



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia

TALINE SANTOS GREGÓRIO

MANEJO DA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA EM ADULTOS NO INCA:
25 ANOS DE SEGUIMENTO

Rio de Janeiro
2026

TALINE SANTOS GREGÓRIO

**MANEJO DA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA EM ADULTOS NO INCA:
25 ANOS DE SEGUIMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão da Residência Médica em
Hematologia e Hemoterapia.

Orientadora: Dra. Jordana Santos Ramires Aragão, MSc

Revisão: Dra. Shirley Burburan MSc, PhD

Rio de Janeiro

2026

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB 7/ 5952

G821m Gregório, Taline Santos.

Manejo da leucemia promielocítica aguda em adultos no INCA: 25 anos de seguimento. / Taline Santos Gregório. – Rio de Janeiro, 2026.
23 f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) – Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia, Rio de Janeiro, 2026.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Jordana Santos Ramires Aragão.

Revisora: Prof^ª. Dr^ª. Shirley Burburan.

1. Leucemia Promielocítica Aguda. 2. Leucemia Promielocítica Aguda.
3. Mortalidade Precoce. 4. Sistema Único de Saúde. I. Aragão, Jordana Santos Ramires (Orient.). II. Burburan, Shirley (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.994 19

Taline Santos Gregório

Manejo da leucemia promielocítica aguda em adultos no INCA:

25 anos de seguimento

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão da Residência Médica em
Hematologia e Hemoterapia.

Aprovado em 3 de fevereiro de 2026.

Examinadores:



Documento assinado digitalmente

JORDANA SANTOS RAMIRES ARAGAO

Data: 04/02/2026 06:38:41-0300

Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Nome e assinatura do Orientador



Documento assinado digitalmente

RICARDO DE SA BIGNI

Data: 04/02/2026 12:35:15-0300

Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Nome e assinatura do Avaliador

SerproID



Alexandre Gustavo Apa

CPF: ***.636.917-**

05/02/2026

ICP

Nome e assinatura do Avaliador

Rio de Janeiro

2026

*Agradeço profundamente à
minha família, em especial aos meus
pais e à minha irmã, pelo amor, apoio e
incentivo em todas as etapas da minha
vida acadêmica e profissional.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Dra. Jordana Santos Ramires Aragão, pela orientação cuidadosa, disponibilidade, incentivo e contribuições valiosas ao longo de todas as etapas deste trabalho, desde a concepção do projeto até a análise dos resultados e a redação final.

Agradeço aos profissionais do Instituto Nacional de Câncer que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste estudo, especialmente à equipe do serviço de Hematologia, pelo apoio institucional e pela colaboração na coleta e organização dos dados.

Agradeço, ainda, aos pacientes que, ao longo desses anos, tornaram possível a realização deste estudo e reforçam diariamente o sentido da prática médica e da pesquisa científica no contexto do Sistema Único de Saúde.

Por fim, agradeço à minha família e ao meu noivo, pelo apoio constante, incentivo e compreensão ao longo de minha trajetória acadêmica e profissional.

“A vida humana acontece
apenas uma vez e não poderemos nunca
verificar qual decisão foi a boa ou má,
porque, em todas as situações,
só podemos decidir uma vez.”

A insustentável leveza do ser

Milan Kundera

RESUMO

GREGORIO, Taline Santos. **Manejo da leucemia promielocítica aguda no INCA: 25 anos de seguimento.** Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2026.

A leucemia promielocítica aguda (LPA) é um subtipo de leucemia mieloide aguda com altas taxas de cura quando tratada adequadamente com ácido all-trans retinóico, associado ou não à quimioterapia. Apesar dos avanços terapêuticos, a mortalidade precoce ainda representa um desafio importante, especialmente em serviços públicos, onde barreiras estruturais podem atrasar o diagnóstico e o início do tratamento. O presente estudo teve como objetivo descrever os desfechos clínicos de pacientes adultos com LPA tratados ao longo de 25 anos em um centro público oncológico de referência no Sistema Único de Saúde. Trata-se de um estudo retrospectivo que incluiu pacientes com idade ≥ 18 anos, com confirmação genética de LPA, admitidos consecutivamente entre 2000 e 2025. Foram analisados dados demográficos, características clínicas ao diagnóstico, classificação de risco, mortalidade precoce, mortalidade não relacionada à recaída, recaída e sobrevida global. Ao todo, foram incluídos 57 pacientes, com seguimento mediano de 7,4 anos, sendo 51% do sexo masculino e idade mediana de 37 anos; 14% dos casos foram classificados como LPA secundária a tratamento prévio. A distribuição por risco foi de 51% alto, 35% intermediário e 14% baixo risco. A mortalidade em 30 dias foi de 19%, com maior incidência entre pacientes de alto risco, nos quais predominou a hiperleucocitose. A principal causa de óbito na primeira semana foi hemorragia, seguida de infecção nos períodos subsequentes. A mortalidade não relacionada à recaída em seis meses foi significativamente maior no grupo de alto risco, bem como entre pacientes com LPA secundária e idade mais avançada. A taxa de recaída em cinco anos foi baixa e semelhante entre os grupos de risco, enquanto a sobrevida global em cinco anos foi superior nos pacientes de baixo risco. Observou-se aumento progressivo no início precoce do tratamento com ácido retinóico ao longo das décadas, sem redução proporcional da mortalidade precoce. Conclui-se que, apesar das altas taxas de cura da LPA, a mortalidade precoce permanece elevada no contexto do sistema público de saúde, reforçando a importância do diagnóstico rápido, do encaminhamento oportuno a centros especializados e da otimização do suporte clínico nas fases iniciais do tratamento.

Palavras-chave: leucemia promielocítica aguda; leucemia mieloide aguda; mortalidade precoce; sistema único de saúde.

ABSTRACT

GREGORIO, Taline Santos. **Management of acute promyelocytic leukemia at INCA: 25 years of follow-up.** Final paper (Medical Residency in Hematology and Hemotherapy) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2026.

Acute promyelocytic leukemia (APL) is a subtype of acute myeloid leukemia with high cure rates when appropriately treated with all-trans retinoic acid, with or without chemotherapy. Despite therapeutic advances, early mortality remains a major challenge, particularly in public health services, where structural barriers may delay diagnosis and treatment initiation. This study aimed to describe the clinical outcomes of adult patients with APL treated over a 25-year period at a public referral oncology center within the Brazilian Unified Health System. This retrospective study included patients aged ≥ 18 years with genetically confirmed APL, consecutively admitted between 2000 and 2025. Demographic data, clinical characteristics at diagnosis, risk classification, early mortality, non-relapse mortality, relapse, and overall survival were analyzed. A total of 57 patients were included, with a median follow-up of 7.4 years; 51% were male, the median age was 37 years, and 14% of cases were classified as therapy-related APL. Risk distribution was 51% high, 35% intermediate, and 14% low risk. Thirty-day mortality was 19%, with a higher incidence among high-risk patients, in whom hyperleukocytosis predominated. The leading cause of death during the first week was hemorrhage, followed by infection in subsequent periods. Six-month non-relapse mortality was significantly higher among high-risk group, as well as among patients with therapy-related APL and older age. The five-year relapse rate was low and similar across risk groups, whereas five-year overall survival was higher among low-risk patients. A progressive increase in early initiation of all-trans retinoic acid over the decades was observed, without a proportional reduction in early mortality. In conclusion, despite the high curability of APL, early mortality remains elevated in the public health care setting, underscoring the importance of rapid diagnosis, timely referral to specialized centers, and optimization of supportive care during the initial phases of treatment.

Keywords: acute promyelocytic leukemia; acute myeloid leukemia; early mortality; unified health system.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 — Características clínicas e demográficas dos pacientes com leucemia promielocítica	9
Figura 1 — Curvas de sobrevida global, mortalidade precoce, recaída e mortalidade não relacionada à recidiva	10

LISTA DE ABREVIATURAS

ATRA	Ácido all-trans retinóico
ELN	European Leukemia Net
IC-APL	International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LMA	Leucemia mieloide aguda
LPA	Leucemia promielocítica aguda
PETHEMA	Programa Español de Tratamientos en Hematología
PML–RARA	Fusão gênica PML–RARA
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	4
2.1	Objetivo geral.....	4
2.2	Objetivos específicos.....	4
3	MATERIAIS E MÉTODOS	5
3.1	Tipo de estudo	5
3.2	Local do estudo	5
3.3	População e amostra.....	5
3.4	Critérios de inclusão	5
3.5	Critérios de exclusão	6
3.6	Desenho do estudo	6
3.7	Coleta de dados	6
3.8	Variáveis do estudo.....	6
3.9	Desfechos	7
3.10	Análise estatística	7
3.11	Aspectos éticos	7
4	RESULTADOS.....	9
4.1	Caracterização da coorte	9
4.2	Mortalidade precoce em 30 dias e impacto da estratificação de risco ..	10
4.3	Distribuição temporal e causas de óbito nos primeiros 30 dias	11
4.4	Mortalidade não relacionada à recidiva e fatores associados	11
4.5	Recaída e sobrevida global em 5 anos	12
4.6	Tempo para início do ATRA ao longo das décadas	12
5	DISCUSSÃO	13
6	CONCLUSÃO.....	21
	REFERÊNCIAS	22

1 INTRODUÇÃO

A leucemia promielocítica aguda (LPA) é um subtipo distinto de leucemia mieloide aguda, caracterizado por biologia e comportamento clínico singulares, historicamente associado a elevadas taxas de mortalidade, sobretudo por complicações hemorrágicas precoces. A introdução do ácido all-trans retinóico (ATRA), inicialmente em associação à quimioterapia baseada em antraciclinas, transformou de maneira decisiva o prognóstico dessa doença, estabelecendo a LPA como a leucemia aguda com maior potencial de cura na prática hematológica contemporânea. No entanto, apesar desses avanços terapêuticos, a LPA permanece como um importante problema de saúde, em razão do impacto ainda significativo da mortalidade precoce sobre a morbimortalidade global dos pacientes, especialmente em contextos de prática clínica real (Dhakal *et al.*, 2021; Koury *et al.*, 2024; Sanz *et al.*, 2004; Silva *et al.*, 2019).

Embora frequentemente citada como o exemplo paradigmático de neoplasia hematológica altamente curável, a distribuição desse sucesso terapêutico não ocorre de forma homogênea entre diferentes sistemas de saúde. Estudos populacionais e análises de mundo real demonstram que uma proporção relevante de pacientes ainda evolui a óbito nos primeiros dias ou semanas após o diagnóstico, mesmo em centros que dispõem do ATRA, evidenciando que a mortalidade precoce permanece um dos principais determinantes dos desfechos desfavoráveis na LPA. Esse fenômeno é particularmente evidente em países de baixa e média renda, nos quais atrasos diagnósticos, limitações estruturais, dificuldades de acesso a suporte transfusional intensivo e manejo subótimo das complicações iniciais continuam a exercer impacto negativo sobre a sobrevida (Undurraga *et al.*, 2013; Silva *et al.*, 2019; Dhakal *et al.*, 2021; Steffenello-Durigon *et al.*, 2021; Koury *et al.*, 2024).

Apesar da transformação do prognóstico observada nas últimas décadas, evidências acumuladas indicam que os resultados observados em cenários ideais não se reproduzem de maneira uniforme em diferentes sistemas de saúde. A obtenção de desfechos favoráveis depende não apenas da disponibilidade de terapias diferenciadoras, como o ATRA, mas também da existência de diagnóstico oportuno, fluxos assistenciais organizados, suporte intensivo adequado e equipes assistenciais treinadas, elementos que ainda representam desafios relevantes em diversos

contextos da América Latina (Undurraga *et al.*, 2013; Steffenello-Durigon *et al.*, 2021; Wang, 2024).

Reconhecendo o paradoxo entre elevada curabilidade biológica e risco significativo de morte nas fases iniciais, consensos contemporâneos passaram a classificar a LPA como uma verdadeira emergência hematológica. As recomendações da European Leukemia Net enfatizam que a simples suspeita clínica deve motivar o início imediato do ATRA, independentemente da confirmação molecular, associado ao manejo intensivo da coagulopatia e ao suporte clínico rigoroso, como estratégias centrais para a redução da mortalidade precoce. Diretrizes brasileiras recentes reiteram essas recomendações, destacando a necessidade de abordagem imediata e protocolar desde o primeiro contato do paciente com o sistema de saúde, especialmente em contextos do sistema público (Sanz *et al.*, 2019; De Figueiredo-Pontes *et al.*, 2024).

Do ponto de vista biológico, a LPA é definida pela fusão gênica PML-RARA, cuja presença é necessária, porém não suficiente, para o desenvolvimento completo do fenótipo leucêmico. Evidências indicam que eventos moleculares cooperativos adicionais contribuem para a progressão da doença e para a heterogeneidade clínica observada à apresentação, o que pode influenciar tanto a gravidade inicial quanto o risco de complicações precoces, incluindo coagulopatia grave e hiperleucocitose (Daver *et al.*, 2015; De Thé; Pandolfi; Chen, 2017; Liquori *et al.*, 2020).

Apesar do amplo conhecimento acumulado sobre a biologia da LPA e da consolidação de esquemas terapêuticos altamente eficazes em ensaios clínicos, persiste uma importante lacuna na literatura relacionada à compreensão dos determinantes da mortalidade precoce na prática clínica real, particularmente em países de renda média e em sistemas públicos de saúde. Estudos cooperativos e registros internacionais frequentemente incluem populações altamente selecionadas ou refletem realidades assistenciais distintas daquelas observadas no Sistema Único de Saúde (SUS), limitando a extrapolação direta de seus resultados. Além disso, ainda são escassos os dados nacionais que avaliam, de forma contínua e em longo prazo, o impacto da organização assistencial, da experiência do centro e das características clínicas iniciais sobre os desfechos da LPA. Essa lacuna limita a identificação de fatores potencialmente modificáveis associados à mortalidade precoce na prática clínica real (Undurraga *et al.*, 2013; Silva *et al.*, 2019; Steffenello-Durigon *et al.*, 2021; Österroos *et al.*, 2022; Koury *et al.*, 2024).

Nesse contexto, a análise de coortes extensas provenientes de centros públicos de referência pode contribuir de maneira relevante para o entendimento dos fatores associados à mortalidade precoce e à sobrevida na LPA, além de permitir a identificação de pontos críticos assistenciais potencialmente modificáveis. A produção de dados de vida real tem o potencial de subsidiar estratégias de melhoria do diagnóstico precoce, do manejo inicial e da organização do cuidado, com impacto direto na redução de mortes evitáveis em uma doença biologicamente curável (Undurraga *et al.*, 2013; Silva *et al.*, 2019; Steffenello-Durigon *et al.*, 2021; Koury *et al.*, 2024).

Diante desse cenário, o presente trabalho tem como objetivo descrever a experiência de um centro brasileiro público de referência em onco-hematologia no tratamento da LPA em adultos ao longo de um período de 25 anos, avaliando características clínicas, laboratoriais e terapêuticas, bem como desfechos como mortalidade precoce, recaída e sobrevida. Para tal, foi desenvolvido um estudo retrospectivo baseado na análise de prontuários de pacientes diagnosticados e tratados segundo protocolos institucionais, com o propósito de contribuir para a compreensão dos determinantes dos desfechos da LPA na prática clínica real do SUS (Silva *et al.*, 2019; Steffenello-Durigon *et al.*, 2021; De Figueiredo-Pontes *et al.*, 2024).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a experiência do Instituto Nacional de Câncer (INCA) no manejo da leucemia promielocítica aguda (LPA) em pacientes adultos atendidos no Sistema Único de Saúde (SUS), no período de 2000 a 2025, por meio de análise retrospectiva de características clínicas e desfechos terapêuticos.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever o perfil demográfico, clínico e laboratorial da coorte ao diagnóstico, incluindo idade, sexo e classificação de risco segundo o PETHEMA.
- Estimar a mortalidade na indução (≤ 30 dias) e investigar fatores associados.
- Avaliar o impacto do tempo até o início do ácido all-trans retinóico (ATRA) sobre os desfechos clínicos.
- Estimar a sobrevida global (SG) em 5 anos, incluindo análises por subgrupos (idade, risco PETHEMA, e tipo de LPA: de novo (primária) e relacionada ao tratamento).
- Determinar a taxa de recaída e a mortalidade relacionada à recaída.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma coorte retrospectiva, observacional e descritiva, baseada na análise de prontuários médicos de pacientes adultos diagnosticados com leucemia promielocítica aguda (LPA) e tratados no Instituto Nacional de Câncer (INCA), no período de janeiro de 2000 a julho de 2025.

3.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Hospital do Câncer I (HC I), localizado no Rio de Janeiro, Brasil, instituição pública de referência nacional em oncologia e hematologia, vinculada ao Sistema Único de Saúde (SUS).

3.3 População e amostra

A população do estudo foi composta por pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico confirmado de leucemia promielocítica aguda (LPA), admitidos e tratados no INCA ao longo do período estabelecido. Considerando tratar-se de uma doença rara e com número limitado de casos por instituição, foi adotada amostragem censitária, com inclusão de todos os casos elegíveis consecutivamente identificados no intervalo avaliado, sem realização de cálculo amostral formal. Essa estratégia permite uma caracterização mais completa da coorte institucional, possibilitando estimativas das frequências e dos desfechos clínicos observados, além de reduzir potenciais vieses de seleção.

3.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes que atenderam aos seguintes critérios:

- Diagnóstico confirmado de LPA por citogenética e/ou biologia molecular, com evidência da translocação t(15;17) ou presença do gene de fusão PML::RARA;
- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Tratamento realizado no INCA no período de 2000 a 2025.

3.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos:

- Pacientes com prontuários incompletos ou sem informações clínicas mínimas necessárias para análise;
- Pacientes com diagnóstico de LPA em outra instituição que não tenham realizado tratamento no INCA.

3.6 Desenho do estudo

Foi conduzida revisão retrospectiva de prontuários físicos e eletrônicos de pacientes adultos com diagnóstico confirmado de LPA, admitidos e tratados no INCA no período definido. Os dados clínicos, laboratoriais, terapêuticos e de evolução foram extraídos a partir dos registros hospitalares disponíveis, com coleta sistemática e conferência em casos de dúvida. Não houve qualquer intervenção assistencial, procedimento invasivo ou contato direto com os pacientes, tratando-se exclusivamente de análise documental. Os prontuários foram acessados em ambiente restrito institucional, respeitando-se os protocolos de sigilo e segurança da informação.

3.7 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada por meio da revisão de prontuários físicos e eletrônicos, utilizando ficha padronizada em planilha eletrônica. Cada paciente foi identificado por código numérico, garantindo o anonimato e a confidencialidade das informações.

3.8 Variáveis do estudo

As variáveis analisadas foram organizadas em categorias demográficas, clínico-laboratoriais, terapêuticas. As variáveis demográficas incluíram idade ao diagnóstico e sexo. Entre as variáveis clínico-laboratoriais ao diagnóstico, foram avaliadas a contagem de leucócitos e a contagem de plaquetas, bem como a estratificação de risco segundo o protocolo PETHEMA, classificada em baixo, intermediário e alto risco.

No que se refere ao tratamento, foi avaliado o intervalo entre a admissão hospitalar e o início do ácido all-trans retinoico (ATRA), categorizado como menor ou igual a 24 horas ou maior que 24 horas.

3.9 Desfechos

O desfecho primário do estudo foi a sobrevida global em cinco anos. Como desfechos secundários, foram avaliados a mortalidade precoce (até 30 dias do diagnóstico) e a ocorrência de recaída.

3.10 Análise estatística

As variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências absolutas e relativas, enquanto as variáveis contínuas foram apresentadas por medidas de tendência central e dispersão. A sobrevida global, a mortalidade não relacionada à recaída e a recaída foram analisadas por meio do método de Kaplan-Meier, curvas de incidência cumulativa e regressão de Cox para avaliação de fatores prognósticos. Todas as análises estatísticas foram realizadas no software R (versão 4.3), considerando-se nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

3.11 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP/INCA), sob CAAE 92370125.1.0000.5274 e parecer nº 8.054.773. Trata-se de uma pesquisa retrospectiva baseada exclusivamente em dados secundários obtidos a partir de prontuários físicos e eletrônicos, sem intervenção assistencial e sem contato direto com os participantes. Foi solicitada dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme previsto na Resolução CNS nº 466/2012, considerando a inviabilidade de obtenção do consentimento em uma coorte acompanhada ao longo de 25 anos, incluindo pacientes com perda de seguimento, alta institucional ou óbito. O principal risco associado ao estudo foi a possibilidade de quebra de confidencialidade. Para minimizá-lo, os participantes foram identificados exclusivamente por códigos numéricos, sem utilização de dados nominativos, e a base de dados foi armazenada em arquivo eletrônico protegido por senha, mantido em ambiente institucional com acesso restrito aos pesquisadores

autorizados. Os resultados foram apresentados apenas de forma agregada, sem possibilidade de identificação individual.

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização da coorte

Foram incluídos 57 pacientes adultos com leucemia promielocítica aguda (LPA), acompanhados ao longo do período de janeiro de 2000 a julho de 2025, com mediana de seguimento de 7,4 anos. Observou-se discreto predomínio do sexo masculino (51%), e a mediana de idade ao diagnóstico foi de 37 anos. Destaca-se ainda que 14% dos casos corresponderam a LPA relacionada à terapia (8 pacientes).

Quanto à estratificação prognóstica segundo a classificação PETHEMA, observou-se predominância de apresentações de maior gravidade clínica, com distribuição de risco composta por 51% de pacientes de alto risco, 35% de risco intermediário e 14% de baixo risco (Quadro 1).

Quadro 1 – Características clínicas e demográficas dos pacientes com leucemia promielocítica

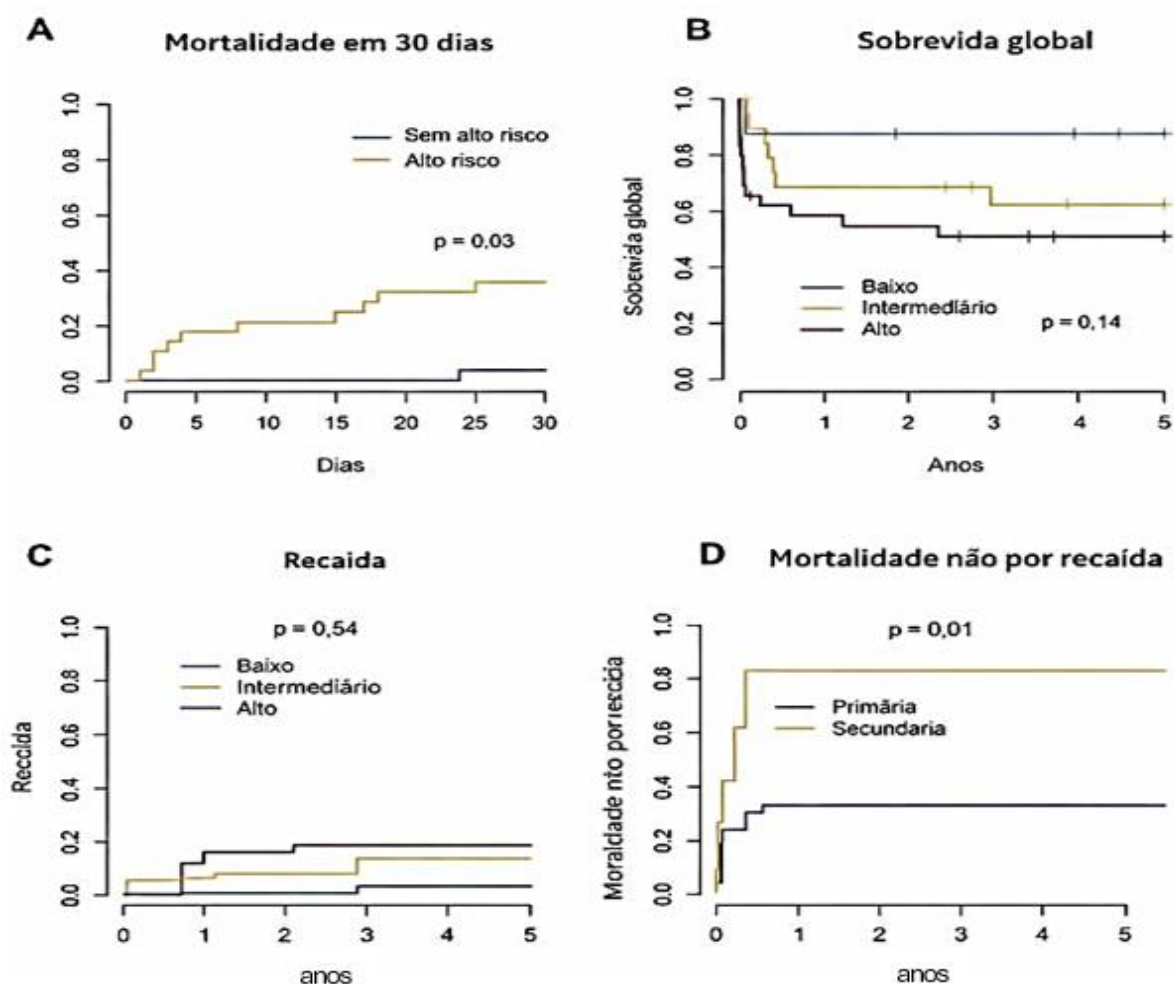
N=57	
Idade (mediana)	37 (14%)
Sexo	
Feminino	28 (49%)
Masculino	29 (51 %)
Leucócitos (média)	32843
>50000 / m ³	12 (21%)
10-50000 / m ³	17 (30 %)
<10000 / m ³	28 (49 %)
Plaquetas (média)	38230
Risco	
Baixo	8 (14 %)
Intermediário	20 (35 %)
Alto	29 (51 %)
Relacionada à terapia	8 (14 %)
Tratamento até início do ATRA (média)	1 dia
Tratamento	
ATRA + QT	50 (88%)
Sem possibilidade de tratamento*	7 (12%)
Seguimento (média)	7,4 anos
Óbitos	
≤ 3 dias	4 (18 %)
4– 7 dias	1 (4 %)
8– 30 dias	6 (32%)
30– 180 dias	7 (32%)
>180 dias	4 (18%)

*Pacientes admitidos em estado crítico, necessitando suporte ventilatório imediato, sem possibilidade de início de ATRA + quimioterapia, com óbito nos primeiros dias em decorrência da extrema gravidade clínica.

4.2 Mortalidade precoce em 30 dias e impacto da estratificação de risco

A mortalidade em 30 dias na coorte foi de 19%. Ao estratificar os pacientes conforme risco PETHEMA, observou-se diferença expressiva entre os grupos, com mortalidade precoce significativamente maior entre pacientes de alto risco (34,5%), quando comparados ao grupo não alto risco (3,6%) (Figura 1A).

Figura 1 – Curvas de sobrevida global, mortalidade precoce, recaída e mortalidade não relacionada à recidiva



A: Mortalidade em 30 dias (Não alto risco: 3,6 % | Alto risco: 34,5%); B: Sobrevida global (Baixo risco: 88%, Intermediário: 62%, Alto risco: 51%); C: Recaída em 5 anos (8%, independente do risco); D: Mortalidade não relacionada á recaída (LPA de novo: 25% | LPA secundária: 75%.

Além disso, entre os pacientes classificados como alto risco, aproximadamente dois terços apresentavam hiperleucocitose superior a 50.000/mm³ ao diagnóstico, sugerindo maior carga tumoral e apresentação clínica mais grave (Quadro 1) .

Dos 57 pacientes incluídos na coorte, sete foram admitidos já em estado crítico, alguns necessitando intubação orotraqueal imediata e outros evoluindo rapidamente com hemorragia intracraniana grave, culminando na abertura de protocolo de morte encefálica. Em razão da extrema gravidade clínica à admissão, não houve possibilidade de iniciar tratamento específico com ATRA associado à quimioterapia nesses casos (Quadro 1) .

4.3 Distribuição temporal e causas de óbito nos primeiros 30 dias

Entre os óbitos ocorridos nos primeiros 30 dias após o diagnóstico, observou-se a seguinte distribuição temporal:

- 36,4% ocorreram até o 3º dia;
- 18,2% ocorreram entre 4 e 8 dias;
- 45,5% ocorreram entre 9 e 30 dias.

Quanto às causas associadas ao óbito nesse período, observou-se que, na primeira semana, a principal causa foi sangramento, enquanto nos períodos subsequentes predominou infecção, reforçando o papel das complicações hemorrágicas muito precoces e infecciosas como determinantes centrais da mortalidade inicial.

Além da mortalidade precoce em 30 dias, o Quadro 1 também apresenta a mortalidade observada ao longo de todo o tratamento e seguimento da coorte, permitindo uma visão mais abrangente do impacto dos óbitos para além da fase de indução e evidenciando que uma parcela dos eventos fatais ocorreu após o primeiro mês de tratamento (Quadro 1). Entre esses óbitos tardios (após D30), observou-se que quase metade ocorreu em pacientes com LPA relacionada à terapia, correspondendo a cinco casos. Além disso, dois pacientes faleceram após apresentarem recaída da doença.

4.4 Mortalidade não relacionada à recidiva (NRM) em 6 meses e fatores associados

A análise de mortalidade não relacionada à recaída (NRM) em 6 meses evidenciou variação conforme o risco PETHEMA, com valores de:

- 13% no grupo de baixo risco,
- 32% no grupo de risco intermediário,

- 38% no grupo de alto risco (Figura 1D / análise por subgrupos).

Na análise de fatores associados, observou-se associação significativa entre idade e NRM, com aumento progressivo do risco a cada década (HR = 1,46 por década; IC95% 1,13–1,89; $p = 0,004$), sugerindo impacto relevante da idade sobre a mortalidade não relacionada à recaída, especialmente nos primeiros meses de evolução.

Além disso, foi observado impacto expressivo da LPA secundária, com NRM em 6 meses de 75% nos casos secundários, em comparação a 25% nos casos de LPA de novo (Figura 1D), evidenciando pior evolução inicial nesse subgrupo. Entre os oito pacientes com LPA relacionada à terapia, quatro evoluíram a óbito durante a fase de consolidação, dois faleceram ainda na indução e dois permaneceram vivos ao final do período analisado. As causas de óbito nesses casos estiveram predominantemente relacionadas a complicações infecciosas ou à progressão da neoplasia primária, uma vez que dois pacientes foram direcionados para cuidados paliativos em decorrência do câncer de base, e não da LPA.

4.5 Recaída e sobrevida global em 5 anos

A análise dos desfechos tardios demonstrou baixa taxa de recaída em 5 anos (8%), sem diferença relevante quando estratificada por grupos de risco (Figura 1C).

A sobrevida global (SG) em 5 anos variou de acordo com a classificação PETHEMA, com taxas de: 88% no baixo risco; 62% no intermediário e 51% no alto risco (Figura 1B).

4.6 Tempo para início do ATRA ao longo das décadas

Ao avaliar o desempenho institucional ao longo do tempo, observou-se melhora importante na rapidez de início do tratamento com ATRA. Na última década, mais de 92% dos pacientes iniciaram ATRA em até 24 horas após a admissão, em comparação com 64% nos períodos anteriores.

Apesar desse avanço, não foi observada redução significativa da mortalidade em 30 dias ao longo do tempo, sugerindo que fatores relacionados à gravidade clínica na admissão e/ou aspectos pré-admissionais podem ter exercido influência importante sobre os desfechos iniciais da coorte.

5 DISCUSSÃO

A caracterização demográfica e clínica inicial da coorte fornece elementos fundamentais para a interpretação dos desfechos observados. No presente estudo, a mediana de idade foi de 37 anos, com discreto predomínio do sexo masculino (51%), perfil etário semelhante ao descrito em grandes coortes latino-americanas e brasileiras tratadas em centros públicos de referência, incluindo experiências institucionais nacionais e estudos de vida real (Undurraga *et al.*, 2013; Silva *et al.*, 2019; Steffenello-Durigon *et al.*, 2021). Essa mediana também se aproxima da observada em estudos cooperativos clássicos conduzidos em cenários ideais, como os protocolos PETHEMA LPA96/LPA99, nos quais a idade mediana variou entre 39 e 40 anos (Sanz *et al.*, 2004).

Apesar dessa semelhança etária global, a literatura demonstra de forma consistente que o impacto prognóstico da idade se torna mais evidente quando analisados dados de prática clínica real e registros populacionais, particularmente em coortes que incluem pacientes mais idosos e com menor seleção clínica. Análises populacionais norte-americanas baseadas na National Cancer Database evidenciaram aumento significativo da mortalidade precoce e pior sobrevida global com o avanço da idade, sobretudo em pacientes acima de 60 anos, fenômeno atribuído predominantemente à mortalidade não relacionada à recaída (Dhakal *et al.*, 2021).

De forma convergente, revisões abrangentes reforçam que a idade avançada constitui um dos preditores mais consistentes de morte precoce na LPA fora do contexto de ensaios clínicos, refletindo maior fragilidade clínica, carga de comorbidades e vulnerabilidade às complicações iniciais da doença. (Jillella; Kota, 2018). Dados de registro populacional sueco, representativos de um sistema de saúde altamente estruturado, confirmam esse achado ao demonstrar associação independente entre idade e mortalidade precoce, mesmo após ajuste para parâmetros laboratoriais e estratificação de risco convencional (Österroos *et al.*, 2022).

Nesse contexto, os resultados observados em nossa coorte são particularmente relevantes. Apesar da mediana etária relativamente baixa (37 anos), a idade mostrou-se associada de forma significativa à mortalidade nos primeiros meses, indicando que seu impacto prognóstico pode emergir mesmo em populações com ampla distribuição etária quando analisados desfechos sensíveis à

vulnerabilidade clínica inicial. Esse achado acrescenta informação à literatura nacional, uma vez que estudos brasileiros prévios não demonstraram associação estatística entre idade e sobrevida global, possivelmente em razão de diferenças metodológicas, do tamanho amostral e do número de eventos, além de heterogeneidade clínica da população analisada (Silva *et al.*, 2019).

Quanto à distribuição por sexo, observou-se discreto predomínio masculino, achado consistente com a maioria das séries publicadas, tanto em contextos de vida real quanto em estudos cooperativos internacionais, nos quais a LPA apresenta distribuição relativamente equilibrada entre os sexos, sem impacto prognóstico consistente atribuído ao gênero (Sanz *et al.*, 2004; Undurraga *et al.*, 2013; Steffenello-Durigon *et al.*, 2021). Assim, a composição por sexo de nossa coorte reflete o padrão esperado da doença e não parece exercer influência independente sobre os desfechos observados.

Em contraste, a distribuição por grupos de risco segundo a classificação PETHEMA evidenciou, em nossa coorte, um perfil de maior gravidade clínica à apresentação, com predomínio de pacientes classificados como alto risco (51%). Essa proporção é superior à descrita em estudos colaborativos clássicos nos quais o alto risco representa cerca de um quarto da população e também acima do observado em coortes brasileiras e latino-americanas de vida real (Silva *et al.*, 2019; Steffenello-Durigon *et al.*, 2021; Sanz *et al.*, 2004). Tal cenário sugere que parcela importante dos pacientes chega ao centro especializado já em fase avançada, compatível com atraso diagnóstico e progressão da doença antes da admissão. Nessa situação, estudos populacionais indicam que a mortalidade precoce tende a assumir papel central nos desfechos e pode reduzir o poder discriminatório da estratificação biológica clássica, sendo os resultados mais fortemente determinados pela gravidade clínica inicial e pela vulnerabilidade do hospedeiro (Jillella; Kota, 2018; Österroos *et al.*, 2022).

No presente estudo, a mortalidade precoce permaneceu como desfecho crítico na leucemia promielocítica aguda (LPA), mesmo em um centro público de referência com experiência acumulada e acesso ao tratamento padrão. Esse achado se alinha à literatura que destaca que resultados favoráveis na LPA dependem não apenas do esquema farmacológico, mas de uma linha de cuidado organizada, com diagnóstico oportuno, início imediato do ATRA e suporte intensivo padronizado. Nesse contexto, o estudo IC-APL demonstrou redução relevante de mortalidade precoce com a implementação de uma rede colaborativa estruturada, reforçada por editorial

subsequente que enfatiza a integração entre diagnóstico, fluxo assistencial e suporte clínico como condição para melhores desfechos, especialmente em países de renda média (Koury *et al.*, 2024; Wang, 2024).

A persistência de mortalidade precoce elevada também é descrita no contexto latino-americano, apesar da adoção de protocolos baseados em ATRA e antraciclinas. No protocolo chileno LPA2000, a mortalidade precoce manteve-se como desfecho relevante, associada principalmente a complicações infecciosas, hemorrágicas e síndrome de diferenciação (Undurraga *et al.*, 2013). De forma semelhante, em coorte brasileira de hospital universitário público, eventos hemorrágicos graves, particularmente no sistema nervoso central, permaneceram fortemente associados ao óbito precoce, mesmo com acesso ao tratamento padrão (Steffenello-Durigon *et al.*, 2021). Paralelamente, estudos de vida real em países de alta renda demonstram que a mortalidade precoce na prática clínica permanece superior à observada em ensaios clínicos, com maior impacto entre idosos e em pacientes tratados fora de centros altamente especializados; registros populacionais europeus, mesmo em sistemas estruturados e com amplo acesso terapêutico, confirmam a morte precoce como determinante de falha terapêutica na LPA (Kota, 2018; Dhakal *et al.*, 2021; Jillella; Österroos *et al.*, 2022). Em conjunto, essas evidências sustentam que a discrepância entre ensaios clínicos e prática real constitui fenômeno amplamente observado, não restrito a um único sistema de saúde.

No cenário brasileiro, achados de vida real reforçam essa interpretação. Em coorte retrospectiva conduzida em hospital público de referência, a mortalidade precoce foi elevada, predominantemente relacionada a sangramentos antes do início da quimioterapia e a complicações infecciosas durante a indução, apesar do uso sistemático do ATRA (Silva *et al.*, 2019). Por outro lado, em cenários ideais, estudos clássicos do PETHEMA demonstram que a LPA é altamente curável quando o tratamento é corretamente aplicado, com estratégias adaptadas ao risco e suporte clínico adequado, sugerindo que a mortalidade precoce persistente se relaciona sobretudo a limitações no reconhecimento precoce, no manejo da coagulopatia e na organização do cuidado nas fases iniciais (Sanz *et al.*, 2004). Revisões enfatizam que o início imediato do ATRA é intervenção indispensável, porém insuficiente quando não acompanhado de suporte transfusional, monitorização rigorosa e fluxos assistenciais eficientes, especialmente nos primeiros dias de evolução clínica (De Thé *et al.*, 2017).

De forma particularmente relevante, a análise temporal de nossa coorte evidenciou melhora expressiva no início do ATRA nas primeiras 24 horas após a admissão (92% na última década versus 64% em períodos anteriores), sem redução significativa da mortalidade em 30 dias ao longo do tempo. Esse resultado sugere que, embora o início precoce do ATRA após admissão seja necessário, uma fração importante da mortalidade precoce pode estar associada a fatores pré-admissionais. Essa hipótese é coerente com o perfil de gravidade à admissão, com predomínio de alto risco (51%) e mortalidade em 30 dias de 34,5% nesse grupo, em contraste com 3,6% no grupo não alto risco. Além disso, aproximadamente dois terços dos pacientes de alto risco apresentavam hiperleucocitose $>50.000/\text{mm}^3$ ao diagnóstico, marcador associado a maior carga tumoral, coagulopatia mais grave e maior risco de mortalidade muito precoce, inclusive em centros altamente especializados; estudo do MD Anderson demonstrou pior mortalidade precoce e sobrevida global nesse subgrupo, reforçando a hiperleucocitose como um dos principais determinantes de alto risco (Daver *et al.*, 2015).

Em conjunto, a elevada proporção de apresentações graves sugere que muitos pacientes chegam tardiamente ao serviço especializado, limitando o impacto isolado de intervenções intrahospitalares e reforçando a necessidade de estratégias voltadas ao reconhecimento precoce, ao manejo imediato da coagulopatia e ao início do ATRA já na suspeita diagnóstica, além da organização de fluxos de referência mais ágeis no sistema público. Em consonância, diretrizes e revisões contemporâneas ressaltam a LPA como emergência hematológica e destacam que a redução da mortalidade precoce depende, sobretudo, de manejo inicial estruturado, definição de fluxos assistenciais e capacitação das equipes, mais do que da disponibilidade isolada do esquema farmacológico (Yilmaz *et al.*, 2021).

Enquanto a mortalidade precoce permanece como o principal determinante de falha terapêutica na LPA, a análise dos desfechos tardios revela um cenário substancialmente distinto. Observou-se que a taxa de recaída em nossa coorte foi baixa, em consonância com os resultados descritos em estudos clássicos conduzidos por grupos cooperativos internacionais (Sanz *et al.*, 2004). Os protocolos do grupo PETHEMA demonstraram taxas de recaída progressivamente reduzidas com estratégias de consolidação adequadas, reforçando que a leucemia promielocítica aguda é uma doença altamente curável quando o tratamento é corretamente aplicado e o paciente supera a fase inicial crítica da doença (Sanz *et al.*, 2004).

Esses achados reforçam que os excelentes desfechos tardios observados na LPA contrastam com a elevada mortalidade precoce descrita na prática clínica real, evidenciando que os principais desafios da doença se concentram nas fases iniciais do cuidado. Estudos moleculares sugerem que, embora a fusão PML–RARA seja o evento fundador da LPA, mutações cooperativas adicionais podem contribuir para recaída ou resistência ao tratamento em uma minoria dos pacientes, o que ajuda a explicar a ocorrência de eventos tardios mesmo em cenários de tratamento adequado (Liquori *et al.*, 2020).

Além da mortalidade precoce observada durante a indução, a análise detalhada da distribuição temporal dos óbitos revelou um número expressivo de mortes ocorrendo após o primeiro mês de tratamento. Em nossa coorte, uma proporção substancial dos óbitos concentrou-se no intervalo entre 30 e 180 dias após o diagnóstico. Esses óbitos, sugerem que fatores distintos daqueles envolvidos na falha do controle da LPA podem desempenhar papel central nesse período. Nesse intervalo, observou-se concentração relevante de óbitos entre pacientes com LPA relacionada à terapia, sugerindo maior vulnerabilidade clínica e menor tolerabilidade ao tratamento nesse subgrupo. Tal padrão reforça a importância de considerar não apenas a mortalidade de indução, mas também a vulnerabilidade clínica dos pacientes ao longo do tratamento, particularmente em centros oncológicos de referência que atendem populações com maior carga de comorbidades e fragilidade clínica.

Apesar da ampla consonância dos resultados do presente estudo com a literatura nacional e internacional, alguns achados merecem discussão específica.

Em particular, observou-se uma proporção relativamente maior de casos de LPA secundária, que representaram 14% da coorte. No presente estudo os casos secundários corresponderam a LPA relacionada à terapia, valor superior ao descrito na maioria das séries publicadas. Na literatura a LPA secundária é raramente relatada, uma vez que grandes estudos cooperativos e ensaios clínicos clássicos incluem exclusivamente pacientes com LPA de novo ou não realizam a distinção etiológica entre casos primários e secundários. Quando descrita, a frequência estimada varia entre 5% e 10%, conforme relatado em consensos e estudos de vida real (Silva *et al.*, 2019; Yilmaz *et al.*, 2021; De Figueiredo-Pontes *et al.*, 2024). Nesse contexto, a maior proporção de LPA secundária observada em nossa coorte provavelmente reflete o perfil de um centro oncológico público de referência, que

concentra pacientes com histórico de neoplasias prévias e exposição anterior a quimioterapia e/ou radioterapia.

Além da maior frequência, a LPA secundária associou-se a um impacto significativo sobre a mortalidade não relacionada à recaída em nossa coorte. Observou-se que 75% dos pacientes com LPA secundária evoluíram para óbito não relacionado à recaída nos primeiros seis meses, em comparação com 25% entre os casos de LPA de novo, diferença estatisticamente significativa. Esses óbitos ocorreram principalmente nos primeiros meses de seguimento, conforme evidenciado pela curva de incidência cumulativa, e não estiveram associados à recaída da doença, sugerindo que o excesso de mortalidade nesse subgrupo reflete maior fragilidade clínica do hospedeiro, e não falha do controle antileucêmico.

Adicionalmente, parte dessas mortes ocorreu após a indução, durante as fases de consolidação, período em que eventos fatais podem decorrer de complicações infecciosas, toxicidade orgânica e limitações relacionadas à neoplasia de base nos casos terapia-relacionados. Esse padrão sugere que a mortalidade observada nesse período se relaciona principalmente à toxicidade cumulativa do tratamento e à ocorrência de complicações clínicas em pacientes com menor reserva fisiológica, e não à agressividade intrínseca da LPA. Em nossa coorte, essa tendência foi particularmente evidente entre os casos de LPA relacionada à terapia, nos quais se observaram óbitos durante a consolidação, incluindo situações em que a evolução foi influenciada pela progressão da neoplasia primária e pela necessidade de cuidados paliativos.

Pacientes com LPA secundária frequentemente apresentam maior carga de comorbidades, incluindo doença cardiovascular pré-existente e disfunção ventricular, muitas vezes relacionadas à exposição prévia a antraciclina ou outros agentes cardiotóxicos. Esse perfil pode aumentar a suscetibilidade a eventos adversos graves durante a consolidação, como infecções, insuficiência cardíaca e toxicidades orgânicas, contribuindo para o aumento da mortalidade não relacionada à recaída observado em nossa coorte. Resultados semelhantes foram sugeridos em estudos brasileiros de vida real, nos quais pacientes com LPA secundária apresentaram mortalidade bruta elevada, embora sem análise estatística comparativa formal (Silva *et al.*, 2019).

Esses achados não contradizem as recomendações atuais da literatura. Diretrizes internacionais do European Leukemia Net afirmam que pacientes com LPA

secundária devem ser tratados de forma semelhante aos casos de LPA de novo, com atenção especial à toxicidade cardíaca e à exposição prévia a antraciclinas, reconhecendo a maior vulnerabilidade clínica desse subgrupo (Sanz *et al.*, 2019).

Da mesma forma, o Consenso Brasileiro de LPA sugere que, quando adequadamente tratados, pacientes com LPA secundária podem apresentar prognóstico semelhante ao da LPA de novo. Embora ressalte a escassez de dados específicos e a necessidade de cautela na interpretação dos resultados. (De Figueiredo-Pontes *et al.*, 2024).

Portanto, os resultados do presente estudo sugerem que a LPA secundária atua como um marcador de maior complexidade clínica e fragilidade, particularmente em centros oncológicos de referência, nos quais esse subgrupo é mais frequentemente observado. A mortalidade excessiva associada à LPA secundária parece estar relacionada predominantemente a fatores do hospedeiro e à tolerabilidade do tratamento, especialmente durante as fases de consolidação, e não à perda de eficácia dos esquemas terapêuticos baseados em ATRA. Esses achados reforçam a necessidade de estratégias de cuidado individualizadas, com monitorização rigorosa e abordagem multidisciplinar, visando reduzir a mortalidade não relacionada à recaída nesse grupo de pacientes.

Considerando os pacientes recém citados de nossa coorte, é plausível que a tolerabilidade ao tratamento e a reserva clínica do hospedeiro tenham contribuído de forma relevante para esse excesso de mortalidade. Nesse cenário, estratégias terapêuticas com menor dependência de quimioterapia citotóxica e potencialmente menos cardiotoxícas tornam-se particularmente atraentes, especialmente em pacientes previamente expostos a tratamentos oncológicos e com maior risco de toxicidades cumulativas. Em consonância com essa perspectiva, dados contemporâneos indicam benefícios consistentes de esquemas baseados em ATRA e trióxido de arsênio (ATRA/ATO), com excelentes taxas de controle de doença e potencial redução da necessidade de internação (Chen *et al.*, 2025). Além disso, análises de vida real em larga escala, como o projeto HARMONY, demonstram que o regime ATRA/ATO associa-se a melhores desfechos quando comparado a esquemas AIDA-like, com redução de recaídas e melhora de sobrevida em longo prazo, reforçando seu impacto terapêutico na prática clínica (Voso *et al.*, 2025). Dessa forma, embora nossos dados não permitam inferir causalidade terapêutica, os achados reforçam a relevância de ampliar o acesso a estratégias baseadas em ATO, sobretudo

em contextos de maior fragilidade clínica, nos quais a toxicidade relacionada à quimioterapia pode ter papel determinante na mortalidade ao longo do tratamento.

Nesse sentido, a recente recomendação de incorporação do trióxido de arsênio no Sistema Único de Saúde (SUS) para LPA de risco baixo a intermediário representa um avanço relevante, com potencial de impacto na redução de desfechos adversos em cenários de vida real.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo descreveu a experiência de 25 anos de um centro público de referência no Sistema Único de Saúde brasileiro no manejo da leucemia promielocítica aguda (LPA) em adultos. Observou-se que, apesar de baixas taxas de recaída e desfechos tardios favoráveis comparáveis aos dados internacionais baseados em ATRA, a mortalidade precoce em 30 dias permaneceu elevada, especialmente entre pacientes classificados como alto risco segundo o PETHEMA, reforçando o impacto da gravidade inicial sobre a sobrevida global.

A melhora progressiva no início do ATRA nas primeiras 24 horas após a admissão ao longo das décadas, sem redução proporcional da mortalidade precoce, sugere que fatores pré-admissionais exercem papel determinante nos desfechos iniciais, incluindo atraso no reconhecimento da doença, encaminhamento tardio e admissão em condições clínicas avançadas, frequentemente com hiperleucocitose e coagulopatia grave. Dessa forma, medidas voltadas à fase pré-internação; como aumento da suspeição clínica, início imediato do ATRA na suspeita diagnóstica, organização de fluxos de referência e contrarreferência, além da otimização do suporte transfusional e da abordagem protocolizada das complicações hemorrágicas; são essenciais para modificar o cenário de mortalidade precoce no SUS.

Adicionalmente, observou-se maior mortalidade não relacionada à recaída nos primeiros meses entre pacientes com LPA relacionada à terapia e em indivíduos mais idosos, sugerindo maior vulnerabilidade clínica e menor tolerabilidade ao tratamento, particularmente durante a consolidação. Nesse contexto, estratégias terapêuticas menos dependentes de quimioterapia citotóxica, como esquemas baseados em trióxido de arsênio, representam um avanço relevante e potencialmente benéfico para subgrupos mais frágeis, reforçando a importância de ampliar o acesso e implementar tais abordagens no sistema público de saúde.

Em conjunto, os achados demonstram que, embora a LPA seja uma neoplasia altamente curável, a mortalidade precoce permanece como seu principal desafio na prática clínica real. Assim, o aprimoramento das estratégias pré-admissionais e do manejo intensivo das fases iniciais é fundamental para reduzir óbitos evitáveis e consolidar, no SUS, o potencial de cura dessa doença.

REFERÊNCIAS

- CHEN, S. *et al.* Arsenic trioxide versus Realgar-Indigo naturalis formula in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: a multicenter, randomized trial. **Haematologica**, [s. l.], v. 110, n. 3, p. 621–628, 1 mar. 2025.
- DAVER, N. *et al.* Clinical characteristics and outcomes in patients with acute promyelocytic leukaemia and hyperleucocytosis. **British Journal of Haematology**, [s. l.], v. 168, n. 5, p. 646–653, mar. 2015.
- DE FIGUEIREDO-PONTES, L. L. *et al.* Diagnosis and management of acute promyelocytic leukemia: Brazilian consensus guidelines 2024 on behalf of the Brazilian Association of Hematology, Hemotherapy and Cellular Therapy. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, [s. l.], v. 46, n. 4, p. 553–569, 2024.
- DE THÉ, H.; PANDOLFI, P. P.; CHEN, Z. Acute Promyelocytic Leukemia: A Paradigm for Oncoprotein-Targeted Cure. **Cancer Cell**, [s. l.], v. 32, n. 5, p. 552–560, 13 nov. 2017.
- DHAKAL, P. *et al.* Early mortality and overall survival in acute promyelocytic leukemia: do real-world data match results of the clinical trials? **Leukemia & Lymphoma**, [s. l.], v. 62, n. 8, p. 1949–1957, ago. 2021.
- JILLELLA, A. P.; KOTA, V. K. The global problem of early deaths in acute promyelocytic leukemia: A strategy to decrease induction mortality in the most curable leukemia. **Blood Reviews**, [s. l.], v. 32, n. 2, p. 89–95, mar. 2018.
- KOURY, L. C. A. *et al.* Clinical networking results in continuous improvement of the outcome of patients with acute promyelocytic leukemia. **Blood**, [s. l.], v. 144, n. 12, p. 1257–1270, 19 set. 2024.
- LIQUORI, A. *et al.* Acute Promyelocytic Leukemia: A Constellation of Molecular Events around a Single PML-RARA Fusion Gene. **Cancers**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 624, 8 mar. 2020.
- ÖSTERROOS, A. *et al.* A risk score based on real-world data to predict early death in acute promyelocytic leukemia. **Haematologica**, [s. l.], v. 107, n. 7, p. 1528–1537, 1 jul. 2022.
- SANZ, M. A. *et al.* Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. **Blood**, [s. l.], v. 103, n. 4, p. 1237–1243, 15 fev. 2004.
- SANZ, M. A. *et al.* Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. **Blood**, [s. l.], v. 133, n. 15, p. 1630–1643, 11 abr. 2019.
- SILVA, W. F. *et al.* Real-life Outcomes on Acute Promyelocytic Leukemia in Brazil - Early Deaths Are Still a Problem. **Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. e116–e122, fev. 2019.

STEFFENELLO-DURIGON, G. *et al.* Follow-up and outcome of the twelve-year experience in adult patients with acute promyelocytic leukemia. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 21–27, 2021.

UNDURRAGA, M. S. *et al.* Leucemia promielocítica aguda: Resultados del protocolo terapéutico LPA2000, Programa Nacional de Cáncer del Adulto (PANDA), Ministerio de Salud, Chile. **Revista médica de Chile**, [s. l.], v. 141, n. 10, p. 1231–1239, out. 2013.

VOSO, M. T. *et al.* Acute promyelocytic leukemia: long-term outcomes from the HARMONY project. **Blood**, [s. l.], v. 145, n. 2, p. 234–243, 9 jan. 2025.

WANG, E. S. Curing APL in Latin America: more than just ATRA. **Blood**, [s. l.], v. 144, n. 12, p. 1237–1238, 19 set. 2024.

YILMAZ, M.; KANTARJIAN, H.; RAVANDI, F. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. **Blood Cancer Journal**, [s. l.], v. 11, n. 6, p. 123, 30 jun. 2021.