down.

Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas

Leucemia aguda de linhagem ambígua

- Leucemia indiferenciada aguda
- Leucemia aguda de fenótipo misto (LAFM) com t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1
- LAFM com t(v;11;q23.3); KMT2A rearranjado
- LAFM, B/mieloide, SOE
- LAFM, T/mieloide, SOE.

Rastreamento

População assintomática

Não há indicação de exames de rastreamento da população assintomática.

Síndromes de falência medular

Devido ao risco de evoluir para leucemia mielogênica aguda (LMA) e malignidades secundárias, os pacientes com síndromes de falência medular hereditária, como anemia de Fanconi, síndrome de Kostmann e anemia de Diamond-Blackfan beneficiariam-se de hemogramas completos regulares para rastrear o desenvolvimento da síndrome mielodisplásica (SMD) ou da LMA.[30]

Anemia aplásica

É recomendável que pacientes com anemia aplásica sejam acompanhados regularmente para detectar o desenvolvimento de doenças clonais, como hemoglobinúria paroxística noturna, SMD ou LMA.[52] Se houver uma alteração na contagem sanguínea ou morfologia de um esfregaço, é aconselhável fazer investigações adicionais com um aspirado ou biópsia de medula óssea, com citogenética e imunofenotipagem.

Receptores de transplante de medula óssea e pacientes tratados com quimioterapia e/ou radioterapia

Por causa do aumento do risco de malignidades secundárias, incluindo LMA, recomenda-se o monitoramento regular com hemograma completo e esfregaço de sangue periférico, além de investigação precoce da medula óssea se houver suspeita de LMA.[53]

Prevenção secundária

Durante a doença aguda e a quimioterapia, todos os pacientes devem receber profilaxia fúngica com nistatina e itraconazol orais. A higiene corporal e bucal é de extrema importância e pode incluir o uso de enxagatórios bucais antibacterianos, como clorexidina ou um enxagatório bucal enzimático. A descontaminação do intestino com o uso de antibióticos profiláticos, como ciprofloxacino ou colistina oral, para evitar a sepse grave durante períodos neutropênicos após a quimioterapia é uma prática bastante prevalente.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 58 anos de idade consulta seu médico na unidade básica de saúde com cansaço progressivo acompanhado de hematomas na perna. Ele também se queixa de dor nos ossos. Ele não tem nenhuma doença prévia. Ao exame físico, ele está febril e pálido, apresenta sensibilidade óssea no esterno e na tíbia e petéquias nas pernas. Não há linfonodos palpáveis. Ele tem crepitações na base esquerda. O fígado e o baço não são palpáveis.

Outras apresentações

Outras manifestações de leucemia mielogênica aguda (LMA) incluem hepatoesplenomegalia ou linfadenopatia. Mais raros, tumores podem apresentar aumento gengival, cloromas cutâneos e infiltração leucêmica das meninges ou tecidos moles. Coagulopatias são razoavelmente comuns com LMA, e coagulopatia intravascular disseminada (CIVD) é comum com leucemia promielocítica aguda (LPA).

Uma contagem de leucócitos elevada $>100,000/\text{microlitro}$ é encontrada em aproximadamente 10% dos pacientes, predispondo-os a complicações como síndrome da lise tumoral, comprometimento do sistema nervoso central (SNC) e leucostase.[2] São emergências médicas e requerem tratamento imediato.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico definitivo da leucemia mielogênica aguda (LMA) é anatomopatológico, necessitando de biópsia da medula óssea. Isso geralmente demonstra hiper celularidade e infiltração por células blásticas leucêmicas de linhagem mieloide. A presença de $\geq 20\%$ das células blásticas na amostra de medula óssea confirma um diagnóstico de LMA.[1]

Como a LMA e a leucemia linfóide aguda (LLA) em geral são clinicamente indistinguíveis, é essencial a confirmação da origem mieloide das células leucêmicas por imunoquímica e histoquímica. Isso pode ser feito no sangue periférico antes da confirmação da medula óssea. As células blásticas na LMA têm coloração positiva para mieloperoxidase. Entretanto, na LLA, elas são positivas para deoxinucleotidil transferase terminal (TdT) e sem coloração para mieloperoxidase. Imunofenotipagem com uma descrição da porcentagem de células que expressam vários antígenos "mieloides" (por exemplo, CD34 ou CD33) também é útil para subclassificar a LMA.

História

Em todos os pacientes, uma história médica completa (incluindo quimioterapia prévia) é de grande valor, pois sabe-se que a LMA pode se desenvolver em determinados grupos de pacientes. Isso inclui pacientes com história prévia de doença hematológica, tratamento prévio com quimioterapia, doenças genéticas (como distúrbios de fragilidade cromossômica e/ou falência da medula óssea, trissomias cromossômicas, por exemplo, síndrome de Down), idade acima de 65 anos e pessoas com exposição à radiação ou ao benzeno.

Características na história recente que sugiram um diagnóstico de LMA são associadas a citopenia e incluem aumento da fadiga, tontura, palpitações, febre, sangramento da gengiva ou nariz ou menorrágia

em mulheres, aumento gengival, rash petequeial e dores ósseas. Pode haver história de rash cutâneo ou massas cutâneas. Sintomas pulmonares (por exemplo, dispneia) e gastrointestinais (por exemplo, dor abdominal intensa) decorrentes de infiltração ou infecção podem estar presentes.

Uma contagem de leucócitos elevada $>100,000/\text{microlitro}$ é encontrada em aproximadamente 10% dos pacientes, predispondo-os a complicações como síndrome da lise tumoral, comprometimento do sistema nervoso central (SNC) e leucostase.[2] São emergências médicas e requerem tratamento imediato.

Exame físico

Os achados podem incluir palidez, equimoses e petéquias. As características da infiltração extramedular podem ser evidentes (por exemplo, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, massa cutânea e testicular). Os locais de infecção, como abscesso dentário, infecções nasofaríngea, sinais torácicos ou infecções perianais podem ser aparentes. Na pele, infiltração leucêmica da cútis pode estar presente, e úlceras cutâneas (por exemplo, síndrome de Sweet ou pioderma gangrenoso) podem indicar malignidade subjacente. Raramente pode ocorrer um abdome agudo.

Exames laboratoriais

Para todos os pacientes com suspeita de leucemia, os exames iniciais devem incluir hemograma completo com diferencial, esfregaço de sangue periférico, perfil metabólico completo (eletrólitos séricos, perfis renal e hepático, ácido úrico sérico e desidrogenase láctica) e perfil de coagulação (tempo de protrombina [TP], tempo de tromboplastina parcial [TTP], fibrinogênio, dímeros D).

Há uma grande variação nas contagens sanguíneas da LMA. A contagem de leucócitos pode exceder $100,000/\text{microlitro}$ em aproximadamente 20% dos casos. Geralmente, é acompanhada de falência da medula óssea manifestada como anemia, neutropenia e/ou trombocitopenia. O esfregaço pode mostrar blastos mieloides caracterizados por bastonetes de Auer ou corpos Phi (fusiformes).

[Fig-3]

A apresentação clássica da leucemia promielocítica aguda (LPA) é uma contagem de leucócitos normal, núcleo bilobado, blastos hipergranulares e grupos de bastonetes de Auer.

[Fig-1]

[Fig-2]

Raramente não se observam blastos no esfregaço (leucemia aleucêmica).

Os testes de coagulação TP, TTP e dímero D podem estar alargados por causa da coagulopatia intravascular disseminada (CIVD), e o fibrinogênio pode estar reduzido. Isso ocorre com mais frequência na LPA. Em caso de suspeita, é necessário um encaminhamento de urgência para início imediato do tratamento.

Hiperuricemia e hipocalemia podem ocorrer devido à lise tumoral e são manifestações da síndrome da lise tumoral, que indica a necessidade de encaminhamento urgente e terapia inicial imediata.

O líquido cefalorraquidiano (LCR) deve ser examinado em caso de suspeita de comprometimento do SNC com LMA ou LPA (ou seja, contagem de leucócitos elevada, linhagem monocítica ou sinais neurológicos e sintomas à apresentação).

Exames adicionais em um centro especializado

Coletam-se aspirados da medula óssea e biópsia por trefina para confirmar um diagnóstico presuntivo de LMA e excluir outros diagnósticos. Eles permitem a definição da extensão da infiltração na medula óssea e a classificação do tipo de LMA usando imunofenotipagem e imuno-histoquímica. É de grande importância distinguir LMA de LLA, já que essas doenças podem ser indistinguíveis clinicamente. Entretanto, na LLA, elas são positivas para TdT terminal e sem coloração para mieloperoxidase. A imunofenotipagem com uma descrição da porcentagem de células que expressam vários antígenos "mieloides" (por exemplo, CD34 ou CD33) é útil para subclassificar a LMA.

Os dados citogenéticos têm valor prognóstico e para o monitoramento contínuo da doença residual mínima. Na LPA, marcadores moleculares (como RAR-alfa/LPA) são úteis para monitorar baixos níveis de células leucêmicas quando a pessoa está em remissão a fim de administrar terapia adicional e evitar recaída. Testes de mutações do NPM1, FLT3 e CEBPA caracterizam melhor a LMA; um NPM1 mutante é indicador de prognóstico favorável e o FLT3 mutante, de um prognóstico adverso. LMA de risco padrão na citogenética agora foi classificada também para prognóstico baseado nesses marcadores moleculares com mutação ou tipo selvagem.[46] [47]

A tipagem do antígeno leucocitário humano (HLA) deve ser realizada em todos os pacientes considerados para um transplante alogênico de células-tronco.

É necessária uma avaliação da função cardíaca antes da quimioterapia com um ecocardiograma ou uma angiografia sincronizada multinuclear. Deve-se realizar uma radiografia torácica para identificar pneumonia, massas mediastinais ou infiltrados pulmonares.

Fatores de risco

Fortes

idade superior a 65 anos

- A leucemia mielogênica aguda (LMA) é mais comum em idosos; durante o período de 2007 a 2011, a incidência ajustada para a idade nos EUA foi de 1.8 por 100,000 entre pessoas abaixo dos 65 anos de idade, e 17.5 por 100,000 naqueles com 65 anos ou mais.[19] Entre 2009 e 2011, 73% dos casos no Reino Unido foram diagnosticados naqueles com 60 anos de idade ou mais.[3]

tratamento prévio com quimioterapia

- Tratamento com agentes alquilantes (por exemplo, ciclofosfamida, melfalano, mostarda nitrogenada) causa predisposição à LMA (com uma latência de 4-8 anos) e está associado a anormalidades do cromossomo 5 e/ou 7.[11]
- Inibidores da topoisomerase (por exemplo, etoposídeo, teniposídeo) inibem o reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA), causam predisposição à LMA (baixa latência de 1-3 anos) e estão associados a anormalidades do cromossomo 11q23 (gene MLL).[11]

dispoese hematológica prévia

- A incidência de LMA é maior em pacientes com hematopoiese anormal. Isso inclui anemia aplásica (especialmente se tiver monossomia do cromossomo 7);[20] hemoglobinúria paroxística noturna; síndrome mielodisplásica, que evolui para LMA em aproximadamente 30% dos pacientes;[21] e doenças mieloproliferativas (isto é, policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose).[22] [23]

- Pacientes com leucemia mieloide crônica podem desenvolver crise blástica mieloide.[20] [21] [22] [23] [24]

fatores genéticos

- Doenças genéticas hereditárias, incluindo distúrbios de fragilidade cromossômica e síndromes de falência de medula óssea, são associadas a aumento do risco de LMA.[25] [26] [27]
- Elas incluem anemia de Fanconi,[25] síndrome de Bloom, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia, síndrome de Kostmann,[28] [29] e outras síndromes de falência medular (por exemplo, disceratose congênita, síndrome de Shwachman-Diamond e anemia de Diamond-Blackfan).[30]
- LMA familiar pode ser resultante de mutações das linhas germinativas do gene p53 (síndrome de Li-Fraumeni) ou deleção da extremidade carboxi de CEBPA, que codifica um fator de diferenciação granulocítica.[31] [32]
- Neurofibromatose resultante de anormalidades do gene NF1 supressor de tumor no 17q11.2 causa predisposição à LMA, geralmente na segunda década de vida.[33]

anomalias cariotípicas constitucionais

- Síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21), síndrome de Klinefelter (XXY) e síndrome de Patau (trissomia do 13) são todas associadas à maior prevalência de LMA.
- Nos pacientes com síndrome de Down que desenvolvem LMA, as anomalias cromossômicas desequilibradas como dup(1q), del(6q), del(7p), dup(7q), +8, +11 e del(16q) são distintas e podem contribuir para a patogênese.[34]

exposição à radiação

- Historicamente, sobreviventes da bomba atômica de Hiroshima e Nagasaki tiveram um aumento da incidência de síndromes mielodisplásicas e LMA com uma latência de 5 a 7 anos. Essa incidência era mais alta em pessoas com menos de 20 anos de idade na época da exposição.[35]
- Radioterapia, especialmente em combinação com agentes alquilantes (por exemplo, ciclofosfamida, melfalano), também causa predisposição à LMA relacionada à terapia.[11]

exposição ao benzeno

- Um aumento de 2 a 10 vezes na leucemia, predominantemente LMA, ocorre em pintores, impressores, trabalhadores de refinaria de petróleo e trabalhadores de fábricas de produtos químicos, borracha e calçados expostos ao benzeno.[36]
- Outras exposições ao benzeno ocorrem devido ao tabagismo ou vapores de gasolina sem chumbo.[37] O risco de leucemogênese é proporcional ao nível de exposição.[38]
- A exposição ao benzeno é associada à depleção de linfócitos CD4+.[39]

Fracos

exposições ambientais

- O uso de tinturas escuras para cabelo, tabagismo e álcool é pouco associado às síndromes mielodisplásicas e à LMA.[40] [41] [42]
- Um risco 1.1 a 1.4 vez maior de LMA ocorre em trabalhadores agrícolas. Ele tem sido atribuído a pesticidas, combustíveis a diesel, fertilizantes e agentes infecciosos.[43] Trabalhadores de abatedouros, veterinários e embaladores de carne nos EUA também têm um risco maior.[44]

sexo masculino

- LMA é mais comum em homens, com uma razão homens/mulheres de 1.5:1.[45] Registro e dados de vigilância do Reino Unido indicam que as taxas de incidência específica por idade são mais altas para homens que para mulheres com 60 anos ou mais (18:10).[3]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**palidez (comum)**

- Achado comum no exame físico devido à anemia.

equimoses ou petéquias (comum)

- Achados comuns no exame físico devido à trombocitopenia.

Outros fatores de diagnóstico**fadiga (comum)**

- Muitos pacientes apresentam fadiga. Causada pela infiltração na medula óssea, anemia ou ação de citocinas inflamatórias sistêmicas associadas.

tontura (comum)

- Muitos pacientes apresentam tontura. Causada pela infiltração na medula óssea, anemia ou ação de citocinas inflamatórias sistêmicas associadas.

palpitações (comum)

- Muitos pacientes apresentam palpitações. Causada pela infiltração na medula óssea, anemia ou ação de citocinas inflamatórias sistêmicas associadas.

dispneia (comum)

- Muitos pacientes apresentam dispneia. Causada pela infiltração na medula óssea, anemia ou ação de citocinas inflamatórias sistêmicas associadas.

infecções ou febre (comum)

- Muitos pacientes apresentam febre e sintomas de infecção relacionados à neutropenia.
- Os locais de infecção, como abscesso dentário, infecções nasofaríngea, sinais torácicos ou infecções perianais podem ser aparentes.

linfadenopatia (comum)

- Pode ocorrer linfadenopatia. O comprometimento dos linfonodos é comum, e seu aumento é frequentemente a causa inicial para que o paciente procure atendimento médico.

hepatoesplenomegalia (comum)

- Pode ocorrer hepatoesplenomegalia por causa da infiltração de células blásticas leucêmicas.

sangramento das mucosas (comum)

- Sangramento da gengiva ou nariz ou menorragia em mulheres pode ocorrer devido à trombocitopenia associada.

massa testicular ou cutânea (incomum)

- Características da infiltração extramedular podem ser evidentes.

infiltração na pele (incomum)

- A síndrome de Sweet caracteriza-se por febre, leucocitose e pápulas e placas cutâneas eritematosas sensíveis bem demarcadas, que revelam infiltrados neutrofílicos densos. Pode indicar malignidade subjacente.
- Pioderma gangrenoso é caracterizado pela presença de úlceras na perna ou, mais raramente, nas mãos. Desenvolve-se em consequência da disfunção imunológica e pode estar associado à leucemia mielogênica aguda (LMA).

aumento gengival (incomum)

- Consequência da infiltração leucêmica; a gengiva sangra facilmente devido à trombocitopenia associada.

dor óssea (incomum)

- Relacionada à infiltração de células blásticas na medula óssea.

dor abdominal (incomum)

- Pode haver dor abdominal intensa.
- Raramente observa-se abdome agudo no exame físico.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo com diferencial <ul style="list-style-type: none">• Apesar da elevação nos leucócitos, muitos pacientes apresentam neutropenia intensa (<500 granulócitos/microlitro), colocando-os, portanto, em alto risco de infecções graves.• A trombocitopenia é muito comum, afetando a maioria dos pacientes.	anemia, macrocitose, leucocitose, neutropenia e trombocitopenia

Exame	Resultado
esfregaço de sangue periférico <ul style="list-style-type: none"> Blastos são células imaturas e normalmente não são observados no sangue periférico. O conteúdo granulado e de bastonetes de Auer dos blastos confirma a leucemia mielogênica aguda (LMA). [Fig-3] A apresentação clássica da leucemia promielocítica aguda (LPA) é uma contagem de leucócitos normal, núcleo bilobado, blastos hipergranulares e grupos de bastonetes de Auer. [Fig-1] [Fig-2] O achado de blastos no esfregaço do sangue periférico não é suficiente para estabelecer o diagnóstico de LMA, e é necessária uma biópsia da medula óssea. 	blastos no esfregaço sanguíneo, presença de bastonetes de Auer
painel da coagulação <ul style="list-style-type: none"> Solicitada como linha basal e monitorada durante todo o tratamento. O tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial (TTP) ativada podem ser ligeiramente prolongados com fibrinogênio normal e dímero D. Se todos os testes forem anormais (por exemplo, com TP e TTP ativada alargados, fibrinogênio reduzido e dímero D elevado), deve-se suspeitar de coagulopatia intravascular disseminada (CIVD). Uma séria redução de fibrinogênio sugere fibrinólise primária. 	pode ser normal; se for anormal, deve-se suspeitar de CIVD
eletrólitos séricos <ul style="list-style-type: none"> O grau de elevação de ácido úrico reflete a extensão da carga tumoral. A hipercalcemia pode ser causada por infiltração óssea ou liberação ectópica de uma substância semelhante ao paratormônio. O fósforo pode estar elevado com hipercalcemia devido à lise tumoral aguda. 	podem ser normais; níveis séricos elevados de cálcio, potássio, fósforo, ácido úrico e ácido láctico podem ser elevados; o cálcio sérico pode ser reduzido
função renal <ul style="list-style-type: none"> Solicitada como linha basal e monitorada durante todo o tratamento. 	variável; a ureia pode estar elevada
TFHs <ul style="list-style-type: none"> Solicitada como linha basal e monitorada durante todo o tratamento. 	pode ser normal ou elevado
desidrogenase láctica sérica <ul style="list-style-type: none"> Solicitada como linha basal e monitorada durante todo o tratamento. 	pode estar elevada

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
biópsia ou aspiração da medula óssea <ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico definitivo requer biópsia da medula óssea. A presença de células blásticas em $\geq 20\%$ das células da medula óssea confirma o diagnóstico.[1] São necessárias imunofenotipagem e imunoquímica adicionais para confirmar o diagnóstico. 	hipercelularidade da medula óssea e infiltração por blastos; blastos $\geq 20\%$, bastonetes de Auer, descrição morfológica do tipo de blasto

Exame	Resultado
imunofenotipagem e estudos moleculares <ul style="list-style-type: none"> A imunofenotipagem com uma descrição da porcentagem de células que expressam vários antígenos (por exemplo, CD34 ou CD33) é útil para subclassificar a LMA. É de grande importância distinguir LMA de leucemia linfóide aguda (LLA), já que essas doenças podem ser indistinguíveis clinicamente. Entretanto, na LLA, células blásticas são positivas para deoxinucleotidil transferase terminal e sem coloração para mieloperoxidase. Dados citogenéticos têm valor prognóstico e podem decidir a intensidade da terapia. Marcadores moleculares (como RAR-alfa/LPA) são úteis para monitorar baixos níveis de células leucêmicas quando a pessoa está em remissão (doença residual mínima) para administrar terapia adicional e evitar recaída. Testes de mutações do NPM1, FLT3 e CEBPA caracterizam melhor a LMA; um NPM1 mutante é indicador de prognóstico favorável e o FLT3 mutante, de um prognóstico adverso. LMA de risco padrão na citogenética foi também classificada para prognóstico baseado nesses marcadores moleculares com mutação ou tipo selvagem, e escores ponderados estão sendo desenvolvidos para informar decisões de tratamento.[46] [47] 	blastos expressam antígenos de superfície e marcadores moleculares que ajudam a identificar a linhagem específica
punção lombar <ul style="list-style-type: none"> O líquido cefalorraquidiano (LCR) deve ser examinado em caso de suspeita de comprometimento do sistema nervoso central (SNC) com LMA ou leucemia promielocítica aguda (ou seja, contagem de leucócitos elevada, linhagem monocítica ou sinais neurológicos e sintomas na apresentação). 	variável; células malignas
tipagem do antígeno leucocitário humano (HLA) <ul style="list-style-type: none"> Solicitado para avaliar e identificar um doador apropriado para transplante de células-tronco. 	variável
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Podem ocorrer infiltrados pulmonares com leucocitose devido à leucostase. 	pode revelar evidência de consolidação, infiltrados pulmonares, cardiomegalia
ecocardiograma <ul style="list-style-type: none"> Solicitado para avaliar a função cardíaca antes da quimioterapia. 	variável
angiografia sincronizada multinuclear <ul style="list-style-type: none"> Solicitado para avaliar a função cardíaca antes da quimioterapia. 	variável

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Leucemia linfocítica aguda	<ul style="list-style-type: none"> Clinicamente indistinguível da leucemia mielogênica aguda (LMA). 	<ul style="list-style-type: none"> Biópsia de medula óssea, esfregaço de sangue periférico, citoquímica e marcador imunológico podem ser úteis para determinar o diagnóstico. As células blásticas são positivas para deoxinucleotidil transferase terminal (TdT) e sem coloração para mieloperoxidase; também demonstram a presença de marcadores linfóides.
Leucemia bifenotípica	<ul style="list-style-type: none"> Podem haver linfonodos palpáveis. 	<ul style="list-style-type: none"> A expressão de antígenos representando a leucemia mieloide e a linfóide no clone leucêmico sugere leucemia bifenotípica. A citogenética pode revelar o cromossomo Filadélfia t(9:22).

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome mielodisplásica	<ul style="list-style-type: none"> História de anemia prolongada e dependência de transfusão. 	<ul style="list-style-type: none"> A distinção entre a síndrome mielodisplásica (SMD) de alto risco e a LMA é irreal, pois se baseia nos números de blastos presentes. A estimativa da contagem de blastos pode ser difícil e é subjetiva. O esfregaço revela displasia em >10% das células de qualquer linhagem, e a medula óssea pode revelar até 19% de blastos. Micromegacariócitos e neutrófilos de Pelger-Huet adquirida (núcleo semelhante aos óculos) são específicos da SMD. Deleções cromossômicas associadas ou anormalidades cromossômicas desequilibradas, especialmente dos cromossomos 8, 7 e 5, são comuns. Podem ocorrer alterações citogenéticas complexas. A presença de displasia pode sugerir que a LMA evoluiu da SMD.
Crise blástica de leucemia mielogênica crônica	<ul style="list-style-type: none"> Pode haver uma história de leucemia mielogênica crônica (LMC) precedente. 	<ul style="list-style-type: none"> O esfregaço periférico pode ser indistinguível da LMA, mas pode ter um excesso de basófilos e eosinófilos. A presença do cromossomo Filadélfia t(9:22) (q34;q11) sustenta um diagnóstico de LMC, mas não exclui a LMA com cromossomo Filadélfia positivo. Normalmente, nenhuma outra anormalidade cariotípica está presente.
Mielofibrose	<ul style="list-style-type: none"> Normalmente, apresenta esplenomegalia. 	<ul style="list-style-type: none"> O esfregaço revela eritrócitos em forma de gota e leucoeritroblastos. A biópsia de medula óssea revela fibrose reticulínica.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Anemia aplásica	<ul style="list-style-type: none"> • Pode haver história de medicamentos que causam anemia aplásica, como cloranfenicol e anti-inflamatórios não esteroidais. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aspiração da medula óssea e esfregaço de sangue periférico são úteis na diferenciação do diagnóstico. • Baixa porcentagem de células blásticas no sangue periférico (<10%). Precursores são morfológicamente normais. • A biópsia e a aspiração da medula óssea são hipocelulares na anemia aplásica. • Os pacientes também devem ser avaliados quanto à hemoglobinúria paroxística noturna subjacente e à evidência de hemólise intravascular (reticulocitose, bilirrubina indireta e lactato desidrogenase sérica elevadas, além de haptoglobina reduzida). Um teste de Coombs negativo é sugestivo.
Falência da medula óssea induzida por medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> • História de uso de medicamentos que possam causar pancitopenia, como cloranfenicol, metotrexato e agentes quimioterápicos. • A interrupção do agente implicado ou a administração de um antídoto, como ácido fólico para metotrexato, reverte a pancitopenia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aspiração da medula óssea e esfregaço de sangue periférico são úteis na diferenciação do diagnóstico. • A medula óssea é hipocelular e não apresenta excesso de blastos. • Eritropoiese megaloblástica é observada com metotrexato. • A medula óssea deve ser reavaliada depois da suspensão do medicamento.
Reação leucemoide	<ul style="list-style-type: none"> • Pode apresentar história recente de tratamento com fator de crescimento hematopoiético. • O tratamento apropriado (isto é, interrupção do fator de crescimento) resulta na normalização da contagem sanguínea. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aspiração da medula óssea e esfregaço de sangue periférico são úteis na diferenciação do diagnóstico. • A medula óssea não revela excesso de blastos, e sim células hematopoiéticas maduras. Aumento da atividade de macrófagos e granulação tóxica da série de células mieloides podem estar presentes, sugerindo infecções; corpúsculos de Dohle também podem ser observados em infecções.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Deficiência de vitamina B12	<ul style="list-style-type: none"> • Pode haver história familiar consistente com anemia perniciosa. • A parestesia é um sintoma precoce. • Glossite e sinais neurológicos, como comprometimento cognitivo ou degeneração combinada subaguda (ataxia, percepção de vibração reduzida, fraqueza muscular e hiporreflexia) ocorrem com deficiência grave. 	<ul style="list-style-type: none"> • Apresenta-se com anemia macrocítica, a menos que haja uma deficiência de ferro associada. • O esfregaço de sangue periférico revela alterações megaloblásticas. • Os níveis séricos de vitamina B12 são baixos.

Critérios de diagnóstico

The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[1]

Os principais componentes incluem:

- A presença de $\geq 20\%$ de mieloblastos na medula óssea ou no sangue periférico.
- Se houver anormalidades citogenéticas características associadas, como o $t(15;17)(q22;q12)$, $t(8;21)(q22;q22)$, $inv16(p13;q22)$ ou $t(16;16)(p13;q22)$, o diagnóstico poderá ser feito mesmo que haja $<20\%$ de blastos na medula.

Sistema padronizado da European LeukemiaNet para a correlação entre dados genéticos moleculares e citogenéticos na leucemia mielogênica aguda (LMA) com dados clínicos[48] [49]

- Subgrupos favoráveis
 - $t(8;21)(q22;q22)$; RUNX1-RUNX1T1
 - $inv(16)(p13.1;q22)$ ou $t(16;16)(p13.1;q22)$; CBFβ-MYH11
 - NPM1 mutante sem FLT3-ITD (cariótipo normal)
 - CEBPA mutante (cariótipo normal)
- Subgrupos Intermediário-I
 - CEBPA mutante (cariótipo normal)
 - NPM1 do tipo selvagem e FLT3-ITD (cariótipo normal)
 - NPM1 do tipo selvagem sem FLT3-ITD (cariótipo normal)

- Subgrupos Intermediário-II

- t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL

Anormalidades citogenéticas não classificadas como favoráveis ou adversas

- Subgrupos adversos

- inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1

t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214

t(v;11)(v;q23); MLL rearranjado

–5 ou del(5q)

–7

abnl(17p)

Cariótipo complexo (definido como três ou mais anormalidades cromossômicas na ausência de uma das translocações ou inversões recorrentes designadas pela OMS: t(8;21), inv(16) ou t(16;16), t(15;17), t(9;11), t(v;11)(v;q23), t(6;9), inv(3) ou t(3;3))

Critérios de resposta[50] [51]

Estado morfológico sem evidência de leucemia

- Medula óssea com <5% de blastos em aspirado com espículas
- Nenhum blasto com bastonetes de Auer ou persistência de doença extramedular
- Se houver suspeita de leucemia residual, deve-se repetir a biópsia/aspirado de medula óssea em 1 semana. Deve-se realizar uma biópsia de medula óssea se não houver espículas na amostra do aspirado.

Remissão completa

- O paciente alcança um estado morfológico sem evidência de leucemia e:
 - A contagem absoluta de neutrófilos é >1000/microlitro
 - Plaquetas ≥100,000/microlitro
 - Nenhuma evidência residual de doença extramedular
 - Remissão completa morfológica: paciente independente de transfusão
 - Remissão completa citogenética:: citogenética normal (nos pacientes com citogenética anormal prévia)
 - Remissão completa molecular: estudos moleculares negativos.

Remissão parcial

- Diminuição de pelo menos 50% na porcentagem de blastos para 5% a 25% no aspirado da medula óssea.

A falha em obter uma resposta completa é considerada falha no tratamento. A recidiva após resposta completa é definida como o reaparecimento de blastos leucêmicos no sangue periférico ou o achado de >5% de blastos na medula óssea não atribuído a outra causa (por exemplo, regeneração da medula óssea após a terapia de consolidação).

A avaliação precoce da resposta de tratamento com citometria de fluxo fornece informações poderosas de prognóstico independente em pacientes idosos com LMA.

Abordagem passo a passo do tratamento

Quimioterapia é o tratamento de primeira escolha para pacientes em condições clínicas de tolerar esquemas intensivos. O ideal é que o paciente participe de um protocolo clínico. Assim como em outros tipos de câncer, terapias de suporte apropriadas devem ser instituídas antes, durante e depois da quimioterapia.

Objetivos do tratamento

Os objetivos iniciais do tratamento são alcançar a remissão completa (<5% de blastos na morfologia da medula óssea) e reduzir o risco de recidiva. O objetivo em longo prazo é aumentar a sobrevida livre de doença e a sobrevida global com o mínimo possível de toxicidade relacionada ao tratamento. Para pacientes mais jovens (<60 anos de idade) tratados com quimioterapia intensiva, o objetivo geral é a cura da doença. Em pacientes idosos, o objetivo principal é alcançar a remissão completa que aumente a vida do paciente com um padrão de boa qualidade.

Quimioterapia: princípios gerais

O tratamento envolve o uso de esquemas de quimioterapia com doses intensas de vários agentes nas diversas fases de tratamento. Os esquemas variam de intensidade conforme o tipo de tumor, as características específicas da doença e a capacidade do paciente de adaptar-se ao tratamento. Por causa da preponderância da leucemia mielogênica aguda (LMA) em idosos, a idade e a capacidade física para suportar quimioterapia intensiva ajudam a decidir as opções de tratamento.

A National Comprehensive Cancer Network recomenda protocolos clínicos como a melhor opção de tratamento para os pacientes.[54] Isso é particularmente importante para pacientes idosos. Nos pacientes com LMA secundária ou de novo considerados aptos à quimioterapia intensiva, recomenda-se também a participação em protocolos clínicos nacionais.

[\[NCCN: current trials at NCCN member institution clinical trials sites\]](#)

Leucemia mielogênica aguda (LMA)

A base do tratamento é a quimioterapia, especificamente, citarabina associada a uma antraciclina (por exemplo, daunorrubicina ou idarrubicina). Em geral, para pacientes capazes de tolerar esquemas de quimioterapia intensiva (geralmente, mas não exclusivamente, pacientes <60 anos de idade), a quimioterapia intensiva com objetivo de cura começa com um esquema de indução.

Esquema de indução

- O objetivo da indução é reduzir a carga tumoral e restaurar a hematopoiese normal. Geralmente, um ciclo é o suficiente (embora sejam administrados 2 ciclos na Europa).[55] [56]
- Para pacientes recém-diagnosticados, recomenda-se avaliação e encaminhamento para um protocolo clínico.
- Se um paciente não for apto para um protocolo clínico, pode-se usar um esquema de indução semelhante (isto é, citarabina associada a uma antraciclina) ou mitoxantrona combinada à citarabina.[57] [58] [59] [60]

- Em pacientes com menos de 60 anos de idade, esses esquemas induzem a remissão completa em 70% a 80% dos casos. Em pacientes com 60 anos ou mais, as taxas de remissão são mais baixas (60% a 70%).[61]

Esquema de consolidação/pós-indução

- A escolha da terapia depende dos fatores de risco para a recaída, como citogenética e contagem de leucócitos à apresentação.
- 3 a 4 ciclos de esquemas que consistem em altas doses de citarabina isolada ou combinada a outros medicamentos, como mitoxantrona, etoposídeo ou ansacrina.[62] [63] Para pacientes com mais de 65 anos de idade, o benefício da consolidação com ciclos de quimioterapia intensiva não é claro. [64]
- Para pacientes de alto risco <60 anos de idade, pode-se administrar um ciclo de quimioterapia de consolidação antes ou junto com um transplante de células-tronco (TCT) alogênico ou, mais raramente, autólogo.
- Para pacientes com 60 anos ou mais que alcançaram a remissão completa com esquemas de indução, aplica-se uma consolidação maior com o esquema de indução.[65] No contexto de um protocolo clínico, pode-se considerar ainda um TCT alogênico com condicionamento de intensidade reduzida.

Pacientes incapazes de tolerar quimioterapia intensiva

- Baixas doses de citarabina subcutânea são o padrão de cuidados para pacientes que não toleram quimioterapia intensiva. Se disponíveis, devem ser oferecidos ensaios clínicos que comparam baixas doses de citarabina subcutânea com um novo agente ou com um novo agente associado a baixas doses de citarabina subcutânea.

Pacientes incapazes de tolerar quimioterapia

- Os melhores cuidados de suporte (por exemplo, hidratação, hemoderivados, tratamento de infecções, medidas de leucorredução, tratamento da síndrome da lise tumoral, alívio dos sintomas) podem ser mais adequados aos pacientes incapazes de tolerar a quimioterapia.[54]

Doença refratária ou recidivante

- A recidiva ocorre em 50% dos pacientes, mas 50% a 60% deles podem alcançar uma segunda remissão com quimioterapia de resgate. Preditores de resposta importantes da quimioterapia de indução são idade, cariótipo, duração da primeira remissão e história de TCT prévia.[66]
- Se possível, deve-se oferecer aos pacientes a opção de participar de um protocolo clínico. Nos pacientes mais jovens e aptos que alcançarem a remissão com quimioterapia de resgate (geralmente uma combinação de altas doses de citarabina com outros medicamentos), deve-se oferecer o TCT alogênico para reduzir o risco de recidiva.
- Aos pacientes idosos com doença de alto risco ou após a primeira remissão, pode-se oferecer um transplante de condicionamento com intensidade reduzida ou novas terapias no contexto de um protocolo clínico. Outra opção para esse grupo são os melhores cuidados de suporte. Se ocorrer recidiva após 6 meses, deve-se considerar o tratamento com a terapia de indução inicial para todos os pacientes.

Leucemia promielocítica aguda (LPA)

Os esquemas quimioterápicos para a LPA são diferentes dos usados na LMA.

Esquema de indução

- A terapia de indução padrão inclui tretinoína, também conhecida como ácido all-trans-retinoico (ATRA), associada a quimioterapia à base de antraciclina (por exemplo, idarrubicina, daunorrubicina).
- O ATRA associado ao trióxido de arsênio é um esquema alternativo para pacientes que não toleram antraciclinas.[67] Esse esquema foi estudado em pacientes com LPA em todos os grupos de risco (baixo, intermediário e alto), com resultados tendo mostrado que ele é tão efetivo quanto ATRA associado a quimioterapia em relação à sobrevida e à qualidade de vida, mas com toxicidade hematológica reduzida e menos recidivas.[68] [69] [70]
- Deve-se iniciar o tratamento com ATRA assim que houver suspeita do diagnóstico para reduzir a coagulopatia associada, dando início à quimioterapia adicional na confirmação do diagnóstico.

Esquemas de consolidação

- Usa um esquema semelhante para indução. Para pacientes com alto risco de recidiva (por exemplo, contagem leucocitária >100,000/microlitro à apresentação), pode-se acrescentar citarabina a esse esquema.
- O ATRA associado ao trióxido de arsênio é um esquema alternativo para pacientes que não toleram antraciclinas.[67]

Esquema de manutenção

- Geralmente, consiste em ATRA associado à terapia com antimetabólitos (isto é, metotrexato associado à mercaptopurina) por 1 ou 2 anos. Com um rigoroso monitoramento molecular após a consolidação, o papel do tratamento de manutenção agora é questionável.[71] [72] Em alguns países, como o Reino Unido, o tratamento de manutenção para LPA não é mais utilizado.

Doença refratária ou recidivante

- Recomenda-se um monitoramento molecular do gene de fusão LEMP/RAR-alfa para orientar a terapia.
- Para pacientes com doença refratária/recidiva após a terapia de consolidação ou manutenção, é necessário realizar mais tratamentos para alcançar a negatividade molecular. A melhor opção disponível é o uso de trióxido de arsênio seguido de TCT.[66]
- O paciente deve ser encaminhado para um centro de TCT e, conforme o estado da doença residual mínima no final da consolidação, deve-se providenciar um TCT autólogo (doença residual mínima negativa) ou alogênico (doença residual mínima positiva). Em pacientes não qualificados para TCT, é possível continuar a terapia.

Síndromes de diferenciação ATRA ou LPA

- O tratamento com ATRA pode causar a síndrome ATRA, que se caracteriza por febre, retenção de líquidos e uma contagem de leucócitos elevada (>10,000/microlitro). Os pacientes devem ser monitorados quanto à hipóxia, infiltrados pulmonares e derrame pleural.
- Tratamento com trióxido de arsênio pode produzir uma síndrome semelhante chamada síndrome de diferenciação LPA.

- Essas síndromes respondem ao tratamento imediato com dexametasona e descontinuação temporária do ATRA ou trióxido de arsênio até os sintomas cessarem, momento em que é possível retomar o medicamento.

Envolvimento do sistema nervoso central (SNC)

O líquido cefalorraquidiano (LCR) deve ser examinado em caso de suspeita de comprometimento do SNC com LMA ou LPA (ou seja, contagem de leucócitos elevada, linhagem monocítica ou sinais neurológicos e sintomas à apresentação). Se houver suspeita de doença do sistema nervoso central (SNC), deve-se administrar citarabina por via intratecal no momento da punção lombar diagnóstica. Se a infiltração for confirmada, a citarabina intratecal deverá ser administrada 3 vezes por semana até limpar o líquido cefalorraquidiano (LCR) e, depois, a cada 2 semanas até a conclusão do tratamento de consolidação.

Cuidados de suporte

Assim como em outros tipos de câncer, terapias de suporte apropriadas devem ser instituídas antes, durante e depois da quimioterapia em todos os pacientes para tratar e evitar complicações associadas. Essas complicações podem ser uma consequência direta da malignidade ou estar relacionadas à administração de tratamentos, como quimioterapia. Deve-se iniciar as terapias de suporte assim que for feito um diagnóstico presuntivo ou novo, antes do encaminhamento para os cuidados definitivos. Os melhores cuidados de suporte também são recomendados como terapia única em pacientes que não toleram a quimioterapia.[54] [73]

Hidratação

- Deve-se iniciar a hidratação do paciente (com diurese e alcalinização da urina). É necessária a rápida correção das anormalidades eletrolíticas. Pode-se usar bicarbonato ou fluidoterapia intravenosa, dependendo das anormalidades eletrolíticas.

Síndrome da lise tumoral aguda (SLTA)

- Pode desenvolver-se espontaneamente devido à destruição das células tumorais ou como resultado da necrose dessas células durante a quimioterapia e é mais comum em pacientes que apresentam hiperleucocitose.
- Os tratamentos de primeira escolha são alopurinol e rasburicase. A rasburicase pode reverter rapidamente a hiperuricemia e é preferível em pacientes que apresentam hiperleucocitose ou insuficiência renal, pacientes que estão desenvolvendo síndrome da lise tumoral aguda (SLTA) ou que não toleram terapia oral.[74]
- Pode ser necessária a terapia contínua em todas as fases do tratamento e especificamente durante a terapia de indução.

Leucocitose

- Uma consequência do processo de leucemia. Hiperleucocitose geralmente é definida como uma contagem de leucócitos >100,000/microlitro e é considerada um fator de prognóstico desfavorável.
- É recomendável a leucorredução usando o medicamento hidroxiureia antes da quimioterapia em pacientes com uma alta carga da doença (isto é, contagem de leucócitos >100,000/microlitro). O objetivo é um efeito de citorredução na contagem de leucócitos para aproximadamente 30,000/microlitro.

- Ocasionalmente, se um paciente com LMA apresentar sintomas de leucocitose, pode ser necessária uma leucaférese urgente; no entanto, isso não é rotineiramente recomendado para pacientes com LPA.[54]

Transfusões

- Podem ser necessárias transfusões de eritrócitos e plaquetas, dependendo dos sintomas e das contagens sanguíneas em todos os pacientes.[73] Durante a fase aguda da LPA, em particular, os pacientes correm risco de coagulopatia significativa.
- Deve-se manter as contagens plaquetárias acima de 50,000/microlitro e normalizar os níveis de fibrinogênio e tempo de tromboplastina parcial (TTP) ativada por infusões de plasma fresco congelado e crioprecipitado.

Infecções

- Pacientes que apresentarem uma doença febril precisarão ser investigados e tratados adequadamente com antibióticos ou agentes anti-infecciosos.
- Para pacientes procedentes de quimioterapia intensiva, aconselha-se algum tipo de acesso venoso central, como o cateter de Hickman.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial (resumo)		
suspeita de leucemia mielogênica aguda (LMA)		
	1a	cuidados de suporte
suspeita de leucemia promielocítica aguda (LPA)		
	1a	tretinoína
	mais	cuidados de suporte
■ síndrome do ácido all-trans-retinoico (ATRA)	adjunto	descontinuação de tretinoína + corticosteroide

Agudo (resumo)		
Leucemia mielogênica aguda (LMA)		
■ <60 anos	1a	quimioterapia de indução
	mais	cuidados de suporte
	adjunto	citarabina intratecal

Agudo		(resumo)
<ul style="list-style-type: none"> ■ ≥60 anos 	mais	quimioterapia de consolidação/pós-indução
	adjunto	transplante de células-tronco
	2a	baixas doses de citarabina subcutânea
	mais	cuidados de suporte
	3a	cuidados de suporte
	1a	quimioterapia de indução
	mais	cuidados de suporte
	adjunto	citarabina intratecal
	mais	quimioterapia de consolidação/pós-indução
	adjunto	transplante de células-tronco
	2a	baixas doses de citarabina subcutânea
	mais	cuidados de suporte
	3a	cuidados de suporte
leucemia promielocítica aguda (LPA)		
	1a	quimioterapia de indução: tretinoína associada a uma antraciclina
	mais	cuidados de suporte
	mais	quimioterapia de consolidação: tretinoína associada a uma antraciclina com ou sem citarabina
	mais	quimioterapia de manutenção: tretinoína associada à terapia com antimetabólitos
	1a	quimioterapia de indução: tretinoína associada ao arsênio
	mais	cuidados de suporte
	mais	quimioterapia de consolidação: tretinoína associada ao arsênio
	mais	quimioterapia de manutenção: tretinoína associada à terapia com antimetabólitos
	adjunto	descontinuação do medicamento + corticosteroide
	adjunto	citarabina intratecal
<ul style="list-style-type: none"> ■ síndrome de diferenciação de leucemia promielocítica aguda (LPA) ou do ácido all-trans-retinoico (ATRA) ■ doença do sistema nervoso central (SNC) detectável 		

Em curso		(resumo)
leucemia mielogênica aguda (LMA) recidivante		
<div> <div></div> <div><60 anos</div> </div> <div> <div></div> <div>≥60 anos</div> </div>	1a	avaliação de ensaio clínico ou quimioterapia de resgate associada ao transplante de células-tronco
	mais	cuidados de suporte
	1a	avaliação de ensaio clínico com ou sem transplante de células-tronco ou esquema de reindução
	mais	cuidados de suporte
	2a	cuidados de suporte
leucemia promielocítica aguda (LPA) refratária ou recidivante		
	1a	terapia de resgate associada ao transplante de células-tronco
	mais	cuidados de suporte

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial

suspeita de leucemia mielogênica aguda (LMA)

1a cuidados de suporte

Opções primárias

» **hidroxiureia**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 2000 mg duas vezes ao dia se não houver melhora na contagem de leucócitos após 3-4 dias

--E--

» **alopurinol**: 300-600 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **rasburicase**: 0.2 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 3-7 dias

» Hidratação: deve-se iniciar a hidratação do paciente (com diurese e alcalinização da urina). É necessária a rápida correção das anormalidades eletrolíticas.

» Síndrome da lise tumoral aguda (SLTA): os tratamentos de primeira escolha são alopurinol e rasburicase. A rasburicase pode reverter rapidamente a hiperuricemia e é preferível em pacientes que apresentam hiperleucocitose ou insuficiência renal, pacientes que estão desenvolvendo síndrome da lise tumoral aguda (SLTA) ou que não toleram terapia oral.[74]

» Leucorredução: é recomendável com hidroxiureia antes da quimioterapia em pacientes com uma alta carga da doença (isto é, contagem de leucócitos >100,000/microlitro). Ocasionalmente, se o paciente apresentar sintomas e leucocitose, pode ser necessária uma leucaférese urgente.[54]

» Transfusões: podem ser necessárias transfusões de eritrócitos e plaquetas. Deve-se manter as contagens plaquetárias acima de 50,000/microlitro e normalizar os níveis de fibrinogênio e tempo de tromboplastina parcial (TTP) ativada por infusões de plasma fresco congelado e crioprecipitado.

» Infecções: os pacientes que apresentarem uma doença febril precisarão ser investigados

Inicial

e tratados adequadamente com agentes anti-infecciosos. É recomendável o acesso venoso central.

suspeita de leucemia promielocítica aguda (LPA)

1a

tretinoína

Opções primárias

» tretinoína

» Para pacientes com suspeita de leucemia promielocítica aguda (LPA), o tratamento precoce com tretinoína oral, também conhecida como ácido all-trans-retinoico (ATRA), deve ser iniciado assim que houver suspeita de diagnóstico para reduzir a coagulopatia associada à LPA e, se for confirmada, deve-se iniciar a quimioterapia.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxiureia**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 2000 mg duas vezes ao dia se não houver melhora na contagem de leucócitos após 3-4 dias

--E--

» **alopurinol**: 300-600 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **rasburicase**: 0.2 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 3-7 dias

» Hidratação: deve-se iniciar a hidratação do paciente (com diurese e alcalinização da urina). É necessária a rápida correção das anormalidades eletrolíticas.

» Síndrome da lise tumoral aguda (SLTA): os tratamentos de primeira escolha são alopurinol e rasburicase. A rasburicase pode reverter rapidamente a hiperuricemia e é preferível em pacientes que apresentam hiperleucocitose ou insuficiência renal, pacientes que estão desenvolvendo síndrome da lise tumoral aguda (SLTA) ou que não toleram terapia oral.[74]

Inicial

■ **síndrome do ácido all-trans-retinoico (ATRA)****adjunto**

» Leucorredução: é recomendável com hidroxureia antes da quimioterapia em pacientes com uma alta carga da doença (isto é, contagem de leucócitos >100,000/microlitro). A leucaférese não é rotineiramente recomendada em pacientes com LPA.[54]

» Transfusões: podem ser necessárias transfusões de eritrócitos e plaquetas. Deve-se manter as contagens plaquetárias acima de 50,000/microlitro e normalizar os níveis de fibrinogênio e tempo de tromboplastina parcial (TTP) ativada por infusões de plasma fresco congelado e crioprecipitado.

» Infecções: os pacientes que apresentarem uma doença febril precisarão ser investigados e tratados adequadamente com agentes anti-infecciosos. É recomendável o acesso venoso central.

descontinuação de tretinoína + corticosteroide

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **dexametasona**: 10 mg por via intravenosa duas vezes ao dia por 3-5 dias, em seguida reduzir gradualmente a dose ao longo dos 14 dias seguintes

» O tratamento com tretinoína (também conhecido como ácido all-trans-retinoico, ATRA) pode causar a síndrome do ácido retinoico ou síndrome ATRA, que se caracteriza por febre, retenção de líquidos e uma contagem de leucócitos elevada (>10,000/microlitro). Os pacientes devem ser monitorados quanto à hipóxia, infiltrados pulmonares e derrame pleural.

» A síndrome responde ao tratamento imediato com dexametasona e descontinuação temporária do ATRA ou trióxido de arsênio até os sintomas cessarem, momento em que é possível retomar o medicamento.

Agudo

Leucemia mielogênica aguda (LMA)■ **<60 anos****1a****quimioterapia de indução****Opções primárias**

Agudo

» citarabina

--E--

» idarrubicina

-ou-

» daunorrubicina

Opções secundárias

» citarabina

-e-

» mitoxantrona

» Recomenda-se avaliação e encaminhamento para protocolo clínico. Se um paciente não for apto para um protocolo clínico, pode-se usar um esquema de indução semelhante (isto é, citarabina associada a uma antraciclina) ou mitoxantrona combinada à citarabina.[56] [57] [60]

» Geralmente, um ciclo é o suficiente (embora sejam administrados 2 ciclos na Europa).[55]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxiureia**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 2000 mg duas vezes ao dia se não houver melhora na contagem de leucócitos após 3-4 dias

--E--

» **alopurinol**: 300-600 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **rasburicase**: 0.2 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 3-7 dias

» **Hidratação**: deve-se iniciar a hidratação do paciente (com diurese e alcalinização da urina). É necessária a rápida correção das anormalidades eletrolíticas.

» **Síndrome da lise tumoral aguda (SLTA)**: os tratamentos de primeira escolha são alopurinol e rasburicase. A rasburicase pode reverter rapidamente a hiperuricemia e é preferível em pacientes que apresentam hiperleucocitose ou insuficiência renal, pacientes que estão

Agudo

desenvolvendo síndrome da lise tumoral aguda (SLTA) ou que não toleram terapia oral.[74]

» Leucorredução: é recomendável com hidroxiureia antes da quimioterapia em pacientes com uma alta carga da doença (isto é, contagem de leucócitos >100,000/microlitro). Ocasionalmente, se o paciente apresentar sintomas e leucocitose, pode ser necessária uma leucaférese urgente.[54]

» Transfusões: podem ser necessárias transfusões de eritrócitos e plaquetas. Deve-se manter as contagens plaquetárias acima de 50,000/microlitro e normalizar os níveis de fibrinogênio e tempo de tromboplastina parcial (TTP) ativada por infusões de plasma fresco congelado e crioprecipitado.

» Infecções: os pacientes que apresentarem uma doença febril precisarão ser investigados e tratados adequadamente com agentes anti-infecciosos. É recomendável o acesso venoso central.

adjunto **citarabina intratecal**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» [citarabina](#)

» Se houver suspeita de doença do sistema nervoso central (SNC), deve-se administrar citarabina por via intratecal no momento da punção lombar diagnóstica. Se a infiltração for confirmada, a citarabina intratecal deverá ser administrada 3 vezes por semana até limpar o líquido cefalorraquidiano (LCR) e, depois, a cada 2 semanas até a conclusão do tratamento de consolidação.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais **quimioterapia de consolidação/pós-indução**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» [citarabina](#)

OU

Agudo

» citarabina

--E--

» mitoxantrona

-e/ou-

» etoposídeo

-e/ou-

» ansacrina

» Os esquemas consistem em altas doses de citarabina isolada ou combinada com outros medicamentos, como mitoxantrona, etoposídeo ou ansacrina.[56] [62]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto transplante de células-tronco

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Para pacientes de alto risco com menos de 60 anos de idade, pode-se administrar um ciclo de quimioterapia de consolidação antes ou combinado com um transplante de células-tronco (TCT) alogênico ou, mais raramente, autólogo.

2a baixas doses de citarabina subcutânea**Opções primárias**

» citarabina

» Baixas doses de citarabina subcutânea são o padrão de cuidados para pacientes que não toleram quimioterapia intensiva. Se disponíveis, devem ser oferecidos ensaios clínicos que comparam baixas doses de citarabina subcutânea com um novo agente ou com um novo agente associado a baixas doses de citarabina subcutânea.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxiureia:** 1000 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 2000 mg duas vezes ao dia se não houver melhora na contagem de leucócitos após 3-4 dias

--E--

Agudo

» **alopurinol**: 300-600 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **rasburicase**: 0.2 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 3-7 dias

» Hidratação: deve-se iniciar a hidratação do paciente (com diurese e alcalinização da urina). É necessária a rápida correção das anormalidades eletrolíticas.

» Síndrome da lise tumoral aguda (SLTA): os tratamentos de primeira escolha são alopurinol e rasburicase. A rasburicase pode reverter rapidamente a hiperuricemia e é preferível em pacientes que apresentam hiperleucocitose ou insuficiência renal, pacientes que estão desenvolvendo síndrome da lise tumoral aguda (SLTA) ou que não toleram terapia oral.[74]

» Leucorredução: é recomendável com hidroxiureia antes da quimioterapia em pacientes com uma alta carga da doença (isto é, contagem de leucócitos >100,000/microlitro). Ocasionalmente, se o paciente apresentar sintomas e leucocitose, pode ser necessária uma leucaférese urgente.[54]

» Transfusões: podem ser necessárias transfusões de eritrócitos e plaquetas. Deve-se manter as contagens plaquetárias acima de 50,000/microlitro e normalizar os níveis de fibrinogênio e tempo de tromboplastina parcial (TTP) ativada por infusões de plasma fresco congelado e crioprecipitado.

» Infecções: os pacientes que apresentarem uma doença febril precisarão ser investigados e tratados adequadamente com agentes anti-infecciosos. É recomendável o acesso venoso central.

3a cuidados de suporte

Opções primárias

» **hidroxiureia**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 2000 mg duas vezes ao dia se não houver melhora na contagem de leucócitos após 3-4 dias

--E--

» **alopurinol**: 300-600 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **rasburicase**: 0.2 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 3-7 dias

Agudo

■ ≥60 anos

1a

» Os melhores cuidados de suporte (por exemplo, hidratação, hemoderivados, tratamento de infecções, medidas de leucorredução, tratamento da síndrome da lise tumoral, alívio dos sintomas) podem ser mais adequados aos pacientes incapazes de tolerar a quimioterapia.[54]

quimioterapia de indução**Opções primárias**

» citarabina

--E--

» idarrubicina

-ou-

» daunorrubicina

Opções secundárias

» citarabina

-e-

» mitoxantrona

» Recomendada se o paciente for avaliado como apto a tolerar quimioterapia intensiva.

» Recomenda-se avaliação e encaminhamento para protocolo clínico. Se um paciente não for apto para um protocolo clínico, pode-se usar um esquema de indução semelhante (isto é, citarabina associada a uma antraciclina) ou mitoxantrona combinada à citarabina.[56] [57] [60]

» Geralmente, um ciclo é o suficiente (embora sejam administrados 2 ciclos na Europa).[55]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxiureia**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 2000 mg duas vezes ao dia se não houver melhora na contagem de leucócitos após 3-4 dias

--E--

» **alopurinol**: 300-600 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

Agudo

» **rasburicase**: 0.2 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 3-7 dias

» **Hidratação**: deve-se iniciar a hidratação do paciente (com diurese e alcalinização da urina). É necessária a rápida correção das anormalidades eletrolíticas.

» **Síndrome da lise tumoral aguda (SLTA)**: os tratamentos de primeira escolha são alopurinol e rasburicase. A rasburicase pode reverter rapidamente a hiperuricemia e é preferível em pacientes que apresentam hiperleucocitose ou insuficiência renal, pacientes que estão desenvolvendo síndrome da lise tumoral aguda (SLTA) ou que não toleram terapia oral.[74]

» **Leucorredução**: é recomendável com hidroxiureia antes da quimioterapia em pacientes com uma alta carga da doença (isto é, contagem de leucócitos >100,000/microlitro). Ocasionalmente, se o paciente apresentar sintomas e leucocitose, pode ser necessária uma leucaférese urgente.[54]

» **Transfusões**: podem ser necessárias transfusões de eritrócitos e plaquetas. Deve-se manter as contagens plaquetárias acima de 50,000/microlitro e normalizar os níveis de fibrinogênio e tempo de tromboplastina parcial (TTP) ativada por infusões de plasma fresco congelado e crioprecipitado.

» **Infecções**: os pacientes que apresentarem uma doença febril precisarão ser investigados e tratados adequadamente com agentes anti-infecciosos. É recomendável o acesso venoso central.

adjunto **citarabina intratecal**

Tratamento recomendado para **ALGUNS** dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **citarabina**

» Se houver suspeita de doença do sistema nervoso central (SNC), deve-se administrar citarabina por via intratecal no momento da punção lombar diagnóstica. Se a infiltração for confirmada, a citarabina intratecal deverá ser administrada 3 vezes por semana até limpar o líquido cefalorraquidiano (LCR) e, depois, a cada 2 semanas até a conclusão do tratamento de consolidação.

Agudo

mais

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

quimioterapia de consolidação/pós-indução

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» citarabina

--E--

» idarrubicina

-ou-

» daunorrubicina

Opções secundárias

» citarabina

-e-

» mitoxantrona

» Para pacientes com 60 anos ou mais que alcançaram a remissão completa com esquemas de indução, aplica-se uma consolidação maior com esses esquemas.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto

transplante de células-tronco

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» No contexto de um ensaio clínico, pode-se considerar ainda um transplante de células-tronco (TCT) alogênico de intensidade reduzida.

2a

baixas doses de citarabina subcutânea

Opções primárias

» citarabina

» Baixas doses de citarabina subcutânea são o padrão de cuidados para pacientes que não toleram quimioterapia intensiva. Se disponíveis, devem ser oferecidos ensaios clínicos que comparam baixas doses de citarabina subcutânea com um novo agente ou com um novo agente associado a baixas doses de citarabina subcutânea.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais

cuidados de suporte

Agudo

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxiureia**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 2000 mg duas vezes ao dia se não houver melhora na contagem de leucócitos após 3-4 dias

--E--

» **alopurinol**: 300-600 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **rasburicase**: 0.2 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 3-7 dias

» **Hidratação**: deve-se iniciar a hidratação do paciente (com diurese e alcalinização da urina). É necessária a rápida correção das anormalidades eletrolíticas.

» **Síndrome da lise tumoral aguda (SLTA)**: os tratamentos de primeira escolha são alopurinol e rasburicase. A rasburicase pode reverter rapidamente a hiperuricemia e é preferível em pacientes que apresentam hiperleucocitose ou insuficiência renal, pacientes que estão desenvolvendo síndrome da lise tumoral aguda (SLTA) ou que não toleram terapia oral.[74]

» **Leucorredução**: é recomendável com hidroxiureia antes da quimioterapia em pacientes com uma alta carga da doença (isto é, contagem de leucócitos >100,000/microlitro). Ocasionalmente, se o paciente apresentar sintomas e leucocitose, pode ser necessária uma leucaférese urgente.[54]

» **Transfusões**: podem ser necessárias transfusões de eritrócitos e plaquetas. Deve-se manter as contagens plaquetárias acima de 50,000/microlitro e normalizar os níveis de fibrinogênio e tempo de tromboplastina parcial (TTP) ativada por infusões de plasma fresco congelado e crioprecipitado.

» **Infecções**: os pacientes que apresentarem uma doença febril precisarão ser investigados e tratados adequadamente com agentes anti-infecciosos. É recomendável o acesso venoso central.

3a cuidados de suporte

Opções primárias

» **hidroxiureia**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para

Agudo

2000 mg duas vezes ao dia se não houver melhora na contagem de leucócitos após 3-4 dias

--E--

» **alopurinol**: 300-600 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **rasburicase**: 0.2 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 3-7 dias

» Os melhores cuidados de suporte (por exemplo, hidratação, hemoderivados, tratamento de infecções, medidas de leucorredução, tratamento da síndrome da lise tumoral, alívio dos sintomas) podem ser mais adequados aos pacientes incapazes de tolerar a quimioterapia.[54]

leucemia promielocítica aguda (LPA)

1a quimioterapia de indução: tretinoína associada a uma antraciclina

Opções primárias

» **tretinoína**

--E--

» **daunorrubicina**

-ou-

» **idarrubicina**

» A terapia de indução padrão para leucemia promielocítica aguda (LPA) inclui tretinoína oral, também conhecida como ácido all-trans-retinoico (ATRA), associada à quimioterapia baseada em antraciclina (isto é, idarrubicina ou daunorrubicina).

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxiureia**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 2000 mg duas vezes ao dia se não houver melhora na contagem de leucócitos após 3-4 dias

--E--

» **alopurinol**: 300-600 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

Agudo

» **rasburicase**: 0.2 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 3-7 dias

» Hidratação: deve-se iniciar a hidratação do paciente (com diurese e alcalinização da urina). É necessária a rápida correção das anormalidades eletrolíticas.

» Síndrome da lise tumoral aguda (SLTA): os tratamentos de primeira escolha são alopurinol e rasburicase. A rasburicase pode reverter rapidamente a hiperuricemia e é preferível em pacientes que apresentam hiperleucocitose ou insuficiência renal, pacientes que estão desenvolvendo síndrome da lise tumoral aguda (SLTA) ou que não toleram terapia oral.[74]

» Leucorredução: é recomendável com hidroxiureia antes da quimioterapia em pacientes com uma alta carga da doença (isto é, contagem de leucócitos >100,000/microlitro). A leucaférese não é rotineiramente recomendada em pacientes com LPA.[54]

» Transfusões: podem ser necessárias transfusões de eritrócitos e plaquetas. Deve-se manter as contagens plaquetárias acima de 50,000/microlitro e normalizar os níveis de fibrinogênio e tempo de tromboplastina parcial (TTP) ativada por infusões de plasma fresco congelado e crioprecipitado.

» Infecções: os pacientes que apresentarem uma doença febril precisarão ser investigados e tratados adequadamente com agentes anti-infecciosos. É recomendável o acesso venoso central.

mais

quimioterapia de consolidação: tretinoína associada a uma antraciclina com ou sem citarabina

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **tretinoína**

--E--

» **daunorrubicina**

-ou-

» **idarrubicina**

OU

» **tretinoína**

--E--

» **daunorrubicina**

Agudo

-ou-

» idarrubicina

--E--

» citarabina

» Os esquemas de consolidação são ditados pela terapia de indução original. Por isso, deve-se usar tretinoína oral (também conhecida como ácido all-trans-retinoico, ATRA) associada à quimioterapia baseada em antraciclina (isto é, idarrubicina ou daunorrubicina), como na terapia de indução.

» Para pacientes com alto risco de recidiva (por exemplo, contagem leucocitária >100,000/microlitro à apresentação), pode-se acrescentar citarabina a esse esquema.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais**quimioterapia de manutenção: tretinoína associada à terapia com antimetabólitos**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» tretinoína

-e-

» metotrexato

-e-

» mercaptopurina

» A terapia de manutenção geralmente consiste em tretinoína oral (também conhecida como ácido all-trans-retinoico, ATRA) associada à terapia com antimetabólitos (metotrexato associado a mercaptopurina) por 1 ou 2 anos.[72]

» Recomenda-se biópsia da medula óssea para avaliação de doença residual mínima a cada 3 meses durante a manutenção.

» A dosagem é alterada conforme as contagens de sangue periférico.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

» Em alguns países, como o Reino Unido, a quimioterapia de manutenção não é mais utilizada para LPA.

Agudo

1a **quimioterapia de indução: tretinoína associada ao arsênio****Opções primárias**

» tretinoína

-e-

» trióxido de arsênio

» Para pacientes incapazes de tolerar a quimioterapia de antraciclina, a tretinoína oral (também conhecida como ácido all-trans-retinoico, ATRA) associada a trióxido de arsênio é um esquema alternativo para as fases de indução e consolidação.[67] Esse esquema foi estudado em pacientes com LPA em todos os grupos de risco (baixo, intermediário e alto), com resultados tendo mostrado que ele é tão efetivo quanto ATRA associado a quimioterapia em relação à sobrevida e à qualidade de vida, mas com toxicidade hematológica reduzida e menos recidivas.[68] [69] [70]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais**cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxiureia**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 2000 mg duas vezes ao dia se não houver melhora na contagem de leucócitos após 3-4 dias

--E--

» **alopurinol**: 300-600 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **rasburicase**: 0.2 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 3-7 dias

» **Hidratação**: deve-se iniciar a hidratação do paciente (com diurese e alcalinização da urina). É necessária a rápida correção das anormalidades eletrolíticas.

» **Síndrome da lise tumoral aguda (SLTA)**: os tratamentos de primeira escolha são alopurinol e rasburicase. A rasburicase pode reverter rapidamente a hiperuricemia e é preferível em pacientes que apresentam hiperleucocitose ou insuficiência renal, pacientes que estão desenvolvendo síndrome da lise tumoral aguda (SLTA) ou que não toleram terapia oral.[74]

Agudo

» Leucorredução: é recomendável com hidroxureia antes da quimioterapia em pacientes com uma alta carga da doença (isto é, contagem de leucócitos >100,000/microlitro). A leucaférese não é rotineiramente recomendada em pacientes com LPA.[54]

» Transfusões: podem ser necessárias transfusões de eritrócitos e plaquetas. Deve-se manter as contagens plaquetárias acima de 50,000/microlitro e normalizar os níveis de fibrinogênio e tempo de tromboplastina parcial (TTP) ativada por infusões de plasma fresco congelado e crioprecipitado.

» Infecções: os pacientes que apresentarem uma doença febril precisarão ser investigados e tratados adequadamente com agentes anti-infecciosos. É recomendável o acesso venoso central.

mais **quimioterapia de consolidação: tretinoína associada ao arsênio**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» tretinoína

-e-

» trióxido de arsênio

» Para pacientes incapazes de tolerar a quimioterapia de antraciclina, a tretinoína oral (também conhecida como ácido all-trans-retinoico, ATRA) associada a trióxido de arsênio é um esquema alternativo para as fases de indução e consolidação.[67] Esse esquema foi estudado em pacientes com LPA em todos os grupos de risco (baixo, intermediário e alto), com resultados tendo mostrado que ele é tão efetivo quanto ATRA associado a quimioterapia em relação à sobrevida e à qualidade de vida, mas com toxicidade hematológica reduzida e menos recidivas.[68] [69] [70]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais **quimioterapia de manutenção: tretinoína associada à terapia com antimetabólitos**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» tretinoína

-e-

Agudo

■ **síndrome de diferenciação de leucemia promielocítica aguda (LPA) ou do ácido all-trans-retinoico (ATRA)**

adjunto

» metotrexato
-e-
» mercaptopurina

» A terapia de manutenção geralmente consiste em tretinoína oral (também conhecida como ácido all-trans-retinoico, ATRA) associada à terapia com antimetabólitos (metotrexato associado a mercaptopurina) por 1 ou 2 anos.^[72]

» Recomenda-se biópsia da medula óssea para avaliação de doença residual mínima a cada 3 meses durante a manutenção.

» A dosagem é alterada conforme as contagens de sangue periférico.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

» Em alguns países, como o Reino Unido, a quimioterapia de manutenção não é mais utilizada para LPA.

descontinuação do medicamento + corticosteroide

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **dexametasona:** 10 mg por via intravenosa duas vezes ao dia por 3-5 dias, em seguida reduzir gradualmente a dose ao longo dos 14 dias seguintes

» Essas síndromes respondem ao tratamento imediato com dexametasona e descontinuação temporária do ATRA ou trióxido de arsênio até os sintomas cessarem, momento em que é possível retomar o medicamento.

■ **doença do sistema nervoso central (SNC) detectável**

adjunto

citarabina intratecal

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» citarabina

» Se houver suspeita de doença do sistema nervoso central (SNC), deve-se administrar citarabina por via intratecal no momento da punção lombar diagnóstica. Se a infiltração for confirmada, a citarabina intratecal deverá ser administrada 3 vezes por semana até limpar o líquido cefalorraquidiano (LCR) e, depois, a cada

Agudo

2 semanas até a conclusão do tratamento de consolidação.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

Em curso

leucemia mielogênica aguda (LMA) recidivante

■ <60 anos

1a

avaliação de ensaio clínico ou quimioterapia de resgate associada ao transplante de células-tronco

Opções primárias

» ensaio clínico

Opções secundárias

» citarabina: esquema terapêutico em altas doses

-e-

» transplante alogênico de células-tronco

OU

» citarabina

-e-

» daunorrubicina

-e-

» etoposídeo

-e-

» transplante alogênico de células-tronco

Opções terciárias

» terapia de reindução com o esquema original

» A recidiva ocorre em 50% dos pacientes, mas 50% a 60% deles podem alcançar uma segunda remissão com quimioterapia de resgate. Preditores de resposta importantes da quimioterapia de indução são idade, cariótipo, duração da primeira remissão e história de transplante de células-tronco (TCT) prévia.^[66]

» Se possível, deve-se oferecer aos pacientes a opção de participar de um protocolo clínico. Nos pacientes mais jovens e aptos, pode-se considerar a quimioterapia de resgate (geralmente uma combinação de altas doses de citarabina ou a dose padrão com outros

Em curso

medicamentos). Nesses pacientes, deve-se oferecer um transplante alogênico de células-tronco para reduzir o risco de recidiva.

» Se ocorrer recidiva após 6 meses, deve-se considerar o tratamento com a terapia de indução inicial para todos os pacientes.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxiureia**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 2000 mg duas vezes ao dia se não houver melhora na contagem de leucócitos após 3-4 dias

--E--

» **alopurinol**: 300-600 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **rasburicase**: 0.2 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 3-7 dias

» Hidratação: deve-se iniciar a hidratação do paciente (com diurese e alcalinização da urina). É necessária a rápida correção das anormalidades eletrolíticas.

» Síndrome da lise tumoral aguda (SLTA): os tratamentos de primeira escolha são alopurinol e rasburicase. A rasburicase pode reverter rapidamente a hiperuricemia e é preferível em pacientes que apresentam hiperleucocitose ou insuficiência renal, pacientes que estão desenvolvendo síndrome da lise tumoral aguda (SLTA) ou que não toleram terapia oral.[74]

» Leucorredução: é recomendável com hidroxiureia antes da quimioterapia em pacientes com uma alta carga da doença (isto é, contagem de leucócitos >100,000/microlitro). Ocasionalmente, se o paciente apresentar sintomas e leucocitose, pode ser necessária uma leucaférese urgente.[54]

» Transfusões: podem ser necessárias transfusões de eritrócitos e plaquetas. Deve-se manter as contagens plaquetárias acima de 50,000/microlitro e normalizar os níveis de fibrinogênio e tempo de tromboplastina parcial

Em curso

■ ≥60 anos

1a

(TTP) ativada por infusões de plasma fresco congelado e crioprecipitado.

» Infecções: os pacientes que apresentarem uma doença febril precisarão ser investigados e tratados adequadamente com agentes anti-infecciosos. É recomendável o acesso venoso central.

avaliação de ensaio clínico com ou sem transplante de células-tronco ou esquema de reindução

» Para os pacientes idosos com doença de alto risco ou após a primeira remissão, é possível fazer um transplante de células-tronco (TCT) de condicionamento com intensidade reduzida no contexto de um ensaio clínico.

» Se ocorrer recidiva após 6 meses, deve-se considerar o tratamento com a terapia de indução inicial para todos os pacientes.

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxiureia**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 2000 mg duas vezes ao dia se não houver melhora na contagem de leucócitos após 3-4 dias

--E--

» **alopurinol**: 300-600 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **rasburicase**: 0.2 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 3-7 dias

» Hidratação: deve-se iniciar a hidratação do paciente (com diurese e alcalinização da urina). É necessária a rápida correção das anormalidades eletrolíticas.

» Síndrome da lise tumoral aguda (SLTA): os tratamentos de primeira escolha são alopurinol e rasburicase. A rasburicase pode reverter rapidamente a hiperuricemia e é preferível em pacientes que apresentam hiperleucocitose ou insuficiência renal, pacientes que estão desenvolvendo síndrome da lise tumoral aguda (SLTA) ou que não toleram terapia oral.^[74]

» Leucorredução: é recomendável com hidroxiureia antes da quimioterapia em pacientes com uma alta carga da doença (isto

Em curso

é, contagem de leucócitos >100,000/microlitro). Ocasionalmente, se o paciente apresentar sintomas e leucocitose, pode ser necessária uma leucaférese urgente.[54]

» Transfusões: podem ser necessárias transfusões de eritrócitos e plaquetas. Deve-se manter as contagens plaquetárias acima de 50,000/microlitro e normalizar os níveis de fibrinogênio e tempo de tromboplastina parcial (TTP) ativada por infusões de plasma fresco congelado e crioprecipitado.

» Infecções: os pacientes que apresentarem uma doença febril precisarão ser investigados e tratados adequadamente com agentes anti-infecciosos. É recomendável o acesso venoso central.

2a cuidados de suporte

Opções primárias

» **hidroxiureia**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 2000 mg duas vezes ao dia se não houver melhora na contagem de leucócitos após 3-4 dias

--E--

» **alopurinol**: 300-600 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **rasburicase**: 0.2 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 3-7 dias

» Os melhores cuidados de suporte (por exemplo, hidratação, hemoderivados, tratamento de infecções, medidas de leucorredução, tratamento da síndrome da lise tumoral, alívio dos sintomas) podem ser mais adequados aos pacientes incapazes de tolerar a quimioterapia.[54]

leucemia promielocítica aguda (LPA) refratária ou recidivante

1a terapia de resgate associada ao transplante de células-tronco

Opções primárias

» **trióxido de arsênio**

-e-

» **transplante alogênico de células-tronco**

Opções secundárias

» **trióxido de arsênio**

Em curso

» Para pacientes com doença refratária/recidiva após a terapia de consolidação ou manutenção, é necessário realizar mais tratamentos para alcançar a negatividade molecular.

» A melhor opção disponível é o uso de trióxido de arsênio seguido de transplante de células-tronco (TCT).[66] Em pacientes não qualificados para TCT, é possível continuar a terapia.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxiureia**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 2000 mg duas vezes ao dia se não houver melhora na contagem de leucócitos após 3-4 dias

--E--

» **alopurinol**: 300-600 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **rasburicase**: 0.2 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 3-7 dias

» Hidratação: deve-se iniciar a hidratação do paciente (com diurese e alcalinização da urina). É necessária a rápida correção das anormalidades eletrolíticas.

» Síndrome da lise tumoral aguda (SLTA): os tratamentos de primeira escolha são alopurinol e rasburicase. A rasburicase pode reverter rapidamente a hiperuricemia e é preferível em pacientes que apresentam hiperleucocitose ou insuficiência renal, pacientes que estão desenvolvendo síndrome da lise tumoral aguda (SLTA) ou que não toleram terapia oral.[74]

» Leucorredução: é recomendável com hidroxiureia antes da quimioterapia em pacientes com uma alta carga da doença (isto é, contagem de leucócitos >100,000/microlitro). A leucaférese não é rotineiramente recomendada em pacientes com LPA.[54]

» Transfusões: podem ser necessárias transfusões de eritrócitos e plaquetas. Deve-se manter as contagens plaquetárias acima de 50,000/microlitro e normalizar os níveis de fibrinogênio e tempo de tromboplastina parcial

Em curso

(TTP) ativada por infusões de plasma fresco congelado e crioprecipitado.

» Infecções: os pacientes que apresentarem uma doença febril precisarão ser investigados e tratados adequadamente com agentes anti-infecciosos. É recomendável o acesso venoso central.

Novidades

Gentuzumabe ozogamicina

A gentuzumabe ozogamicina é um medicamento imunoconjugado que compreende um anticorpo anti-CD33 ligado a caliqueamicina. Esse medicamento é internalizado por células leucêmicas ao se vincular ao antígeno de superfície CD33, que geralmente é expressado em blastos de LMA. Os eventos adversos mais importantes são hepatotoxicidade e mielotoxicidade. Ela é aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para adultos com LMA positiva para CD33 recém-diagnosticada e para pacientes com 2 anos de idade ou mais com LMA positiva para CD33 recidivante ou refratária. Administrada em combinação com quimioterapia de indução padrão, a gentuzumabe ozogamicina melhorou significativamente a sobrevida livre de eventos em comparação com a quimioterapia isolada em pacientes com LMA recém-diagnosticada.[75] Como monoterapia de primeira linha, ela melhorou a sobrevida global em comparação ao melhor padrão de cuidados em pacientes idosos com LMA que não são elegíveis para quimioterapia intensiva.[76]

Midostaurina

A midostaurina é um inibidor oral de quinase multifuncional. Em um ensaio clínico de fase III envolvendo pacientes de 60 anos de idade com LMA de FLT3-mutante recém-diagnosticada, demonstrou-se que a midostaurina adicionada à indução padrão e à quimioterapia de consolidação melhorou, estatística e significativamente, a sobrevida global e a sobrevida livre de eventos, em comparação ao placebo adicionado à indução padrão e à quimioterapia de consolidação.[77] A FDA aprovou esse inibidor para uso com quimioterapia em adultos com LMA de FLT3-mutante recém-diagnosticada. Um ensaio diagnóstico (LeukoStrat™ CDx FLT3 Mutation Assay) para detectar a mutação de FLT3 também foi aprovado pela FDA para uso com midostaurina.

Enasidenibe

O enasidenibe é um inibidor oral direcionado de isocitrato desidrogenase 2 (IDH2) mutante. A IDH2 mutante é encontrada em aproximadamente 12% dos pacientes com LMA. Em um estudo de fase I/II, o enasidenibe demonstrou uma taxa de resposta global de 40% em pacientes adultos com LMA recidivante/refratária e IDH2 mutante.[78] A sobrevida global mediana foi de 9.3 meses. A FDA aprovou esse inibidor para o tratamento de adultos que apresentam LMA recidivante/refratária e IDH2 mutante. Um ensaio diagnóstico (RealTime IDH2 Assay) para detectar mutações específicas no gene da IDH2 também foi aprovado pela FDA para uso com o enasidenibe.

Daunorrubicina/citarabina (combinação de dose fixa)

Uma combinação de dose fixa intravenosa lipossomal encapsulada de daunorrubicina (uma antraciclina) e citarabina (um antimetabólito) foi aprovada pela FDA para o tratamento de adultos com LMA relacionada à terapia (t-LMA) recém-diagnosticada ou LMA com alterações relacionadas a mielodisplasia (LMA-ARM). Pacientes com t-LMA ou LMA-ARM apresentam um prognóstico desfavorável. A aprovação da FDA foi baseada em um ensaio clínico randomizado e aberto envolvendo 309 pacientes com t-LMA recém-diagnosticada ou LMA-ARM. Os resultados do ensaio demonstraram uma sobrevida global significativamente melhor com a combinação de dose fixa de daunorrubicina/citarabina em comparação à combinação padrão de daunorrubicina e citarabina.[79] [80]

Venetoclax

O venetoclax é um inibidor seletivo de Bcl-2. Em um ensaio clínico aberto de fase II, o venetoclax demonstrou atividade de agente único em pacientes adultos com LMA recidivante/refratária.[81] Ensaio clínico em curso estão investigando o venetoclax para uso com baixas doses de citarabina em pacientes idosos (65 anos de idade ou mais) com LMA virgens de tratamento, que não são elegíveis para quimioterapia de indução intensiva contendo antraciclina. Os resultados preliminares foram promissores.

Ponatinibe

O ponatinibe é um novo inibidor de tirosina quinase (TKI), sintético e ativado por via oral, especialmente desenvolvido para inibir o BCR-ABL nativo, bem como formas mutantes da proteína que causam resistência, incluindo o gatekeeper mutante T315I que confere resistência a todos os TKIs atualmente aprovados. Dois ensaios clínicos fase II sugerem que o agente é geralmente bem tolerado e apresenta atividade antileucêmica substancial. É efetivo contra um espectro de mutações que surgem no desenvolvimento da resistência. Rash (38%) e trombocitopenia (37%) foram os efeitos adversos mais frequentes. A pancreatite foi observada em aproximadamente 7% dos pacientes. Eventos trombóticos arteriais ocorreram com exposição prolongada em 11.4% dos pacientes.[82]

Quizartinibe

O quizartinibe (anteriormente conhecido como AC220) é um novo inibidor de tirosina quinase receptor de classe III de segunda geração com atividade in vitro e in vivo do FLT3 potente e altamente efetiva. Um estudo fase II confirmou o alto grau de atividade de quizartinibe nos pacientes com leucemia mielogênica aguda (LMA) 137 FLT3-ITD-positivos e FLT3-ITD-negativos recidivantes/refratários a tratamento de segunda linha ou transplante de células-tronco hematopoiéticas.[83] Para pacientes FLT3-ITD-positivos, a taxa de remissão completa composta (CRc) foi de 44% (4% de RC [remissão completa], 0% de CRp [sem doença ativa mas com contagem plaquetária anormal] e 40% de CRi [sem doença ativa mas com contagem de eritrócitos e leucócitos anormal]), com uma duração mediana de resposta de 11.3 semanas e sobrevida global mediana de 23.1 semanas. Dos refratários à última terapia de LMA, 47% alcançaram uma CRc com quizartinibe. Para pacientes FLT3-ITD-negativos, a taxa de CRc foi de 34% (3% de RC, 3% de CRp e 29% de CRi), com uma duração mediana da resposta de 5.0 semanas e sobrevida global mediana de 25.6 semanas. Dos refratários à última terapia de LMA, 31% alcançaram uma CRc. A principal toxicidade observada foi prolongamento do intervalo QTcF (QTc corrigido pelo fator de correção Fridericia) com a dose de 300 mg.

Pacritinibe

O pacritinibe é um inibidor de tirosina quinase de terceira geração com potente atividade inibitória FLT3 e JAK1, tendo demonstrado atividades antitumorais promissoras em 2 modelos com camundongos de malignidades humanas e 4 estudos clínicos. Dois ensaios clínicos adicionais caracterizaram a farmacocinética do pacritinibe e o efeito da alimentação sobre o mesmo. Toxicologia pré-clínica e ensaios clínicos permitiram estabelecer a dose oral. Os efeitos adversos decorrentes do tratamento mais comumente relatados (>10%) em estudos fase I foram: diarreia, náuseas, vômitos, fadiga, edema periférico, pirexia, constipação, anemia, dispneia, astenia, distensão abdominal, trombocitopenia, epistaxe, dorsalgia, dor abdominal, hiperuricemia, tontura, insônia, sudorese noturna, sopro cardíaco, hiperbilirrubinemia, dor no membro, neutropenia, calafrios, anorexia, desidratação, tosse, petéquias, artralgia e lesões cutâneas. O pacritinibe também é um potente inibidor de FLT3 (IC₅₀ = 22 nM) e seu D835Y mutante resistente a medicamentos (IC₅₀ = 6 nM). No entanto, o pacritinibe difere de outros compostos de FLT3 que foram estudados em ensaios clínicos, já que ele não apresenta atividade contra a maior parte dos outros receptores de tirosina quinase de classe III. Dadas a sua potência e especificidade, o pacritinibe pode oferecer uma aplicação terapêutica única na LMA.[84]

Vosaroxina

O primeiro medicamento da classe de drogas derivadas de quinolona antineoplásicas. A vosaroxina intercala o ácido desoxirribonucleico (DNA) e inibe a atividade topoisomerase II. Ela demonstrou uma atividade antileucêmica promissora nos estudos iniciais para pacientes com LMA recidivante refratária e como terapia de atendimento primário em pacientes de LMA idosos, como agente único ou combinado à citarabina.[85] O estudo VALOR comparou a combinação de vosaroxina com dose intermediária de citarabina e placebo com citarabina em pacientes com LMA recidivante refratária. Os autores concluíram que, apesar de não haver diferença significativa na sobrevida global e segurança entre os grupos, a análise secundária preestabelecida estratificada por fatores aleatórios sugere que a adição de vosaroxina à citarabina pode ser de benefício clínico para alguns pacientes com LMA recidivante ou refratária.[86] Em 2017, suspendeu-se a solicitação de autorização de comercialização na Europa para a vosaroxina no tratamento de pacientes com LMA recidivante/refratária com 60 anos de idade ou mais. Tal suspensão deveu-se à alta probabilidade de que esse medicamento não fosse aprovado.

Decitabina

Um agente hipometilante que oferece uma opção terapêutica potencial para pacientes com LMA que não forem candidatos à quimioterapia de indução de remissão padrão. Por causa de seu perfil de segurança aceitável, a pesquisa está investigando o benefício clínico da decitabina junto com outras terapias antileucêmicas. Os possíveis papéis da decitabina no tratamento da LMA continuam sendo explorados em vários ensaios clínicos.[87] [88]

Guadecitabina (SGI-110)

Um novo agente hipometilante de segunda geração que inibe DNA metiltransferase. É formulada como um dinucleotídeo do medicamento decitabina com deoxyguanosina, que aumenta a meia-vida da decitabina.[89] Atualmente, está sendo avaliada em um grande estudo global de fase III em pacientes adultos com LMA não tratada previamente, que não são considerados candidatos à quimioterapia de indução de remissão intensiva (o ensaio ASTRAL-1).[90] A FDA concedeu a esse medicamento o estatuto de medicamento órfão.

Azacitidina

A azacitidina é um análogo sintético da purina que inibe DNA metiltransferases e é classificada como um agente desmetilante. Em um ensaio em pacientes com síndrome mielodisplásica com até 30% de blastos, demonstrou eficácia na indução de remissões completas e na redução da necessidade de transfusões. Um ensaio clínico randomizado e controlado fase III revelou que a sobrevida global foi significativamente prolongada em pacientes tratados com azacitidina.[91] Deve ser considerada para o tratamento de LMA em pacientes com baixa porcentagem de blastos.[92] O ensaio LMA 16 do Medical Research Council (MRC) do Reino Unido está avaliando o papel da azacitidina no prolongamento da sobrevida global e livre de doença nos cenários de manutenção após quimioterapia de indução intensiva e consolidação em pacientes de LMA idosos.[93]

Clofarabina

A clofarabina é o análogo da purina nucleosídeo de segunda geração criada como uma molécula híbrida para superar as limitações e incorporar as melhores qualidades da fludarabina e cladribina, usadas em neoplasias hematológicas. A clofarabina é um forte inibidor da síntese de DNA ao inibir a ribonucleotídeo redutase e a polimerase do DNA da mesma forma que outros análogos da purina. Porém, além disso, ela também rompe a integridade mitocondrial.[94] Estudos de fase I e fase II revelaram uma dose máxima tolerada com a qual os riscos de hepatotoxicidade e neurotoxicidade são pequenos; contudo, os riscos de uma mielotoxicidade significativa permanecem. Obteve-se a resposta da medula completa geral de 56% em um estudo fase II em 30 pacientes de LMA não tratados com idade mediana de 69 anos.[95] O papel da clofarabina na terapia de indução para LMA em pacientes idosos, tratados pela divisão intensiva e não intensiva, está sendo investigado no ensaio LMA16 do National Cancer Research Institute (NCRI) no Reino Unido.

Crenolanibe

Um inibidor de tirosina quinase de benzimidazol do tipo I. Inibe, seletiva e potencialmente, a sinalização de isoformas mutantes e de tipo selvagem dos receptores de tirosina quinase de classe III FLT3 e PDGFR alfa/beta. Atualmente, esse medicamento está sendo avaliado em pacientes adultos com LMA recidivante ou refratária e mutações ativadoras no FLT3 em um estudo de fase III.[96] A European Medicines Agency (EMA) conferiu a designação de medicamento órfão para o crenolanibe no tratamento de LMA.

MGD006

Uma molécula de redirecionamento de afinidade dupla de CD3 x CD123 que se liga a linfócitos T e células expressando CD123 para mediar a destruição de células T redirecionadas de células leucêmicas. No momento, está sendo avaliada em um estudo sobre progressão de dose de fase I.[97] A FDA concedeu a esse medicamento o estatuto de medicamento órfão.

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes com leucemia mielogênica aguda (LMA) devem ser monitorados rigorosamente em relação à recorrência da doença e ao desenvolvimento de complicações. Para pacientes com anormalidade detectável citogenética ou molecularmente à apresentação, os testes de doença residual são repetidos na medula óssea durante e após a conclusão do tratamento. Para pacientes sem essas anormalidades, recomenda-se hemograma completo regular de rotina para detectar citopenias.

Internações hospitalares frequentes podem ser necessárias para lidar com complicações, especialmente na febre neutropênica.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser aconselhados a manter uma boa higiene corporal e bucal. Recomenda-se o uso de enxaguatórios bucais antibacterianos, como clorexidina ou um enxaguatório bucal enzimático.

Os pacientes deverão procurar assistência médica imediatamente se desenvolverem qualquer sinal de infecção ou febre.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
síndrome da lise tumoral	curto prazo	alta
<p>Ocorre quando a quimioterapia é iniciada em pacientes que apresentam hiperleucocitose devido ao rompimento de um grande número de células leucêmicas. O resultado são distúrbios eletrolíticos e metabólicos na forma de hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipercalcemia e insuficiência renal.</p> <p>Ela pode ser evitada com medidas profiláticas como hidratação, alopurinol e ocasionalmente com o uso de rasburicase.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
leucostase	curto prazo	alta
<p>Consequência do processo de leucemia. Apresenta-se como dispneia, dor torácica, cefaleias, estado mental alterado, paralisia do nervo craniano ou priapismo.</p> <p>Hiperleucocitose geralmente é definida como uma contagem de leucócitos >100,000/microlitro e é considerada um fator de prognóstico desfavorável.</p> <p>É recomendável a leucorredução usando o medicamento hidroxiureia antes da quimioterapia em pacientes com uma alta carga da doença (isto é, contagem de leucócitos >100,000/microlitro). O objetivo é um efeito de citorredução na contagem de leucócitos para aproximadamente 30,000/microlitro.</p> <p>Ocasionalmente, se um paciente com leucemia mieloide aguda (LMA) apresentar sintomas de leucocitose, pode ser necessária uma leucaférese urgente; porém, isso não é rotineiramente recomendado para pacientes com leucemia promielocítica aguda (LPA).[54]</p> <p>É considerada uma emergência médica e requer tratamento imediato.</p>		
neutropenia	curto prazo	alta
<p>Consequência da infiltração da medula óssea por células leucêmicas e de efeitos adversos do tratamento.</p> <p>Fatores de crescimento, como o fator estimulador de colônias de granulócitos, demonstraram encurtar a duração da neutropenia e reduzir o risco de mortalidade por todas as causas na LMA.[101] [102]</p>		
pancitopenia	curto prazo	alta
<p>Consequência da infiltração da medula óssea por células leucêmicas e de efeitos adversos do tratamento.</p> <p>Como profilaxia, deve ocorrer transfusão de plaquetas caso a contagem de trombócitos seja <10,000/microlitro. A transfusão de eritrócitos concentrados é recomendada para manter o hematócrito >25%.</p>		
infecções	curto prazo	alta
<p>Tratamento antibiótico adequado deve abranger bactérias Gram-negativas. Além disso, a cobertura viral e fúngica deve ser considerada em pacientes persistentemente febris. A maioria dessas infecções é causada por micro-organismos Gram-negativos, bactérias Gram-positivas (principalmente estafilococos) e, mais raramente, por infecções fúngicas invasivas.</p> <p>São indicadas medidas para reduzir o risco de neutropenia febril, como higiene corporal, alimentos esterilizados, isolamento reverso ou filtragem de partículas do ar de alta eficiência e profilaxia antibiótica.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
coagulação intravascular disseminada (CIVD)	curto prazo	média
<p>A CIVD com frequência está presente no diagnóstico ou ocorre logo depois do início da quimioterapia nos pacientes com LPA. Ela ocorre mais raramente com leucemias monocíticas (LMA M4 e M5).</p> <p>Requer tratamento de emergência pois, não tratada, resulta em alto risco de morte hemorrágica. A indução da diferenciação de células tumorais com ácido all-trans-retinoico e a terapia de suporte com hemoderivados apropriados podem levar a uma rápida reversão da coagulopatia.</p>		
leucemia do sistema nervoso central (SNC)	curto prazo	baixa
<p>O comprometimento do SNC com leucemia ocorre em <5% dos pacientes com LMA. É mais comumente observada nos subgrupos M4 e M5 (linhagens monocíticas) da LMA e em leucemias promielocíticas agudas durante a recidiva.</p> <p>O exame morfológico e de citometria de fluxo do líquido cefalorraquidiano (LCR) confirma o diagnóstico.</p> <p>Tratada com quimioterapia intratecal.</p>		
síndrome de diferenciação de leucemia promielocítica aguda (LPA) ou do ácido all-trans-retinoico (ATRA)	curto prazo	baixa
<p>Tratamento com ATRA pode causar a síndrome do ácido retinoico ou ATRA.</p> <p>Ela se caracteriza por febre, retenção de líquido e uma contagem de leucócitos elevada (>10,000/microlitro).</p> <p>Os pacientes devem ser monitorados quanto à hipóxia, infiltrados pulmonares e derrame pleural.</p> <p>O tratamento com trióxido de arsênio pode produzir uma síndrome semelhante (síndrome de diferenciação LPA).</p> <p>Essas síndromes respondem ao tratamento imediato com dexametasona e descontinuação temporária do ATRA ou trióxido de arsênio até os sintomas cessarem, momento em que é possível retomar o medicamento.</p>		
complicações relacionadas à terapia protelada	longo prazo	baixa
<p>Algumas complicações em longo prazo são relacionadas à quimioterapia, como mielodisplasia, malignidades secundárias, disfunção endócrina (principalmente hipotireoidismo) e cardiomiopatia.</p> <p>Essas complicações precisam ser consideradas durante o acompanhamento em longo prazo dos pacientes. Além disso, deve ser realizada uma investigação apropriada se houver suspeita de possíveis complicações.</p> <p>Para pacientes mais jovens tratados de LMA, a infertilidade pode ser um problema, e eles devem ser encaminhados para as unidades de concepção assistida/fertilidade especializadas.</p>		

Prognóstico

A taxa de sobrevida de 5 anos de pacientes com leucemia mielogênica aguda (LMA) é de aproximadamente 25%.^[98]

Pacientes mais jovens (<60 anos de idade) e pacientes em boas condições clínicas

Em geral, apenas cerca de um terço dos pacientes entre 18 e 60 anos de idade com LMA serão curados com o tratamento. Entretanto, os pacientes são estratificados em grupos de risco usando 2 parâmetros que são marcadores de prognóstico de recidiva altamente significativos: citogenética no diagnóstico e porcentagem de blastos na medula óssea depois do primeiro ciclo de quimioterapia.^{[66] [95]}

Para pacientes de baixo risco com citogenética favorável (isto é, t(8;21) ou inv16) e independentemente dos resultados da medula depois do primeiro ciclo, a sobrevida de 5 anos e o risco de recidiva são de 76% e 23%, respectivamente.^[95]

Para pacientes de risco padrão (com citogenética nem favorável nem desfavorável, não >15% blastos na medula óssea depois do primeiro ciclo), a sobrevida de 5 anos e o risco de recidiva são de 48% e 52%, respectivamente.^{[46] [95]}

Pacientes de alto risco com citogenética adversa (isto é, -5, -7, del(5q), 3q anormal, t(9,22)) e/ou >15% blastos na medula óssea depois do primeiro ciclo de quimioterapia, a sobrevida de 5 anos e o risco de recidiva são de 21% e 73%, respectivamente.^[95]

Pacientes idosos (≥60 anos de idade)

A perspectiva geral para pacientes idosos é pior que a dos pacientes mais jovens. Isso se baseia na maior prevalência da citogenética desfavorável, mielodisplasia prévia nos pacientes idosos, maior incidência de multirresistência a medicamentos e maior frequência de condições médicas coexistentes que afetam a capacidade de tolerar o tratamento intensivo.^[95]

Embora seja possível obter taxas de remissão completa com a quimioterapia de indução padrão em quase 60% dos pacientes ≥60 de idade tratados com quimioterapia intensiva, há uma recidiva em quase 90% depois de 3 anos. Apenas cerca de 5% a 15% desses pacientes têm uma sobrevida livre de doença em longo prazo.^[95] Em ensaios comparados com uma abordagem menos agressiva ou paliativa, a quimioterapia intensiva demonstrou apenas um benefício de sobrevida marginal. Desfechos com agentes experimentais e transplantes de células-tronco alogênico com intensidade reduzida nos pacientes mais aptos desse grupo estão sendo estudados em vários ensaios clínicos.^[99]

Leucemia promielocítica aguda (LPA)

As taxas de cura da LPA com protocolos de tratamento atuais excedem 80%.^[100] O objetivo dos ensaios atuais é determinar esquemas que ofereçam a taxa de cura máxima com o mínimo de toxicidade.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukaemia in pregnancy

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2015

Suspected cancer: recognition and referral

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Management of acute promyelocytic leukemia

Publicado por: European LeukemiaNet

Última publicação em:
2009

Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults

Publicado por: European LeukemiaNet

Última publicação em:
2009

América do Norte

NCCN guidelines: acute myeloid leukemia

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2017

Diretrizes de tratamento

Europa

Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukaemia in pregnancy

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2015

Acute myeloblastic leukemia in adult patients: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2013

Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2011

Europa

Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults

Publicado por: European LeukemiaNet

Última publicação em:
2009

Management of acute promyelocytic leukemia

Publicado por: European LeukemiaNet

Última publicação em:
2009

América do Norte

NCCN guidelines: acute myeloid leukemia

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2017

Recursos online

1. [NCCN: current trials at NCCN member institution clinical trials sites](#) (*external link*)

Artigos principais

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Marsh JC, Ball SE, Cavanagh J, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2009 Oct;147(1):43-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2006 Feb;37(3):249-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- National Cancer Comprehensive Network. NCCN guidelines: acute myeloid leukemia. Version 3. 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3360-8. [Resumo](#)

Referências

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Appelbaum FR. Acute myeloid leukemia in adults. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, et al, eds. *Clinical oncology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2004:2825-2848.
3. Cancer Research UK. Acute myeloid leukaemia (AML) incidence statistics. June 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
4. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
5. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). Cancer stat facts. 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
6. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Oct 5;97(19):1407-27. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, et al. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica*. 2007 Oct;92(10):1389-98. [Texto completo](#) [Resumo](#)

8. Bizzozero D, Johnson K, Ciocco A. Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki 1946-1964. I. Distribution, incidence and appearance time. *N Engl J Med*. 1966 May 19;274(20):1095-101. [Resumo](#)
9. Jacobs A. Benzene and leukemia. *Br J Haematol*. 1989 Jun;72(2):119-21. [Resumo](#)
10. Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1991 Dec 12;325(24):1682-7. [Resumo](#)
11. Pedersen-Bjergaard J, Christiansen DH, Andersen MK, et al. Causality of myelodysplasia and acute myeloid leukemia and their genetic abnormalities. *Leukemia*. 2002 Nov;16(11):2177-84. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Pedersen-Bjergaard J, Andersen MT, Andersen MK. Genetic pathways in the pathogenesis of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:392-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Preudhomme C, Sagot C, Boissel N, et al. Favorable prognostic significance of CEBPA mutations in patients with de novo acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association (ALFA). *Blood*. 2002 Oct 15;100(8):2717-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Falini B, Mecucci C, Tiacci C, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Engl J Med*. 2005 Jan 20;352(3):254-66. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood*. 2001 Sep 15;98(6):1752-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Youn BS, Mantel C, Broxmeyer HE. Chemokines, chemokine receptors and hematopoiesis. *Immunol Rev*. 2000 Oct;177:150-74. [Resumo](#)
17. Anderlini P, Luna M, Kantarjian HM, et al. Causes of initial remission induction failure in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 1996 Apr;10(4):600-8. [Resumo](#)
18. Seymour JF, Pierce SA, Kantarjian H, et al. Investigation of karyotypic, morphologic and clinical features in patients with acute myeloid leukemia blast cells expressing the neural cell adhesion molecule (CD56). *Leukemia*. 1994 May;8(5):823-6. [Resumo](#)
19. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. Table 13.13: Myeloid leukemia: SEER Incidence rates, age-adjusted and age-specific Rates, by race and sex. In: *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2014. Based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014. [Texto completo](#)
20. Maciejewski JP, Risitano A, Sloand EM, et al. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. *Blood*. 2002 May 1;99(9):3129-35. [Texto completo](#) [Resumo](#)

21. Heaney ML, Golde DW. Myelodysplasia. N Engl J Med. 1999 May 27;340(21):1649-60. [Resumo](#)
22. Berk PD, Wasserman LR, Fruchtmann SM, et al. Treatment of polycythemia vera: a summary of trials conducted by the Polycythemia Vera Study Group. In: Wasserman LR, Berk PD, Berlin NI, eds. Polycythemia vera and the myeloproliferative disorders. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1995:166-194.
23. Silverstein MN, Brown AL Jr, Linman JW. Idiopathic myeloid metaplasia. Its evolution into acute leukemia. Arch Intern Med. 1973 Nov;132(5):709-12. [Resumo](#)
24. Rosenthal S, Canellos GP, DeVita VT Jr, et al. Characteristics of blast crisis in chronic granulocytic leukemia. Blood. 1977 May;49(5):705-14. [Resumo](#)
25. Alter BP. Fanconi's anemia and malignancies. Am J Hematol. 1996 Oct;53(2):99-110. [Resumo](#)
26. Bloom G, Warner S, Gerald P, Diamond JK. Chromosomal abnormalities in constitutional aplastic anemia. N Engl J Med. 1966 Jan 6;274(1):8-14. [Resumo](#)
27. D'Andrea AD, Dahl N, Guinan EC, et al. Marrow failure. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2002:58-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Gilman PA, Jackson DP, Guild HG. Congenital agranulocytosis, prolonged survival and terminal acute leukemia. Blood. 1970 Nov;36(5):576-85. [Resumo](#)
29. Rosen RB, Kang SJ. Congenital agranulocytosis terminating in acute myelomonocytic leukemia. J Pediatr. 1979 Mar;94(3):406-8. [Resumo](#)
30. Sieff CA, Nisbet-Brown E, Nathan DG. Congenital bone marrow failure syndromes. Br J Haematol. 2000 Oct;111(1):30-42. [Resumo](#)
31. Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? Ann Intern Med. 1969 Oct;71(4):747-52. [Resumo](#)
32. Smith ML, Cavenagh JD, Lister TA, et al. Mutation of CEBPA in familial acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2004 Dec 2;351(23):2403-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Bader J, Miller R. Neurofibromatosis and childhood leukemia. J Pediatr. 1978 Jun;92(6):925-9. [Resumo](#)
34. Forestier E, Israeli S, Beverloo B, et al. Cytogenetic features of acute lymphoblastic and myeloid leukemias in pediatric patients with Down syndrome: an iBFM-SG study. Blood. 2008 Feb 1;111(3):1575-83. [Resumo](#)
35. Shimizu Y, Schull WJ, Kato H. Cancer risk among atomic bomb survivors. The RERF Life Span Study. Radiation Effects Research Foundation. JAMA. 1990 Aug 1;264(5):601-4. [Resumo](#)
36. Rinsky RA, Smith AB, Hornung R, et al. Benzene and leukemia. An epidemiologic risk assessment. N Engl J Med. 1987 Apr 23;316(17):1044-50. [Resumo](#)

37. Kok PW, Ong CN. Blood and urinary benzene determined by headspace gas chromatography with photoionization detection: application in biological monitoring or low-level nonoccupational exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 1994;66(3):195-201. [Resumo](#)
38. Hayes RB, Yin SN, Doemeci M, et al. Benzene and the dose-related incidence of hematologic neoplasms in China. Chinese Academy of Preventive Medicine-National Cancer Institute Benzene Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1997 Jul 16;89(14):1065-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Lan Q, Zhang L, Li G, et al. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science*. 2004 Dec 3;306(5702):1774-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Mele A, Szklo M, Visani G, et al. Hair dye use and other risk factors for leukemia and pre-leukemia: a case control study. Italian Leukemia Study Group. *Am J Epidemiol*. 1994 Mar 15;139(6):609-19. [Resumo](#)
41. Brownson RC, Novotny TE, Perry MC. Cigarette smoking and adult leukemia. A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1993 Feb 22;153(4):469-75. [Resumo](#)
42. Williams RR, Horm JW. Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: interview study from the Third National Cancer Survey. *J Natl Cancer Inst*. 1977 Mar;58(3):525-47. [Resumo](#)
43. Blair A, Zahm SH, Pearce NE, et al. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health*. 1992 Aug;18(4):209-15. [Resumo](#)
44. Metayer C, Johnson ES, Rice JC. Nested case-control study of tumors of the hemopoietic and lymphatic systems among workers in the meat industry. *Am J Epidemiol*. 1998 Apr 15;147(8):727-38. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. Table 13.8: Acute myeloid leukemia: age-adjusted SEER incidence rates by year, race and sex. In: *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2014. Based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014. [Texto completo](#)
46. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1909-18. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Pastore F, Dufour A, Benthous T, et al. Combined molecular and clinical prognostic index for relapse and survival in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2014 May 20;32(15):1586-94. [Resumo](#)
48. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010 Jan 21;115(3):453-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 20;30(36):4515-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)

50. de Greef GE, van Putten WL, Boogaerts M, et al. Criteria for defining a complete remission in acute myeloid leukaemia revisited. An analysis of patients treated in HOVON-SAKK co-operative group studies. Br J Haematol. 2005 Jan;128(2):184-91. [Resumo](#)
51. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2003 Dec 15;21(24):4642-9. [Resumo](#)
52. Marsh JC, Ball SE, Cavanagh J, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Br J Haematol. 2009 Oct;147(1):43-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). Bone Marrow Transplant. 2006 Feb;37(3):249-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. National Cancer Comprehensive Network. NCCN guidelines: acute myeloid leukemia. Version 3. 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
55. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2009 Sep 24;361(13):1249-59. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. J Clin Oncol. 2013 Sep 20;31(27):3360-8. [Resumo](#)
57. Burnett AK, Hills RK, Milligan DW, et al. Attempts to optimize induction and consolidation treatment in acute myeloid leukemia: results of the MRC AML12 trial. J Clin Oncol. 2010 Feb 1;28(4):586-95. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Lee JH, Joo YD, Kim H, et al; Cooperative Study Group A for Hematology. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2011 Oct 6;118(14):3832-41. [Resumo](#)
59. Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, et al . Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2011 Mar 17;364(11):1027-36. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Willemze R, Suci S, Meloni G, et al. High-dose cytarabine in induction treatment improves the outcome of adult patients younger than age 46 years with acute myeloid leukemia: results of the EORTC-GIMEMA AML-12 trial. J Clin Oncol. 2014 Jan 20;32(3):219-28. [Resumo](#)
61. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. Blood. 2001 Sep 1;98(5):1302-11. [Resumo](#)

62. Mandelli F, Vignetti M, Suci S, et al. Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5397-403. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Gibson BE, Webb DK, Howman AJ, et al. Results of a randomized trial in children with acute myeloid leukaemia: medical research council AML12 trial. *Br J Haematol*. 2011 Nov;155(3):366-76. [Resumo](#)
64. Itzykson R, Gardin C, Pautas C, et al; Acute Leukemia French Association (ALFA). Impact of post-remission therapy in patients aged 65-70 years with de novo acute myeloid leukemia: a comparison of two concomitant randomized ALFA trials with overlapping age inclusion criteria. *Haematologica*. 2011 Jun;96(6):837-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009 Sep 24;361(13):1235-48. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol*. 2005 Mar 20;23(9):1969-78. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Powell BL, Moser B, Stock W, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3751-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto; German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group; Study Alliance Leukemia. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013 Jul 11;369(2):111-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al.; UK National Cancer Research Institute Acute Myeloid Leukaemia Working Group. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1295-305. [Resumo](#)
70. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, et al. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 trial. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 20;35(6):605-12. [Resumo](#)
71. Avvisati G, Lo-Coco F, Paoloni FP, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4716-25. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. Muchtar E, Vidal L, Ram R, et al. The role of maintenance therapy in acute promyelocytic leukemia in the first complete remission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28;(3):CD009594. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al; TOPPS Investigators. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2013 May 9;368(19):1771-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)

74. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood*. 2001 May 15;97(10):2998-3003. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. ClinicalTrials.gov. A randomized study of gemtuzumab ozogamicin (GO) with daunorubicine and cytarabine in untreated acute myeloid leukemia (AML) aged of 50-70 years old. July 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
76. Amadori S, Suci S, Selleslag DJ, et al. Gemtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: results of the randomized phase III EORTC-GIMEMA AML-19 trial. *Clin Oncol*. 2016 Mar 20;34(9):972-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):454-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017 Aug 10;130(6):722-31. [Resumo](#)
79. US Food and Drug Administration. FDA approves liposome-encapsulated combination of daunorubicin-cytarabine for adults with some types of poor prognosis AML. August 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
80. ClinicalTrials.gov. Phase III study of CPX-351 versus 7+3 in patients 60-75 years old with untreated high risk (secondary) acute myeloid leukemia (301). August 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
81. Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, et al. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer Discov*. 2016 Oct;6(10):1106-17. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Zirm E, Spies-Weisschart B, Heidel F, et al. Ponatinib may overcome resistance of FLT3-ITD harbouring additional point mutations, notably the previously refractory F691I mutation. *Br J Haematol*. 2012 May;157(4):483-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Levis MJ, Perl AE, Dombret H, et al. Final results of a phase 2 open-label monotherapy efficacy and safety study of quizartinib (AC220) in patients with FLT3-ITD positive or negative relapsed/refractory acute myeloid leukemia after second-line chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. 2012 ASH Annual Meeting. Oral sessions: abstract 673. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2012;120:673.
84. Tickenbrock L, Müller-Tidow C, Berdel WE, et al. Emerging Flt3 kinase inhibitors in the treatment of leukaemia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2006 Mar;11(1):153-65. [Resumo](#)
85. NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). Vosaroxin in combination with cytarabine for acute myeloid leukamaemia. June 2012 [internet publication]. [Texto completo](#)

86. Ravandi F, Ritchie EK, Sayar H, et al. Vosaroxin plus cytarabine versus placebo plus cytarabine in patients with first relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (VALOR): a randomised, controlled, double-blind, multinational, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Sep;16(9):1025-36. [Resumo](#)
87. Ganetsky A. The role of decitabine for the treatment of acute myeloid leukemia. *Ann Pharmacother.* 2012 Nov;46(11):1511-7. [Resumo](#)
88. Boubmer Y, Kantarjian H, Jorgensen J, et al. A randomized study of decitabine versus conventional care for maintenance therapy in patients with acute myeloid leukemia in complete remission. *Leukemia.* 2012 Nov;26(11):2428-31. [Resumo](#)
89. Saygin C, Carraway HE. Emerging therapies for acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol.* 2017 Apr 18;10(1):93. [Texto completo](#) [Resumo](#)
90. ClinicalTrials.gov. Clinical Trial No. NCT02348489. SGI-110 in adults with untreated acute myeloid leukemia (AML), not considered candidates for intensive remission induction. December 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
91. Fenaux P, Mufti G, Santini V, et al. Azacitidine treatment prolongs overall survival in higher-risk MDS patients compared with conventional care regimens: results of the AZA-001 phase III study. *Blood.* 2007;110:250a.
92. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 1;28(4):562-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. March 2011 [internet publication]. [Texto completo](#)
94. Ghanem H, Jabbour E, Faderl S, et al. Clofarabine in leukemia. *Expert Rev Hematol.* 2010 Feb;3(1):15-22. [Resumo](#)
95. Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *Br J Haematol.* 2006 Nov;135(4):450-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
96. ClinicalTrials.gov. Clinical Trial No. NCT02298166. Study of crenolanib in combination with chemotherapy in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia and activating FLT3 mutations. December 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
97. ClinicalTrials.gov. Clinical Trial No. NCT02152956. Safety study of MGD006 in relapsed/refractory acute myeloid leukemia (AML) or intermediate-2/high risk MDS. September 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
98. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. Table 13.16: Acute myeloid leukemia - 5-year relative and period survival by race, sex, diagnosis year and age. In: *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2014. Based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014. [Texto completo](#)

99. Burnett AK, Milligan D, Goldstone A, et al. The impact of dose escalation and resistance modulation in older patients with acute myeloid leukaemia and high risk myelodysplastic syndrome: the results of the LRF AML14 trial. *Br J Haematol*. 2009 May;145(3):318-32. [Resumo](#)
100. Kelaidi C, Chevret S, De Botton S, et al. Improved outcome of acute promyelocytic leukemia with high WBC counts over the last 15 years: the European APL Group experience. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 1;27(16):2668-76. [Resumo](#)
101. Gurion R, Belnik-Plitman Y, Gafter-Gvili A, et al. Colony-stimulating factors for prevention and treatment of infectious complications in patients with acute myelogenous leukemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;(6):CD008238. [Texto completo](#) [Resumo](#)
102. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 10;28(17):2914-24. [Resumo](#)

Imagens

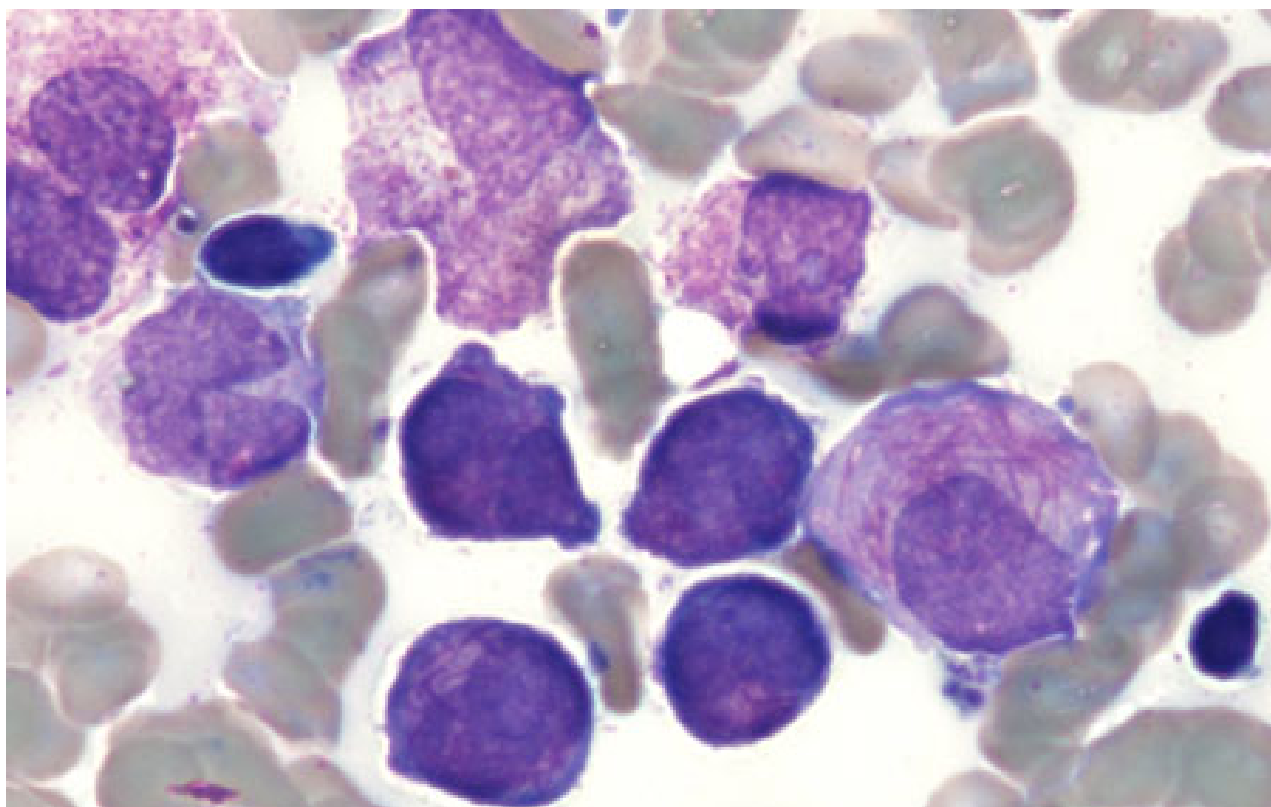


Figura 1: Esfregaço periférico de um paciente com leucemia promielocítica aguda mostrando promielócitos hipergranulares, alguns com grupos de bastonetes de Auer

Do acervo dos Drs. K. Raj e P. Mehta; usado com a permissão do paciente

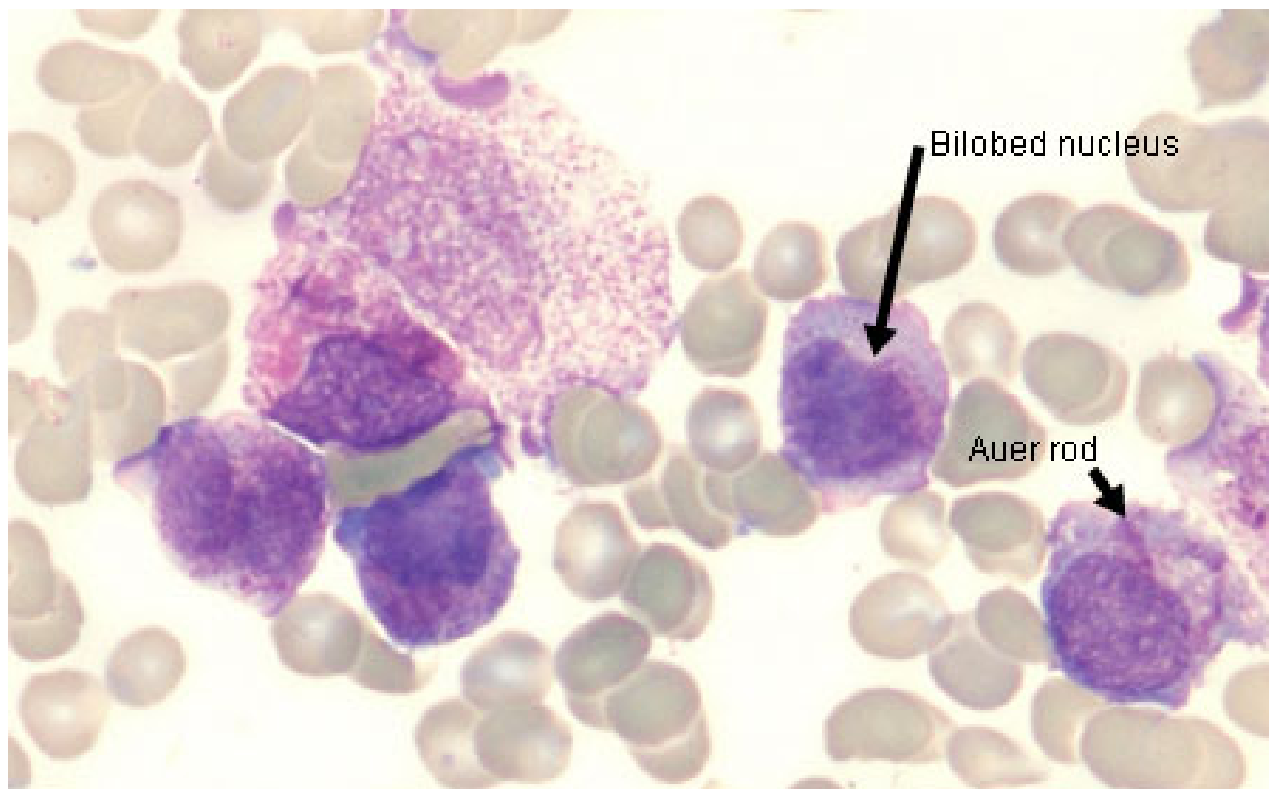


Figura 2: Esfregaço periférico de um paciente com leucemia promielocítica aguda mostrando promielócitos hipergranulares com núcleo bilobado e grupos de bastonetes de Auer

Do acervo dos Drs. K. Raj e P. Mehta; usado com a permissão do paciente

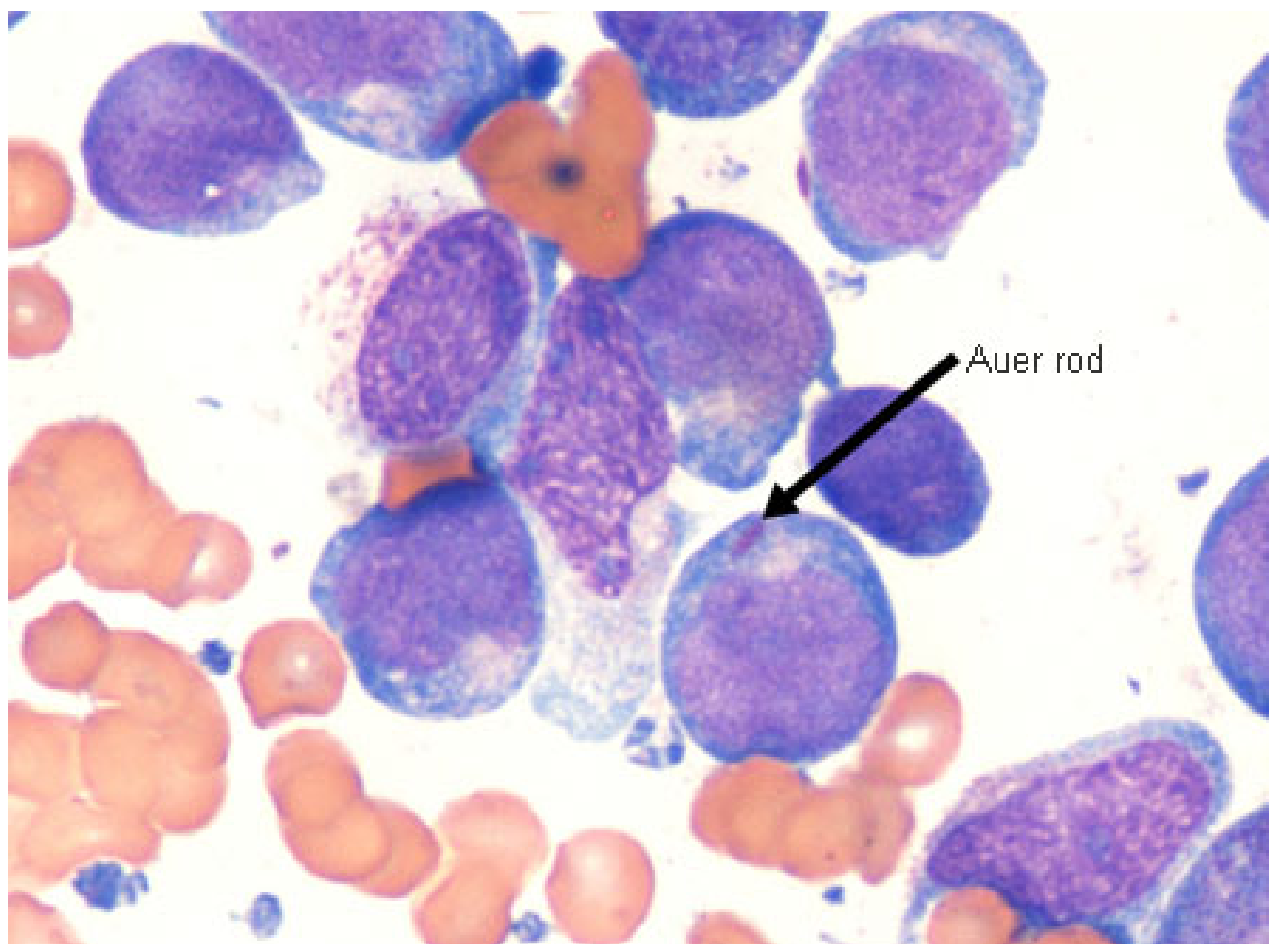


Figura 3: Esfregaço de sangue periférico de paciente com leucemia mielogênica aguda mostrando blastos mielóides com bastonete de Auer

Do acervo dos Drs. K. Raj e P. Mehta; usado com a permissão do paciente

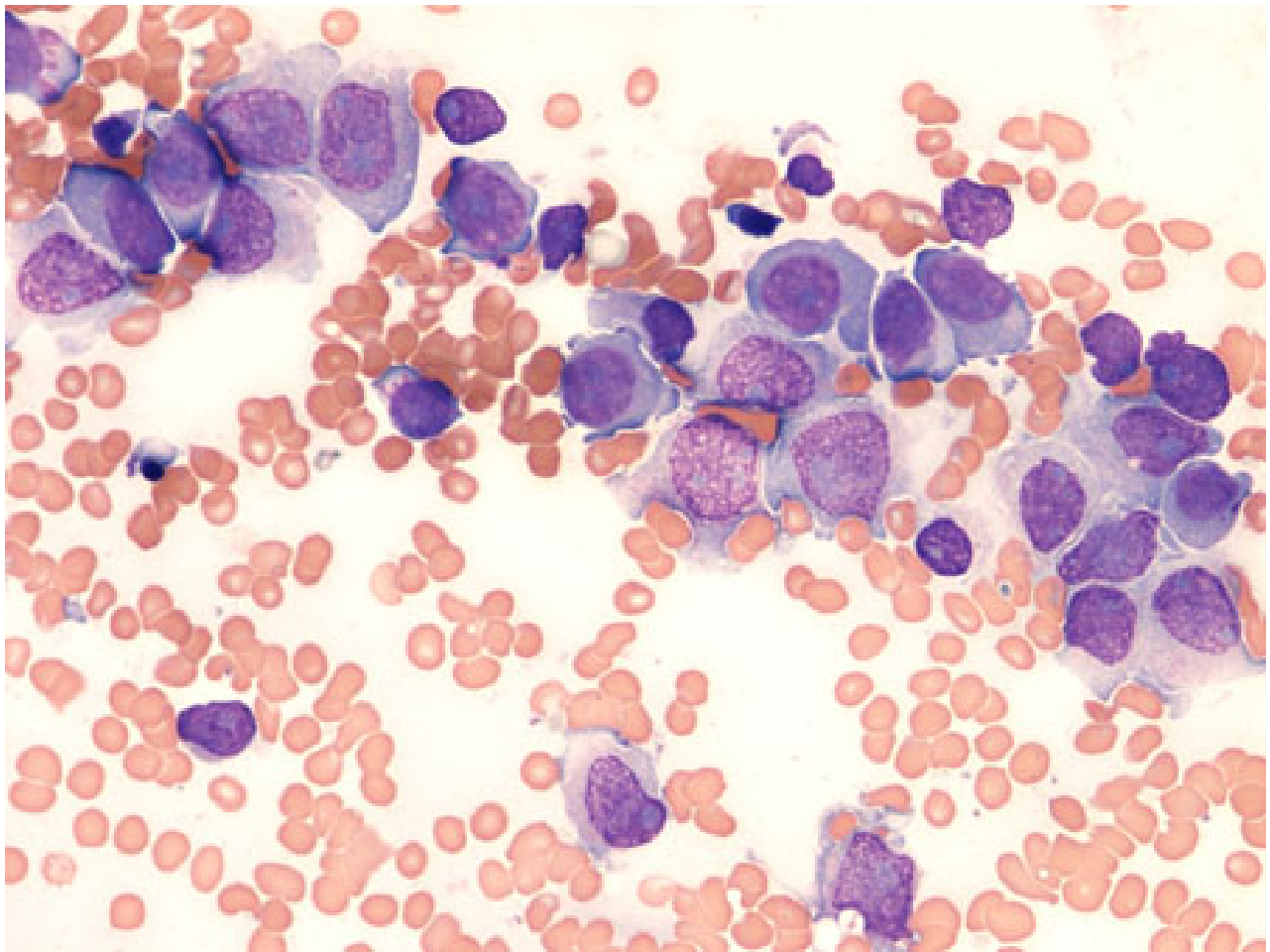


Figura 4: Esfregaço periférico de um paciente com leucemia mielogênica aguda monocítica aguda mostrando monoblastos

Do acervo dos Drs. K. Raj e P. Mehta; usado com a permissão do paciente

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Nov 10, 2017.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Kavita Raj, MD, MRCP, FRCPath, PhD

Consultant Haematologist
Guy's and St Thomas' NHS Trust, London, UK
DIVULGAÇÕES: KR declares that she has no competing interests.

Priyanka Mehta, MD, FRCP, FRCPath

Consultant Haematologist
University Hospital Bristol, Bristol, UK
DIVULGAÇÕES: PM declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Rebecca Connor, MD

Chief Fellow
Section of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston-Salem, NC
DIVULGAÇÕES: RC declares that she has no competing interests.

Roger M. Lyons, MD, FACP

Clinical Professor of Medicine
University of Texas Health Science Center, San Antonio, Cancer Care Network of South Texas, San Antonio, TX
DIVULGAÇÕES: RML declares that he has no competing interests.

Shankaranarayanan Paneesha, MD, MRCP, FRCPath

Consultant Haematologist
Department of Haematology and Stem Cell Transplantation, Heartlands Hospital, Birmingham, UK
DIVULGAÇÕES: SP declares that he has no competing interests.

David Marks, MD, MRCP, MRCPath

Professor of Haematology & Stem Cell Transplantation
Department of Molecular and Cellular Medicine, University of Bristol, UK
DIVULGAÇÕES: DM declares that he has no competing interests.