

## Transplante de Medula Óssea no Tratamento de Pacientes com Leucemia Mieloide Aguda: Revisão de Literatura<sup>1</sup>

UGUSTO CÉSAR MENEZES GAMBOA

Acadêmico de Biomedicina/Faculdade Estácio do Amazonas  
Manaus- AM, Brasil

CARLY ANNE OLIVEIRA VASCONCELOS

Acadêmico de Biomedicina/Faculdade Estácio do Amazonas  
Manaus- AM, Brasil

RAYSA LIBORIO DA SILVA

Acadêmico de Biomedicina/Faculdade Estácio do Amazonas  
Manaus- AM, Brasil

RODRIGO VIERA MARTINS

Acadêmico de Biomedicina/Faculdade Estácio do Amazonas  
Manaus- AM, Brasil

THAINA CRISTINA CARDOSO COSTA

Mestre em Hematologia e Docente do curso de Biomedicina  
Faculdade Estácio do Amazonas  
Manaus-AM, Brasil

### Abstract

*Acute myeloid leukemia (AML) is a disease that affects myeloid cells, causing increase leukemic cells number, thus the disease gets worse quickly. It occurs in both adults and children, but the incidence increases with age. It is characterized by clonal origin myeloid (cancer) cells abnormal proliferation accumulates in the bone marrow. There are some treatments proposed for AML, including bone marrow transplantation (BMT). In this study, a bibliographic review about the treatment of AML, from its pathogenesis to therapeutic resources application, highlighting the use of BMT was carried out. The disease general characteristics, post-transplant recurrence rate, and donation process were taken into account.*

---

<sup>1</sup>*Bone marrow transplantation in acute myelogenic leukemia patients treatment: literature review.*

**Keywords:** Allogeneic transplantation; Myeloid hematopoietic disorder; molecular remission.

**Resumo:**

*A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) afeta as células mieloides, fazendo com que estas não se desenvolvam normalmente e o número de células leucêmicas cresce de maneira rápida, dessa forma a doença agrava-se em um curto espaço de tempo. Ocorre tanto em adultos como em crianças, mas a incidência aumenta com a idade. É caracterizada pela proliferação anormal de células (câncer) mieloides de origem clonal que se acumulam na medula óssea. Existem alguns tratamentos propostos para a LMA entre eles o transplante de medula óssea (TMO). Nesse estudo foi realizado um levantamento bibliográfico sobre o tratamento da LMA, da patogenia até a aplicação de recursos terapêuticos, destacando a utilização do TMO. Foram levadas em consideração as características gerais da doença, o índice de recidivas pós transplante e o processo de doação.*

**Palavras-chave:** Transplante alogênico; Distúrbio hematopoiético mieloide; Remissão molecular.

## 1. INTRODUÇÃO

As leucemias são neoplasia malignas dos glóbulos brancos, na maioria das vezes de origem desconhecida e se caracteriza pelo acúmulo de células doentes na medula óssea (INCA, 2021). Dentre os tipos de leucemias, a leucemia mieloide aguda (LMA) é caracterizada por apresentar em uma série de mutações genéticas nas células troncos mieloides resultando na formação de blastos (ABRALE, 2021).

Os números das células saudáveis (vermelhas, brancas e plaquetas) podem diminuir, com isso o paciente inicia um quadro de anemias, infecções e sangramentos (MEIRELLES et al., 2019). Esta patologia acomete predominantemente idosos acima de 60 anos de idade, sendo mais comum no sexo masculino. Cerca de 15% a 20% das LMA são em crianças e 80% em adultos (OLIVEIRA, 2017).

Segundo o INCA (2021), o transplante de medula óssea é um tipo de tratamento proposto para algumas doenças que afetam as células do sangue, como os linfomas e as leucemias. Sendo a última alternativa com pacientes, portadores de LMA, que não responderam o tratamento com quimioterapia e radioterapia.

Apesar dos esforços de rastreamento de diagnóstico precoce, o câncer é a segunda causa de morte no mundo. O número de mortes, no Brasil, aumentou cerca de 15% desde 2015 e o transplante de medula óssea vem sendo a única esperança de cura para muitos portadores de leucemias e outras doenças do sangue (GOUVEIA et al., 2020).

Em decorrência da necessidade de ampliação de conhecimento a respeito dessa doença e seus tratamentos, realizou-se uma revisão de literatura sobre a Leucemia Mieloide Aguda, sua patogenia, doação e aplicação dos recursos terapêuticos, destacando a utilização do transplante de medula óssea.

## **2. METODOLOGIA**

Foi realizado um levantamento bibliográfico sobre a LMA, enfatizando o tratamento com transplante de medula óssea. Dessa forma, foi levado em consideração as características gerais da doença, como também a realidade atual do tratamento, o índice de recidivas pós transplante, o processo de doação, averiguando a possibilidade de inovação no tratamento com medula óssea.

Utilizou-se os bancos de dados do Scielo, o qual é mantido pela FAPESP e possui sua infraestrutura institucional estabelecida na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) por meio da Fundação de Apoio à UNIFESP (FAPUNIFESP) e PubMed, o qual é desenvolvido e mantido pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI), ambos são plataformas gratuitas.

Foram utilizados os seguintes descritores: “Leucemia mieloide aguda”, “transplante alogênico de medula óssea”, “tratamento para leucemia mielóide aguda”, tanto na língua portuguesa quanto inglesa, além de livros de hematologia e sites governamentais. Considerou-se artigos publicados nos últimos 5 anos (2017 a 2021), tendo em vista uma visão mais atual da literatura, nos idiomas português e inglês e artigos com disponibilidade completa no banco de dados.

### **3. RESULTADOS**

Após as pesquisas nos bancos de dados bibliográficos, utilizando-se os descritores, obteve-se um total de 428 artigos que abordavam a temática desse estudo. Optou-se por utilizar apenas os artigos publicados recentemente como artigos de pesquisa e revisões, que mostrassem uma visão detalhada sobre os assuntos desta pesquisa.

#### **3.1 Leucemia Mieloide Aguda**

A leucemia mieloide aguda (LMA), é caracterizada por um distúrbio das células hematopoiéticas mieloides, ocasionando o descontrole na produção de células sanguíneas normais. Com a proliferação das células da linhagem mieloide, há a produção de células imaturas (mieloblastos) e a diminuição das células de defesa do corpo, ocasionando alguns sintomas típicos da LMA (SANTOS et al., 2019). A LMA é uma doença precursora das células-tronco da linhagem mieloide (plaquetas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos, com exceção das células B e T) e como outras doenças malignas, devido a variações genéticas, possui alterações neoplásicas e proliferação clonal (PELCOVITS; NIROULA, 2020).

Os sintomas mais frequentes da LMA incluem: eritropenia, leucopenia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, linfomegalia, dores nos ossos e articulações (INCA, 2021). Essa doença está correlacionada a vários fatores, entre eles a idade, na qual a incidência é maior em adultos acima dos 60 anos, exposição à produtos químicos, tóxicos e radiação, doenças mieloproliferativas, doenças genéticas e predisposição genética (ABRALE, 2021).

Vago e Gojo (2020, p. 1552) descrevem a LMA como “uma doença genética, epigenética e clinicamente heterogênea, caracterizada pelo acúmulo e expansão de células mieloides imaturas na medula óssea (BM) e sangue periférico (PB), com consequente falência da hematopoiese normal”.

O diagnóstico da LMA é obtido por meio da anamnese realizada no paciente, exames hematológicos, além de exames confirmatórios de citogenética, citoquímica, imunofenotipagem e estudos de genética molecular para se avaliar a classificação da

doença e o grupo de risco em que o paciente se encontra (SILVA; CABRAL, 2020).

Nesse sentido, o diagnóstico da LMA ocorre da seguinte forma, de acordo com Santos et al. (2019, p. 282-283):

Os passos para a confirmação incluem a realização de uma punção do sangue medular, mielograma que segundo a OMS, se a contagem dos blastos se apresentam maior que 20-30%, segundo a FAB, constata-se diagnóstico de LMA que na maioria dos casos apresentam medula hiper celular com intensa infiltração de blastos nos tecidos adiposos, substituindo os elementos normais da medula por células leucêmicas. O segundo procedimento que pode ser realizado é a aspiração medular, que será encaminhada passando por exames citoquímicos, como coloração e imunofenotipagem, sendo o citoquímico o complemento mais antigo que estuda a composição química unindo morfologia e bioquímica (Santos et al., 2019, p.282-283).

### **3.2 Tratamento**

Durante o século XX e início do século XXI, os paradigmas de tratamento permaneceram iguais, com derivações sobrevivência, continuando estagnadas por bastante tempo. Pesquisas recentes mudaram a compreensão das variações genéticas da doença, que levaram a descoberta de novas terapias promissoras, aumentando as esperanças de melhores resultados no futuro, como exemplo o transplante de medula óssea para o tratamento LMA (PELCOVITS; NIROULA, 2020).

O transplante de medula óssea (TMO), consiste na substituição da medula óssea defeituosa no intuito de restabelecer a produção das células sanguíneas normais, reduzindo a mortalidade e aumentando a sobrevida do paciente (FRANÇA, 2017). De acordo com Gonçalves et al. (2019, p. 4):

Neoplasias hematológicas são mais comuns em pessoas mais velhas, e grande parte delas tem maior incidência em idosos (principalmente entre os 60 a 70 anos), como leucemias mieloides agudas, mielodisplasias (SMO), mielograma múltiplo e LNH por diversas razões, os idosos apresentam nos prognósticos que os mais jovens, seja pela não incidência da presença de comorbidades ou seja por aspectos biológicos da doença nesta fase da vida que leva a uma pré evolução (Gonçalves et al., 2019, p. 4)

O tratamento através do TMO começa com testes no sangue, devendo haver compatibilidade alta entre o doador e o receptor, diminuindo, assim, as chances de rejeição da medula entre os dois, para que não ocorram erros durante o processo do transplante. Após o procedimento cirúrgico, o tratamento destrói a medula onde as células malignas são atacadas. Logo após, uma medula em bom estado substitui a antiga como se fosse uma transfusão de sangue, fazendo com que as novas células se desenvolvam na medula óssea (INCA, 2021).

### **3.3 Doação**

Nas leucemias agudas é realizado o transplante alogênico de medula óssea, no qual as células precursoras da medula provêm de um doador externo, de acordo com o nível de compatibilidade do material sanguíneo. Este tipo de transplante também pode ser feito a partir de células precursoras de medula óssea obtidas do sangue de um cordão umbilical (INCA, 2021).

Tanto o potencial doador, quanto o paciente são submetidos ao exame de histocompatibilidade (HLA) para que os genes possam ser analisados. Se as duas medulas forem compatíveis, então o transplante pode acontecer. A doação pode ser feita por um doador cadastrado no Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME) ou um familiar do paciente, sendo a primeira opção um irmão. O indivíduo que demonstrar ter maior compatibilidade, realizará a doação. No caso de o doador ser encontrado pelo REDOME antes desses exames, acontecerá a etapa, na qual se entra em contato com a pessoa. Também antes do procedimento, o doador, normalmente, não precisa alterar nenhum hábito da sua rotina (ABRALE, 2021).

Para ser um doador de medula óssea é necessário ter entre 18 e 35 anos de idade, estar em bom estado geral de saúde, não ter doença infecciosa ou incapacitante, não apresentar doença neoplásica (câncer), hematológica ou do sistema imunológico. A doação é um procedimento que se faz em centro cirúrgico, em um processo que pode levar até 90 minutos sob anestesia peridural ou geral, e requer internação prévia de 24 horas. A medula é retirada do interior dos ossos da bacia, por meio de punções e após 15 dias, a medula óssea do doador se recompõe. Existe também um método de doação por aférese,

no qual o doador faz uso de uma medicação por 5 dias com o objetivo de aumentar o número de células-tronco circulantes no seu sangue. Após esse período, a pessoa faz a doação por meio de uma máquina de aférese, que colhe o sangue da veia do doador. Não há necessidade de internação nem de anestesia. A decisão sobre o método de doação mais adequado é exclusiva dos médicos (REDOME, 2021).

### **3.4 Taxa de Reposta**

Taxas de resposta para a LMA tem como finalidade mostrar a leucemia sob controle completo de forma molecular (a medula óssea e a contagem das células sanguíneas estejam normais), ou seja, sem sinais de LMA no paciente. Para os tipos de LMA, aproximadamente duas de três pessoas com LMA que recebem quimioterapia de indução padrão, tem sua doença sob controle. Isso significa que cerca de 5% de células na medula óssea e as contagens de células sanguíneas voltam a ter as taxas limites normais e nelas não há sinais da doença (LARSON, 2018).

O controle total da leucemia dependerá dos fatores específicos do indivíduo, como idade, ter certos genes ou ter alterações no cromossomo das células da leucemia, exemplo seriam indivíduos com idade avançada que geralmente não tem uma boa resposta ao tratamento quanto os indivíduos com menos de 60 anos. Indivíduos com mais de 60 anos demonstram ter problemas constantes para suportar o tratamento intensivo e apresentam alterações cromossomais nas células de leucemia associadas a um ponto de vista mais desfavorável (LARSON, 2018).

Aproximadamente 10% a 20% dos adultos mais velhos e 40% a 45% dos mais jovens com LMA serão curados com quimioterapia padrão, mas são desfavoráveis para aqueles com doenças recidivante ou refratárias. A taxa melhora para esses pacientes são inferiores a 10%, onde apenas através do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), pode-se ter a chance de diminuir, ao invés de se curar a doença (BOSE; VACHHANI; CORTES, 2017).

A recaída no tratamento da LMA é ainda normal entre os mais jovens, cerca de 40% a 50% e na grande maioria dos idosos. Pacientes com LMA recidivantes, na maioria das vezes, dependem muito da possibilidade do transplante alogênico de células-tronco

(TCTH) e da recidiva, seja ela precoce ou tardia. Durante a recaída, em uma situação na qual ocorra um transplante alogênico de células-tronco e infusão de linfócitos de um doador (DLI) para pacientes, menos de 20% deles viverão mais do que 5 anos, e para os não aptos, apenas tem o objetivo terapêutico de se prolongar uma vida de qualidade ao paciente (THOL; GANSER, 2020).

### 3.5 Recidivas

A principal causa de morte após o transplante alogênico de células-troncos hematopoiéticas (TCTH) para LMA é a recidiva da doença. Em pacientes afetados por neoplasia hematológicas de alto risco, como a LMA, a opção de tratamento mais eficaz e a progressão da doença, continuam sendo as principais causas do insucesso do tratamento (NOVIELLO et al., 2019).

Embora a recidiva da doença continue sendo a causa mais comum de falha do tratamento pós TCTH, a incidência de recidiva de leucemia em pacientes de alto risco intermediário com LMA é reduzida após o TCTH alogênico em comparação com a quimioterapia de consolidação convencional. As translocações entre gene da leucemia de linhagem mista e outros genes parceiros são uma marca molecular de LMA em adultos, pediátrica e frequentemente relacionado a terapia, posteriormente estão relacionados à recidivas (FORTE et al., 2020).

A eficácia do TCTH depende amplamente da capacidade das células T do doador de eliminar as células tumorais residuais, a imunovigilância dural após o TCTH, provavelmente, requer a persistência a longo prazo de tais células T reativas a leucemia, possivelmente por um *pool* de célula T de memória semelhante a células-tronco. Mesmo quando a reconstituição imune é preservada e mantida por um longo prazo após o transplante, os blastos podem escapar da reposta imune por vários mecanismos, e podem resultar na perda da atividade antitumoral mediada pelo doador levando a ter recidivas da doença (INCA, 2021).

A combinação de quimioterapia de indução, seguida de infusão de linfócitos do doador, e a manutenção com azacitidina e sorafenib podem ser abordagens eficazes no tratamento da recorrência pós transplante em paciente LMA, promovendo a remissão completa em



longo prazo em menos de 20% dos pacientes (CAMPERGHER et al., 2017).

#### 4. CONCLUSÃO

Esta revisão evidenciou os avanços das pesquisas atuais, as quais mostram uma maior segurança em se utilizar regimes quimioterápicos que resultam em uma sobrevida prolongada ao paciente. O TMO traz complicações relativamente comuns para o paciente transplantado, no entanto seus efeitos podem ser controlados através de medicamentos adequados, além de apresentar rejeição rara pelo organismo, proporcionando um menor desgaste ao paciente.

Assim, o transplante de medula óssea é a melhor alternativa para leucemias agudas aliado aos tratamentos quimioterápicos e radioterápicos, podendo ser indicado em qualquer fase, assim que o paciente apresentar remissão e naqueles que se identificar um risco maior de recaída. Dessa forma, constitui-se de uma terapia eficaz no tratamento da LMA.

#### REFERÊNCIAS

ABRALE - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMAS E LEUCEMIAS. **Doação de medula óssea**. Disponível em: <https://revista.abrale.org.br/doacao-de-medula-ossea/>. Acesso em: 18 set. 2021.

BOSE, P.; VACHHANI, P.; CORTES, J.E. Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. **Current Treatment Options in Oncology**, v.18, n. 3, Mar. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286924/>. PMID: 28286924. Acesso em 20 set. 2021.

CAMPREGHER, P. *et al.* Tratamento bem-sucedido de leucemia mieloide aguda recorrente após transplante com duplicação interna em *tandem* FLT3 usando combinação de indução por quimioterapia, infusão de linfócitos do doador, soferanib e azacitidina. Relato de três casos. **Einstein (São Paulo)**, v. 15, n. 3, p. 355-358, Jul./Sep. 2017. Disponível em: DOI: 10.1590/S1679-45082017RC3784. Acesso em: 19 set. 2021.

FORTE, D. *et al.* As células-tronco mesenquimais da medula óssea apoiam a bioenergética da leucemia mieloide aguda e aumentam a defesa antioxidante e o escape da quimioterapia. **Cell Metabolism**, v. 32, n. 5, p. 680–688, Nov. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31932839/>. Acesso em: 19 set. 2021.

FRANÇA, M. M. *et al.* Transplante de medula óssea, a busca do doar. **Revista Saúde**, v. 11, n. 1, p. 67, Jan. 2017.

Ugusto César Menezes Gamboa, Carly Anne Oliveira Vasconcelos, Raysa Liborio da Silva, Rodrigo Viera Martins, Thaina Cristina Cardoso Costa– **Transplante de Medula Óssea no Tratamento de Pacientes com Leucemia Mieloide Aguda: Revisão de Literatura**

---

Disponível em: <http://revistas.ung.br/index.php/saude/article/view/3170>. Acesso em: 21 set. 2021.

GONÇALVES, S.E. *et al.* Consenso Brasileiro de Nutrição em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas: Idosos. **Einstein (São Paulo)**, v. 17, n. 2, eAE4340, Mai. 2019. Disponível em: [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2019AE4340](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019AE4340). Acesso em: 21 set. 2021.

GOUVEIA, M. *et al.* Comparação de fatores associados com a mortalidade por leucemia e linfoma no Brasil. **CSP - Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 8, e00077119, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00077119>. Acesso em: 18 set. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Doação de medula óssea**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/assuntos/doacao-de-medula-ossea/>. Acesso em: 18 set. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Transplante de medula óssea**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/en/node/2908>. Acesso em: 22 set. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Leucemia - versão para Profissionais de Saúde**. Tipos de câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/leucemia/profissional-de-saude>. Acesso em: 21 set. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Tópicos em Transplante de células-tronco Hematopoiético**. Disponível em: [https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/topicos\\_transplante\\_celtronco\\_hematopoeticas.pdf](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/topicos_transplante_celtronco_hematopoeticas.pdf). Acesso em: 03 out. 2021.

LARSON, R.A. MedicinaNet, 2014. **Terapia de indução para leucemia mieloide aguda em adultos jovens**. Disponível em: [https://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/5686/leucemia\\_aguda\\_%E2%80%93richard\\_a\\_larson.htm](https://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/5686/leucemia_aguda_%E2%80%93richard_a_larson.htm). Acesso em 03 out. 2021.

MEIRELLES, C.F. *et al.* Ruptura esplênica espontânea em paciente com leucemia linfoblástica aguda de células T em uso de edoxabana. **Relatos de Casos Cirúrgicos**, v. 5, n. 3, e2329, Set. 2019. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/relatosdocbc.org.br/pdf/v5n4a06.pdf>. Acesso em: 20 set. 2021.

NOVIELLO, M. *et al.* Bone marrow central memory and memory stem T cell exhaustion in AML patients relapsing after HSCT. **Nature Communications**, v.10:1065, Mar. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30911002/>. Acesso em: 20 set. 2021

OLIVEIRA, T.F. Perfil clínico epidemiológico de pacientes com leucemia aguda de um hospital público do Distrito Federal. **Revista de Enfermagem da FACIPLAC**. v.2, n. 3, Ago./Dez. 2017. Disponível em: <http://revista.faciplac.edu.br/index.php/REFACI/article/view/397/145>. Acesso em: 19 set. 2021.

PELCOVITS, A.; NIROULA, R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. **Rhode Island Medical Journal**, v. 103, n. 3, 38-40, Apr. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32236160/>. Acesso em: 20 set. 2021.

REDOME - REGISTRO NACIONAL DE DOADORES VOLUNTÁRIOS DE MEDULA ÓSSEA. **Quem pode doar?** Disponível em: <http://redome.inca.gov.br/doador/quem-pode-doar/>. Acesso em: 19 set. 2021.

Ugusto César Menezes Gamboa, Carly Anne Oliveira Vasconcelos, Raysa Liborio da Silva, Rodrigo Viera Martins, Thaina Cristina Cardoso Costa– **Transplante de Medula Óssea no Tratamento de Pacientes com Leucemia Mieloide Aguda: Revisão de Literatura**

---

SANTOS, M. *et al.* Leucemia Mieloide, Aguda e Crônica: Diagnóstico e Possível Tratamento. **Revista Saúde em foco**, E.11, p. 219-281, 2019. Disponível em: [https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/02/022\\_LEUCEMIA-MIELOIDE-AGUDA-E-CR%C3%94NICA-DIAGN%C3%93STICOS-E-POSS%C3%8DVEIS-TRATAMENTOS.pdf](https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/02/022_LEUCEMIA-MIELOIDE-AGUDA-E-CR%C3%94NICA-DIAGN%C3%93STICOS-E-POSS%C3%8DVEIS-TRATAMENTOS.pdf). Acessado em: 03 out. 2021.

SILVA, Ana Paula Santos França da; CABRAL, Guilherme de Souza. **Abordagem sobre as leucemias e o papel da imunofenotipagem por citometria de fluxo no diagnóstico diferencial**. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso – TCC. Curso de Biomedicina. Unicesumar - Universidade Cesumar, Maringá, 2020. Disponível em: <http://rdu.unicesumar.edu.br/handle/123456789/7346>. Acesso em: 21 set. 2021.

THOL, F.; GANSER, A. Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia. **Current Treatment Options in Oncology**, v. 21, n. 8, p. 1-10, Jun. 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-020-00765-5>. Acesso em: 19 set. 2021.

VAGO, L.; GOJO, I. Immune escape and immunotherapy of acute myeloid leukemia. **The Journal of Clinical**, v. 130, n. 4, p. 1552-1564, Abr. 2020. Disponível em: [https://www.jci.org/articles/view/129204?utm\\_campaign=cover-page&utm\\_content=short\\_url&utm\\_medium=pdf&utm\\_source=content](https://www.jci.org/articles/view/129204?utm_campaign=cover-page&utm_content=short_url&utm_medium=pdf&utm_source=content). Acesso em: 22 set. 2021.