

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA

VINÍCIUS DE OLIVEIRA LINSBINSKI

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EM IDOSOS: EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS
TRATAMENTOS OFERTADOS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

PASSO FUNDO – RS

2025

VINÍCIUS DE OLIVEIRA LINSBINSKI

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EM IDOSOS: EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS
TRATAMENTOS OFERTADOS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Trabalho apresentado à Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus Passo Fundo, RS, como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Médica em Clínica Médica.

Orientadora: Dra. Denise Ramos de Almeida

PASSO FUNDO - RS

2025

Resumo

A leucemia mieloide aguda ainda é desafiadora frente a escolha terapêutica nos pacientes idosos que não elegíveis aos tratamentos intensivos. O presente estudo buscou avaliar a eficácia e segurança dos tratamentos disponível no Sistema Único de Saúde neste grupo de paciente, assim como, comparar com o uso associado ao Venetoclax, que vem demonstrando bons resultados. Trata-se de uma revisão sistemática, em que foi realizado um levantamento nas plataformas Scielo e PubMed para identificação dos artigos selecionados no período de 2020 a 2025, sendo selecionado 8 artigos para discussão. Os estudos demonstraram uma melhor taxa de remissão completa da doença (44,1%), sobrevida global média (10,4 meses) e independência transfusional (37%) dentro dos esquemas com associação do VEN. Entretanto, não foi encontrado pesquisas específicas com a população brasileira ou no âmbito do SUS, demonstrando necessidade de novos estudos nacionais e cautela ao optar por incluir o VEN no esquema terapêutico.

Descritores: “Leucemia Mieloide Aguda”, “Agente Hipometilante”, “Proteínas BCL2”, “Citarabina”.

Abstract

Acute myeloid leukemia remains challenging in terms of therapeutic choices for elderly patients who are not eligible for intensive treatments. This study aimed to evaluate the efficacy and safety of treatments available in the Brazilian Unified Health System (SUS) for this patient group, as well as to compare them with the use of Venetoclax, which has shown good results. This is a systematic review, in which a search was conducted on the Scielo and PubMed platforms to identify selected articles from 2020 to 2025, resulting in 8 articles being selected for discussion. The studies demonstrated a better rate of complete disease remission (44.1%), median overall survival (10.4 months), and transfusion independence (37%) within the regimens with the addition of VEN. However, no specific research was found with the Brazilian population or within the SUS, demonstrating the need for new national studies and caution when choosing to include VEN in the therapeutic regimen.

Descriptors: “Acute Myeloid Leukemia”, “Hypomethylating Agents”, “Venetoclax”, “Cytarabine”, “Proteins bcl-2”.

Sumário

Introdução	6
Justificativa	7
Objetivo Principal	7
Objetivo Secundários	8
Metodologia.....	8
Resultados	8
Discussão	11
Conclusão	12
Referências	13

Introdução

A leucemia mieloide aguda (LMA) é um grupo de doenças heterogêneas cuja incidência aumenta com a idade sendo a leucemia mais prevalente em idosos ^{11, 16}. E apesar de desconhecermos todos os fatores relacionados a sua etiologia, ela surge, principalmente, no decorrer de doenças hematológicas e/ou frente a um tratamento quimioterápico prévio ^{11 e 13}. Trata-se de uma doença que leva ao comprometimento do sistema hematopoiético a partir de uma célula clonal na medula óssea onde não ocorrerá a diferenciação celular da linhagem mieloide até a célula madura e funcional ^{12, 16}. O Instituto Nacional do Câncer estima que no triênio de 2023-25 ocorrerão 11.540 casos novos de leucemia por ano até 2025 ¹⁷.

Em 1976, foi desenvolvido uma classificação para LMA pelo Grupo Franco-Americano-Britânico, sendo dividido em 8 (oito) subtipos utilizando-se das características morfológicas e citoquímicas a fim de facilitar o diagnóstico ¹². Contudo, estudos posteriores quanto a etiologia dessas neoplasias levou a uma série de revisões, a fim de contemplar as novas descobertas acerca o funcionamento genético e moleculares dessas doenças. E em 2001, a Organização Mundial da Saúde publicou o terceiro livro de uma série de livros denominada de “*Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*” que posteriormente seria conhecido por “*WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*” (“Classificação dos tumores hematopoiéticos e do tecido linfóide”, em tradução livre), onde organizava a LMA a partir dessas alterações ⁶. Atualmente, temos disponível a quinta edição, publicada em 2022.

A hipercelularidade da população clonal leva a citopenia das demais populações caracterizando os sintomas desta doença, tais como astenia, dispnéia, eventos hemorrágicos, distúrbios da coagulação e infecções graves e/ou recorrentes durante seu curso. Os óbitos relacionados a LMA na maioria dos casos são secundários a quadros sépticos e hemorrágicos ¹⁴.

No Brasil, a Portaria n. 705, de 12 de agosto de 2014, rege as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda no Adulto ¹. O tratamento baseia-se em três momentos: A terapia inicial de indução, que tem como objetivo alcançar uma remissão completa, preferencialmente sem doença residual mínima (DRM) detectável; a terapia pós-remissão cujo objetivo é erradicar a DRM nos casos específicos; e a terapia de consolidação sendo usada para evitar a recaída da doença. Nos últimos 50 anos não houve grandes mudanças

na principal terapia quimioterápica de indução, única disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), comumente denominada “7+3”, na qual consiste em administrar 7 dias de citarabina em altas doses associadas a uma antraciclina nos primeiros 3 dias ¹.

Apesar dessa terapia ter melhorado significativamente a sobrevida dos pacientes adultos, passando de 8 meses na década de 1975-1979 para 46 meses no período de 2010-2014, não houve resultado semelhante nos idosos o qual ainda permanece um desafio ¹³. Entre os fatores, estão as múltiplas comorbidades presentes nessa faixa etária e o menor *status performance* encontrado, os quais acabam por preencher os critérios de contraindicações relacionadas aos protocolos convencionais ^{9, 10}. Além disso, naqueles que são elegíveis aos tratamentos, temos as complicações relacionado ao tratamento e a internação hospitalar visto a diminuição da reserva funcional com a idade.

Nos pacientes idosos abaixo de 75 anos e com performance status abaixo de 2 na escala de Zubrod e sem comorbidades são elegíveis a ser tratados como adultos jovens, isto é, dentro do protocolo 7+3 ¹. Já o paciente muito idoso, acima de 75 anos, a portaria brasileira recomenda o uso de citarabina em baixas doses ¹. Todavia, apesar de não estar disponível no âmbito da saúde pública, temos, no Brasil, outros quimioterápicos que demonstram melhores resultados quando comparado ao uso de citarabina em baixas dose associado com ou sem hipometilantes.

Justificativa

Apesar dos avanços no tratamento quimioterápico da leucemia mieloide crônica em paciente adultos, ainda é desafio aos médicos especialistas o tratamento dos pacientes idosos, principalmente os muitos idosos (acima de 75 anos), diante das complicações inerentes ao protocolo, a presença de múltiplas comorbidades e a menor capacidade funcional dos pacientes nessa faixa etária. Desse modo, torna-se imperativo conhecer detalhadamente os protocolos disponíveis dentro do contexto da saúde pública no Brasil, assim como estar sempre atualizado das novas possibilidades terapêuticas que possam vir a ser implementada no SUS.

Objetivo Principal

Analisar eficácia e segurança dos tratamentos quimioterápicos para LMA em idoso disponível no SUS.

Objetivo Secundários

Comparar com outros protocolos quimioterápicos disponível no Brasil.

Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura sobre a eficácia e segurança dos tratamentos disponível no SUS para LMA em pacientes idosos através da avaliação da sobrevida global, remissão completa e/ou eventos adversos. O trabalho foi realizado no período de janeiro a junho de 2025. Utilizamos o protocolo PRISMA para elaboração da revisão sistemática com a busca de artigos publicados nos últimos 5 anos nos portais de busca PubMed e Scielo, utilizando-se dos descritores e termos “Acute Myeloid Leukemia”, “LDAC”, “azacitidine” e “viale A”.

Os artigos foram inicialmente selecionados por seu título e resumo, sendo excluído os estudos com: Artigos pagos, população do estudo com menos de 65 anos, estudos descritivos (como relatos de casos, série de casos, etc.). Posteriormente, após leitura completa dos textos selecionados, foram inclusos aqueles com avaliação da sobrevida global, remissão completa e/ou eventos adversos dos tratamentos.

Foi realizado uma análise descritiva dos dados coletados acerca da idade média ao diagnóstico, taxa de CR e sobrevida média entre os esquemas terapêuticos: HMA (Hipometilantes), HMA+VEM (Venetoclax), LDAC (Citarabina em baixa dose), LDAC+VEN. O cálculo da idade média ao diagnóstico foi realizado a partir da divisão entre os somatórios da multiplicação entre a idade e quantidade de paciente de cada estudo pelo somatório de pacientes de todos os estudos. O calcula da média da sobrevida e da taxa de remissão completa ocorreu de maneira semelhante. Todas informações extraídas estão expostas na Tabela 1.

Resultados

Foram identificados 206 artigos publicados, sendo excluídos 179 estudos por: não ter texto completo disponível gratuitamente (1), possuíam como amostra uma população com menos de 65 anos (2) e não se tratar de estudo analítico (3) (Fig. 1). Após a leitura completa dos 27 artigos, foi excluído 7 artigos por não estar relacionado com objetivo deste estudo e 11 artigos por não avaliar os tratamentos disponíveis no SUS separadamente. Dos artigos, 8 entre os objetivos a avaliação da sobrevida global, 6 avaliavam a remissão completa e 2 avaliavam os efeitos adversos (Fig. 1).

No geral, foram incluídos 6.978 pacientes nos estudos, sendo 6.359 (91,1%) pacientes avaliados para sobrevida global e 2.545 (36,4%) para remissão completa. A idade média ao diagnóstico global foi de 75,7 anos.

A sobrevida média foi avaliada em 8 artigos para os esquemas de tratamento pesquisados. O uso de hipometilantes associados ao venetoclax apresentou a maior sobrevida global média entre os estudos, com 10,4 meses. O uso de isolado de HMA e do LDAC+VEN apresentou resultados semelhantes, 7,7 e 7,8 meses, respectivamente. O uso isolado de citarabina em baixa dose trouxe a pior sobrevida entre as médias do estudo com 6,3 meses.

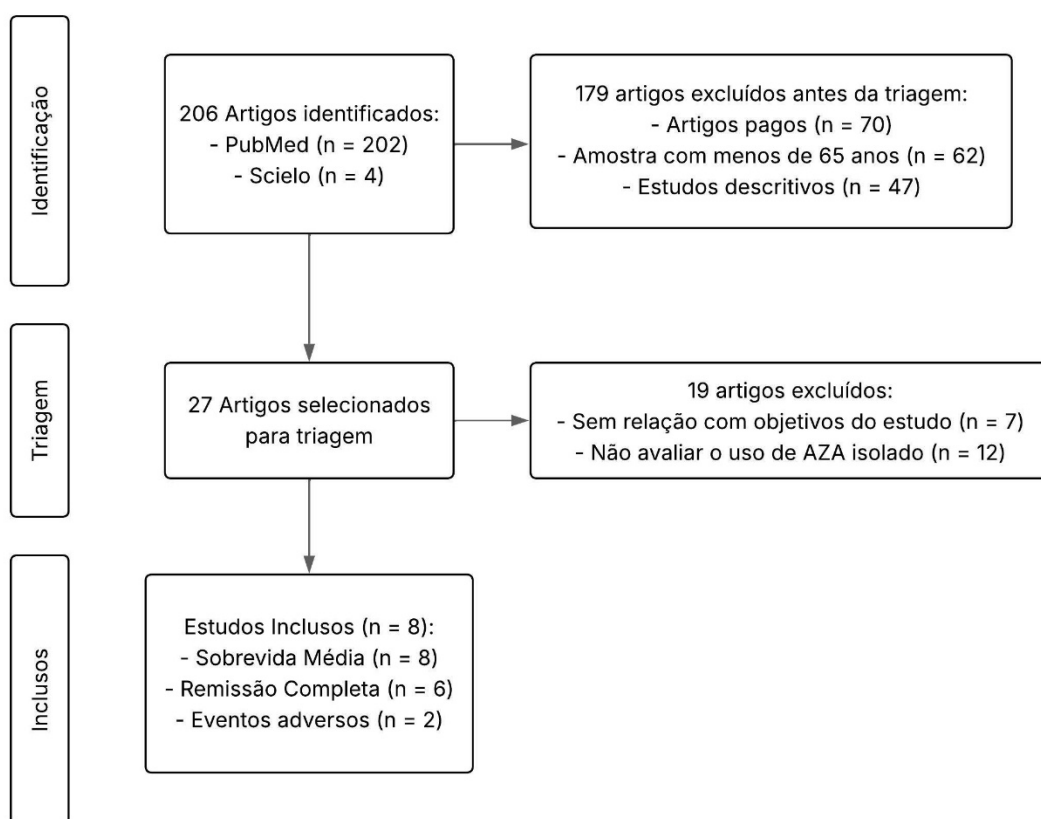


Figura 1 - Fluxograma para revisões sistemáticas conforme PRISMA-P

A taxa de remissão completa foi analisada em 6 artigos incluídos nesta revisão. O uso dos agentes hipometilantes e da citarabina em baixa dose, ambos associados ao venetoclax, apresentaram os melhores resultados terapêuticos com uma taxa CR de 44,1% e 27,7%, respectivamente. Quanto ao uso isolados deles, apresentaram resultados semelhantes com uma taxa de 19,1% ao uso de HMA e de 19,4% ao uso de LDAC.

Tabela 1. Resumos dos estudos incluídos relatando a taxa de remissão completa (CR) e Sobrevida Média

Estudo	N.	Características	Idade Média	Período	Objetivos	Esquemas Terapêuticos	N. por Esquema	CR	Sobrevida Média
Anderw H. Wei (2021) ³ Multicêntrico	211	Prospectivo	76	2019-2020	OS, CCR, TIR e EFS	LDCA + VEN LDCA + Placebo	143 68	28% 7,4%	8,4 4,1
Fabian Acker (2024) ⁴ Multicêntrico	213	Retrospectivo	76	2013-2022	OS e CCR	HMA + VEN HMA	125 88	57,7% 14%	7,9 4,9
Moaath K. Mustafa Ali ⁵ (2022) Unicêntrico	170	Retrospectivo	71,5	2013-2020	CCR, OS e EFS	AZA AZA + VEN DEC DEC + VEN	35 24 84 27	14,3% 58,3% 33,3% 44,4%	8 17,9 5,3 8,3
Anderw H. Wei (2020) ⁶ Multicêntrico	210	Prospectivo	76	2017-2018	OS, CCR e EFS	LDAC + VEN LDCA + Placebo	142 68	27% 7%	7,2 4,1
Courtney Dinardoo (2020) ⁷ Multicêntrico	431	Prospectivo	76	2017-2019	OS e CCR	AZA + VEN AZA	286 145	36,7 17,9	14,7 9,6
Anda Gershon (2023) ⁸ Multicêntrico	1.099	Retrospectivo	75	2014-2021	OS	HMA + VEN HMA HMA	619 480 809	- - 19%	9,2 5,7 9,9
Toshihiro Miyamoto (2022) ⁹ Multicêntrico	1762	Retrospectivo	74,5	2015-2018	OS, CCR	LDAC Outros BSC	199 302 452	27% 21% -	7,9 5,4 2,5
Amer M. Zeidan (2020) ¹⁰ (EUA)	2.263	Retrospectivo	77	2005-2015	OS e RBC TI	AZA DEC	1.154 1.109	- -	7,1 8,2

Abreviações: OS (*Overall survival* – Sobrevida média); CCR (*Composite Complete Remission* – Remissão Completa Composta); EFS (*Event-Free Survival* – Sobrevida Livre de Eventos); RBC TI (*Red Blood Cell Transfusion Independence* – Independência transfusional de concentrado de hemácias); LDCA (*Low-Dose Cytarabine* – Citarabina em baixa dose); VEN (Venetoclax); HMA (Hipometilantes); AZA (Azacitidina); DEC (Decitabina); BSC (*Best Supportive Care* – Cuidados paliativos), TIR (Transfusion Independence rates – Taxa de Independência Transfusional).

Discussão

Diante do desafio de tratar pacientes idosos não elegíveis para o tratamento convencional foi estabelecidos protocolos que fazem uso de citarabina em baixas doses ou uso de agentes hipometilantes, a depender da disponibilidade local. Todavia, apesar da melhora qualidade de vida e sobrevida dessa faixa etária sobre a quimioterapia intensiva, os índices ainda estavam aquém do desejado, permanecendo um prognóstico reservado frente ao diagnóstico.

Nos últimos 8 anos vem sendo realizados estudos com novas sugestões de esquemas terapêutico. Dentre eles, esquemas associados com uso de inibidores da célula de linfoma B (iBCL-2), como Venetoclax, vem ganhado destaque com aumento da sobrevida global média, da taxa de remissão completa, independência transfusional e duração da resposta ao tratamento^{3 - 10}. Porém, a distribuição do VEN não é realizada pelo SUS, com exceção dos centros que participam de pesquisas clínicas, estando disponível apenas os HMA e LDAC.

Na avaliação dos estudos inclusos nesta revisão, observamos um menor resultado nos tratamentos isolados em relação aos associados com iBCL-2 quando comparado em relação a sobrevida média (HMA vs. HMA+VEN, 7,7 vs. 10,4; LDAC vs. LDAC+VEN, 6,3 vs. 7,8). Entretanto, a sobrevida média do uso de HMA+VEN (10,4 meses) permaneceu abaixo do relatado no ensaio-clínico de fase III VIALE-A (14,7 meses), não sendo reproduzível com esse resultado em nenhum outro estudo. Esta diferença pode ser explicada pelos critérios de inclusão e exclusão para realização do ensaio-clínico, onde paciente com mais comorbidades e de maior gravidade acabam por ser excluídos, e incluídos subgrupos de pacientes que mais se beneficiariam com o novo esquema de tratamento, visto que foi observado uma menor taxa de LMA secundária^{5, 8 e 15}.

A taxa de remissão completa houve melhora quando associado com uso de VEN (HMA+VEN 44,1%, LDAC+VEN 27,7%, HMA 19,1% e LDAC 19,4%). Essa associação, além de alcançar uma taxa remissão completa antes do segundo ciclo de tratamento (LDAC 13% vs. LDAC+VEN 48%), também demonstrou aumento na duração da resposta ao tratamento (LDAC vs. LDCA+VEN, 8,3 vs. 17,1 meses).

A escolha do esquema terapêutico a ser usado também é influenciado pela qualidade de vida ofertada ao paciente visto que não se trata de uma doença curável e pode haver inúmeros sintomas inerentes a doença e complicações secundárias a ela. Conforme avaliou Wei et al., ao comparar a independência transfusional após o tratamento, o uso de citarabina em baixa dose associado ao VEN demonstrou melhores taxa de independência transfusional de concentrado de hemácias e plaquetas quando comparado ao uso isolado de LDAC, 35,1% e 14,3%, respectivamente. Em outro estudo realizado, porém, retrospectivo, a independência transfusional também apresentou melhores taxas no tratamento associado (LDAC+VEN vs. LDAC, 37% vs. 16%).

Dentre as limitações para o estudo, podemos citar que trata-se de um tema ainda novo em uma doença rara com poucas pesquisas encontradas com necessidade aumento do recorte temporal para 5 anos a fim obter-se uma quantidade de artigos válidas para estudo. Ademais, não foi encontrada pesquisas recentes específicas para população brasileira, o que impacta a avaliação de eficácia e segurança no âmbito do SUS.

Conclusão

O uso de HMA ou LDAC como alternativa ao uso de quimioterapia intensiva foi um o começo para estabelecimento de terapêuticas para os pacientes idosos não elegíveis para tratamento convencional. Todavia, estamos diante de novos protocolos que demonstram melhora significativa da eficácia e segurança no tratamento da LMA neste grupo ¹⁴. Apesar das pesquisas realizadas nos centros de referência pelo mundo não reproduzir os resultados encontrados na fase III do ensaio-clínico VIALE-A, os resultados demonstram uma evolução importante sobre esses índices. Vale ressaltar, que não foram encontradas pesquisas desses protocolos com a população brasileira, sendo de suma importância para auxiliar a avaliar os benefícios tanto no aspecto humano para o paciente quanto no administrativo para SUS ¹⁸.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 834, Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto, 05 de Setembro de 2014. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/l/leucemia-mieloide-aguda-do-adulto-diretrizes-diagnosticas-e-terapeuticas>. Acesso em: 30 de junho de 2025.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffa ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017.
3. WEI, Andrew H. et al. 6-month follow-up of VIALE-C demonstrates improved and durable efficacy in patients with untreated AML ineligible for intensive chemotherapy. *Blood Cancer Journal*, [s. l.], v. 11, n. 10, p. 163, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41408-021-00555-8>. Acesso em: 30 jun. 2025.
4. ACKER, Fabian et al. Real-world effectiveness of first-line azacitidine or decitabine with or without venetoclax in acute myeloid leukemia patients unfit for intensive therapy. *European Journal of Haematology*, [s. l.], v. 113, n. 5, p. 623–630, 2024. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.14278>. Acesso em: 30 jun. 2025.
5. MUSTAFA ALI, Moaath K. et al. Outcomes of Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients Treated With Hypomethylating Agents With or Without Venetoclax: A Propensity Score-Adjusted Cohort Study. *Frontiers in Oncology*, [s. l.], v. 12, p. 858202, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.858202/full>. Acesso em: 30 jun. 2025.
6. WEI, Andrew H. et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*, [s. l.], v. 135, n. 24, p. 2137–2145, 2020. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/135/24/2137/454176/Venetoclax-plus-LDAC-for-newly-diagnosed-AML>. Acesso em: 30 jun. 2025.
7. DINARDO, Courtney D. et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 383, n. 7, p. 617–629, 2020. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2012971>. Acesso em: 30 jun. 2025.

8. GERSHON, Anda et al. Early Real-World First-Line Treatment With Venetoclax Plus HMAs Versus HMA Monotherapy Among Patients With AML in a Predominately US Community Setting. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, [s. l.], v. 23, n. 5, p. e222–e231, 2023. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S215226502300037X>. Acesso em: 30 jun. 2025.
9. MIYAMOTO, Toshihiro et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients with AML unfit for first-line intensive chemotherapy*. *Leukemia & Lymphoma*, [s. l.], v. 63, n. 4, p. 928–938, 2022. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2021.2002321>. Acesso em: 30 jun. 2025.
10. ZEIDAN, Amer M. et al. Clinical outcomes of older patients with AML receiving hypomethylating agents: a large population-based study in the United States. *Blood Advances*, [s. l.], v. 4, n. 10, p. 2192–2201, 2020. Disponível em: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/4/10/2192/456022/Clinical-outcomes-of-older-patients-with-AML>. Acesso em: 30 jun. 2025.
11. CHOI, Jun H.; SHUKLA, Mihir; ABDUL-HAY, Maher. Acute Myeloid Leukemia Treatment in the Elderly: A Comprehensive Review of the Present and Future. **Acta Haematologica**, [s. l.], v. 146, n. 6, p. 431–457, 2023. Disponível em: <https://karger.com/article/doi/10.1159/000531628>. Acesso em: 15 de Junho de 2025.
12. GREER, John P.; OVID TECHNOLOGIES, INC (org.). **Wintrobe's clinical hematology**. 14th eded. Philadelphia, Pa: Wolters Kluwer, 2019.
13. DE KOUCHKOVSKY, I.; ABDUL-HAY, M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. **Blood Cancer Journal**, [s. l.], v. 6, n. 7, p. e441–e441, 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/bcj201650>. Acesso em: 15 de Junho de 2025.
14. Michael Heuser, Cédric Fernandez, Ole Hauch, Olga M Klibanov, Tanushree Chaudhary & Vincent Rives (2023) Therapies for acute myeloid leukemia in patients ineligible for standard induction chemotherapy: a systematic review, *Future Oncology*, 19:11, 789-810, DOI: 10.2217/fon-2022-1286
15. LALOI, Louise *et al.* Retrospective, real-life study of venetoclax plus azacitidine or low-dose cytarabine in French patients with acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy. **Cancer Medicine**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. 7175–7181, 2023.

Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.5459>. Acesso em: 29 nov. 2025.

16. ARANA-LUNA, Luara L. *et al.* Consenso de leucemia mieloide aguda en México. **Gaceta Médica de México**, [s. l.], v. 158, n. 73, 2022. Disponível em: https://www.gacetamedicademexico.com/frame_esp.php?id=699. Acesso em: 15 de Junho de 2025.
17. SANTOS, Marcell De Oliveira *et al.* Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [s. l.], v. 69, n. 1, 2023. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700>. Acesso em: 15 de Junho de 2025.
18. HELMAN, Ricardo *et al.* Acute myeloid leukemia: update in diagnosis and treatment in Brazil. **Einstein (São Paulo)**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 179–183, 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167945082011000200179&lng=en&tlng=en. Acesso em: 15 de Junho de 2025.