



CENTRO UNIVERSITÁRIO GOYAZES – UNIGOYAZES
CURSO DE BIOMEDICINA

AVALIAÇÃO DA IMPORTÂNCIA DOS BIOMARCADORES ESPECÍFICOS
PARA LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA

Eduarda Bueno Mendonça
Lorrany Alberto Ferreira

Orientador: Prof. Dr. Relton Romeis de Oliveira

Trindade-GO
2025
CENTRO UNIVERSITÁRIO GOYAZES – UNIGOYAZES

CURSO DE BIOMEDICINA

AVALIAÇÃO DA IMPORTÂNCIA DOS BIOMARCADORES ESPECÍFICOS PARA
LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA

Eduarda Bueno Mendonça

Lorrany Alberto Ferreira

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro Universitários
Goyazes – UniGoyazes como requisito para
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Relton Romeis de Oliveira

Trindade - GO

2025

Eduarda Bueno Mendonça

Lorrany Alberto Ferreira

AVALIAÇÃO DA IMPORTÂNCIA DOS BIOMARCADORES ESPECÍFICOS PARA LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Centro Universitários Goyazes –
UniGoyazes como requisito parcial à obtenção
do título de Bacharel em Biomedicina,
aprovada pela seguinte banca examinadora

Prof. Dr. Relton Romeis de Oliveira
Centro Universitário Unigoyazes

Prof. Ms. Leonardo Izidório Cardoso Filho
Centro Universitário Unigoyazes

Prof. Dr. Raphael Caixeta Serpa
Centro Universitário Alfredo Nasser - Unifan

Trindade - GO

2025

AVALIAÇÃO DA IMPORTÂNCIA DOS BIOMARCADORES ESPECÍFICOS PARA
LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA

RESUMO

Objetivo: A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) se caracteriza pela proliferação em grande escala de células mieloides agudas, tornando-se uma patologia complexa e desafiadora para o sistema de saúde. Sendo assim, urge a necessidade da busca por avanços que auxiliem no diagnóstico precoce, e consequente melhoramento no prognóstico. Biomarcadores desempenham importante função quanto ao diagnóstico, detalhamento do risco, guia o tratamento e possibilita monitorar a doença. **Metodologia:** Através de revisão integrativa da literatura foram selecionados 30 artigos publicados entre 2015 e 2025, para abordagem descritiva e qualitativa. Os resultados foram discutidos com base na literatura atual. **Resultados:** Destaca-se a importância dos biomarcadores genéticos como NPM1, IDH1 e FLT3 ou imunofenotípicos como CD117, CD13, CD33 para a caracterização da patologia. Assim, técnicas como a citometria de fluxo, hibridização in situ fluorescente (FISH) ou análise molecular se mostraram essenciais para detectar alterações celulares, moleculares e bioquímicas. **Considerações Finais:** Conclui-se que biomarcadores são fundamentais para condução eficaz na LMA, com diagnóstico e prognóstico mais preciso e personalizado.

Palavras-chave: Leucemia. Leucemia Mieloide Aguda. Biomarcadores para leucimia. Leucemia prognóstico. Leucemia diagnóstico.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE IMPORTANCE OF SPECIFIC BIOMARKERS FOR ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Objective: Acute Myeloid Leukemia (AML) is characterized by the large-scale proliferation of acute myeloid cells, making it a complex and challenging pathology for the healthcare system. Thus, there is an urgent need for advances that aid in early diagnosis and consequently improve prognosis. Biomarkers play an important role in diagnosis, risk stratification, guiding treatment, and enabling disease monitoring. **Methodology:** Through an integrative literature review, 30 articles published between 2015 and 2025 were selected for descriptive and qualitative analysis. The results were discussed based on current literature. **Results:** The importance of genetic biomarkers such as NPM1, IDH1, and FLT3, or immunophenotypic markers like CD117, CD13, and CD33 for characterizing the pathology is highlighted. Additionally, techniques such as flow cytometry, fluorescence in situ hybridization (FISH), and molecular analysis proved essential for detecting cellular, molecular, and biochemical alterations. **Final Considerations:** It is concluded that biomarkers are fundamental for effective management in AML, enabling more precise and personalized diagnosis and prognosis.

Keywords: Leukemia. Acute Myeloid Leukemia. Biomarkers for leukemia. Leukemia prognosis. Leukemia diagnosis.

Dedicamos este trabalho primeiramente a Deus por ter nos concedido força, sabedoria e direção ao longo de toda essa jornada. Estendemos também essa dedicação às nossas famílias, por todo apoio ao longo desses anos e incentivo imprescindível.

INTRODUÇÃO

O sangue, indispensável para a manutenção da vida, é também palco de uma das patologias oncológicas mais desafiadoras, conhecida como leucemia, ela se apresenta como um conjunto de patologias. No geral, essas são caracterizadas pelo tipo celular envolvido, e grau de maturação das células. Elas trazem consigo não só o potencial desafio para a ciência médica, como também traz histórias de superação, esperança e vidas transformadas. (FAVRETTO, 2024)

A história da Leucemia inicia-se no século XIX, quando o médico Rudolf Virchow, considerado o pai da patologia moderna, observou em uma análise microscópica um grande número de glóbulos brancos, o que resultava em uma proporção inversa entre os números de células sanguíneas. Esse caso foi descrito pelo patologista no artigo intitulado como “Wisses Blut”. (FAVRETTO, 2024)

As leucemias são classificadas com base em uma clássica diferenciação celular e proliferativa como linfóide ou mielóide, aguda ou crônica. Assim, o diagnóstico e prognóstico dependem da determinação de biomarcadores específicos, genéticos e epigenéticos, que classificam a origem e a evolução dessa condição patológica. Vários exames são utilizados para a sua elucidação como hemograma, mielograma, e em casos de investigações mais específicas, exames de imunofenotipagem e citogenética. (CALDATTO, 2019)

Leucemias agudas do tipo Linfóide e Mieloide caracterizam-se pela presença de linfoblastos ou mieloblastos. Essas são células imaturas que não realizam suas funções adequadamente. Apresentam normalmente progresso rápido e exigem tratamento intenso e imediato. Já as Leucemias Crônicas do tipo Linfóide e Mielóide,

que caracterizam-se por afetar células maduras, apresentam normalmente progresso mais lento levando um tempo maior para serem diagnosticadas. (FAVRETTO, 2024)

Especificamente, a Leucemia Mielóide Aguda (LMA) se caracteriza pela proliferação exacerbada e acúmulo de células mieloides agudas. O resultado dessa proliferação de células anormais provoca anemia, leucocitose, trombocitopenia e neutropenia, seguidos de sintomas como fraqueza generalizada, sangramentos, dores nos ossos e articulações, perda de peso, entre outros. (LIMA, 2024)

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), entre os anos de 2023 e 2025, verificou-se 11.540 novos casos por ano, de pacientes com Leucemia no Brasil. Sendo 80% desses casos LMA, a mais comum em adultos acima de 65 anos. (INCA, 2023) Aliado primordial para diagnósticos precoces são os biomarcadores, características objetivamente mensuráveis em relação a alterações celulares, moleculares e bioquímicas. Essas alterações podem ser indicadores de processos patogênicos, e também para monitoramento da resposta do organismo ao tratamento. Nesse enlace, mutações genéticas, proteínas específicas e até mesmo alterações em exames laboratoriais de rotina através de fluídos corporais, são importantes biomarcadores da leucemia, que auxilia no diagnóstico precoce, prognóstico, e determinando a melhor escolha para um tratamento eficaz. (GODOY, 2022)

Este artigo tem como objetivo principal identificar biomarcadores da LMA, além de relatar a significância destes para o diagnóstico e prognóstico precoce. Ademais, o trabalho visa relatar como os biomarcadores estão aumentando o entendimento e avançando no tratamento da leucemia.

METODOLOGIA

O presente trabalho define-se como uma revisão integrativa da literatura, com uma abordagem descritiva e qualitativa, com o objetivo de reunir e analisar atributos exatos disponíveis acerca dos biomarcadores que são utilizados no diagnóstico da Leucemia Mieloide Aguda (LMA), como também argumentar os principais aspectos que estão associados ao tratamento da doença.

A pesquisa bibliográfica foi dirigida entre os meses de julho e novembro de 2025, por meio de pesquisas e consultas baseadas em dados eletrônicos de relevância científica, incluindo PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Scopus e

Google Acadêmico. Foram considerados aptos artigos que foram publicados entre 2015 e 2025, tanto em português quanto em inglês, que apresentassem relevância direta de acordo com o tema proposto. Após a triagem inicial, foram designados aproximadamente 30 artigos para compor a produção científica. O processo de escolha foi dividido em três etapas, sendo elas a leitura dos títulos, resumos e conclusão. Mediante escolha foram feitas avaliação completa dos textos e identificação das evidências em conformidade com os principais eixos temáticos. Como critério de exclusão, foram aplicadas publicações repetidas, artigos sem metodologia claramente definida, revisões sem relação direta com o tema, e também artigos que não estavam dentro da data de publicação escolhida.

A análise dos dados recentes nos artigos escolhidos foi realizada de forma interpretativa e descritiva, tendo em vista a busca na identificação das informações convergentes presentes nos mesmos, informações essas que foram organizadas em um modelo de quadro e discussão temática, priorizando a coerência, clareza e relevância científica.

RESULTADOS

Com o objetivo de apresentar sucintamente os achados decorrentes da leitura e consulta de artigos científicos, as informações obtidas a respeito do tema foram organizadas em um quadro específico, permitindo então a visibilidade das mesmas que são relevantes ao tema. Sendo assim, o quadro a seguir sintetiza de forma clara e objetiva os dados coletados, servindo então como base para a análise crítica e aprofundada a respeito dos biomarcadores específicos da leucemia mieloide aguda.

AUTOR / ANO MÉTODO UTILIZADO PRINCIPAIS RESULTADOS

Papaemmanuil, et al 2016.	multicêntrica. A análise foi realizada em 1.540	identificadas, em 86% dos
Foi realizada uma análise	pacientes recém	pacientes obteve-se um
de mutações somáticas em	diagnosticados com LMA,	número de mutações igual
111 genes recorrentes, e	com a faixa etária de 18-60	ou menor que 2, e por fim
também um	anos.	foi identificado 11 classes
sequenciamento genômico	Como resultado obteve-se	genômicas com diferenças
amplo em coorte	5.234 mutações “driver”	marcantes de sobrevida.

Salipante et al 2014.	Estudo retrospectivo em 50 pacientes em que o gene NPM1 sofreu alteração, pacientes estes com idade entre 18 e 70 anos. Foi realizado análises de amostras da medula óssea desses pacientes em estudo.	Foi detectado em 15 pacientes (29%) uma pequena quantidade de células tumorais, com uma mediana de sobrevida de 46 meses. Já nos outros 35 pacientes (71%) obteve-se um número maior de células tumorais, aumentando então a chances do paciente sofrer recaídas clínicas, tendo então uma sobrevida de 18 meses
-----------------------	--	--

Döhner et al 2019.

análise foi direcionada aos recém diagnosticados, genótipos NPM1/FLT3-ITD através de análises de correlacionados com a amostras da medula óssea sobrevida de adultos recém analisados por meio de diagnosticados com LMA. NGS e MFC (exames complementares).

Obteve-se como resultados em 75% dos pacientes uma sobrevida de 42 meses.

Liu et al 2019. .

Foi realizado um estudo retrospectivo em 100 pacientes (18-65 anos) com FLT3-ITD+. Foi feito análises de amostras da medula óssea e amostras sanguíneas por meio do PCR e sequenciamento.

Nos outros 25% dos pacientes em estudo, obteve-se uma variação entre 18 e 16 meses. Vale ressaltar que essa porcentagem apresentou mutação no gene FLT3-ITD, sendo assim piorando o quadro clínico desses pacientes.

Grob et al 2023.

Realizado um estudo retrospectivo com 82 pacientes em em RC, com idades entre 18-70 anos, por meio de amostras da medula óssea para avaliar as células cancerosas que permanecem no corpo após o tratamento (MRD).

Observou-se em pacientes com IDTs (duplicação interna em tandem) longos uma sobrevida de 13 meses, e em pacientes com IDTs curtos uma sobrevida de 36 meses, mutações essas que são presentes em pacientes com LMA.

Patkar et al 2021.

Foi realizada uma subanálise em 549 pacientes, com idades entre 18 e 60 anos. Essa

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo em 201 pacientes (18-65 anos)

Através do ensaio estudo obteve-se MRD positivo em 24 pacientes, sendo assim

tendo o risco de recidiva precoce da doença. Observamos então uma diferença na sobrevida desses pacientes, sendo para MRD+ de 16 meses e 143 pacientes com uma de pacientes MRD- de 44 meses. Obteve-se como resultado MRD pós tratamento em 143 pacientes com uma sobrevida média de 14 meses, e em pacientes negativos uma sobrevida de 48 meses.

Zeijlemaker et al 2019.	Foi realizado um estudo multicêntrico com 150 pacientes (18-60 anos), através de um painel padronizado para análise da medula óssea.	Após o estudo foi identificado MRD presente em 92% dos pacientes do estudo, com uma sobrevida mediana entre 20 e 45 meses.
-------------------------	--	--

Small et al 2022 Realizou-se uma revisão de coortes com pacientes entre 18-75 anos, analisando as mutações (NPM1, FLT3, IDH1/2) e o MRD desses pacientes. Obteve-se como resultados um frequência de NPM1 25- 50% e o FLT3-IDT entre 20- 30% dos pacientes, resultando em uma sobrevida média e 20 a 45 meses.

Quattrocchi et al 2023. Foi realizada uma revisão de estudos recentes, com pacientes entre 18-75 anos, analisando os perfis moleculares, as mutações e reclassificados em ~25% os biomarcadores emergentes. Como resultados foi encontrado painel de biomarcadores dos pacientes intermediários e o HR entre 2,0-3,5 dependendo do marcador presente no paciente..

Tazi et al 2022	Trata-se de um estudo genômico-epigenômico com um total de 120 pacientes, entre 20-65 anos, com amostras de sangue e amostras da medula óssea, para a metilação do CpG.	Após o estudo, as assinaturas epigenéticas reclassificaram em 20-30% dos pacientes, com uma sobrevida mediana em 50 meses, já a outra parte dos pacientes em estudo, obteve-se uma sobrevida mediana em 18 meses.
-----------------	---	---

DISCUSSÃO

1 - Aspectos gerais a respeito da Leucemia

A leucemia é um grande desafio para a saúde pública e oncologia que impacta

anualmente milhares de vidas, sendo uma das principais causas de câncer em crianças e um problema clínico persistente na população adulta. (Dultra, 2020)

Caracterizada por um grupo diversificado de neoplasias malignas hematopoiéticas, que se origina em células tronco e medula óssea. Ela está dividida em leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfóide aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA) Leucemia Linfóide Crônica (LLC). Essas classificações são resultantes de eventos genéticos e epigenéticos que impedem a diferenciação celular normal, o que resulta em células imaturas. (CALDATO, 2019)

As classificações dos subtipos da Leucemia definem o prognóstico e a escolha do arsenal terapêutico. A clássica divisão entre aguda e crônica, mieloide e linfóide, é o ponto de partida para definir o curso da doença, além da precisão dada pela subtipagem molecular e imunofenotípica. (CALDATO, 2019)

Pelas clássicas divisões, as leucemias agudas possuem como características o acúmulo de blastos indiferenciáveis, ou seja, a imaturidade celular. Sendo assim, tende a ter uma progressão mais rápida e necessidade de tratamento intensivo. Outrossim, as leucemias crônicas caracterizam-se pela evolução lenta e pela diferenciação das células.

A Leucemia Mieloide Aguda é um tipo de câncer que afeta diretamente a medula óssea, sendo o tipo mais comum e mais agressivo de leucemia. No decorrer do processo de desencadeamento da doença, conforme a medula óssea começa a produzir descontroladamente as células doentes, o organismo começa a apresentar alterações que se desenvolvem com velocidade anormal. A doença pode desenvolver para um prognóstico ruim e muitas vezes letal, entretanto esse prognóstico depende muitas vezes do próprio diagnóstico. Quanto mais precoce, maior chance de sucesso no tratamento ou possibilidade de cura.

2 - Biomarcadores como proposta diagnóstica e prognóstica

Os biomarcadores são características biológicas mensuráveis, que podem ser representadas por meios de moléculas como proteínas, genes, hormônio ou enzimas. Essas características indicam um processo biológico normal ou anormal, auxiliando então no diagnóstico, prognóstico e no tratamento de doenças, além de poder atuar no desenvolvimento de medicamentos. Podemos identificá-los em diversas partes do

corpo, incluindo o sangue, tecidos, urina e também em alguns outros fluidos corporais. Destacam-se como alguns de seus desempenhos o auxílio no diagnóstico de algumas doenças, o prognóstico em pacientes em tratamento, monitoramento, acompanhamento e progressão de uma doença, avaliando em tempo real a eficácia do tratamento. Dessa forma contribui também para o desenvolvimento de medicamentos, além de fornecer informações vitais para a criação de novos planos de tratamentos mais eficazes e menos agressivos para os pacientes (Quattrocchi, 2023). Vale ressaltar que os biomarcadores têm sido amplamente utilizados para diagnóstico e tratamento de doenças como o câncer em suas diversas modalidades. Através do estudo dos biomarcadores é possível que os médicos escolham o tratamento mais adequado para o seu paciente (Patkar, 2021).

3 - Diagnóstico clínico e laboratorial da Leucemia

Vários exames clínicos ou laboratoriais têm sido usados no diagnóstico. Dentre eles podemos evidenciar o hemograma, que avalia contagem de células sanguíneas, detectando o baixo índice dos glóbulos vermelhos, das plaquetas, e anormalidades nos glóbulos brancos. Tendo em vista o aumento nas células imaturas (blastos), quando encontrados no sangue periférico pode representar um forte indício da doença (GROB, et al., 2023). A punção da medula óssea, também conhecida como mielograma, consiste na extração do líquido e das células da medula para análise da produção de células sanguíneas. Por este método é possível avaliar as características de desenvolvimento da LMA em uma pessoa, bem como a velocidade em que as células cancerosas estão sendo produzidas (PATKAR, et al., 2021).

Uma outra técnica importante e muito utilizada é a imunoistoquímica para leucemia, que consiste na utilização de anticorpos específicos que identificam a presença de algumas proteínas específicas em células da medula óssea, ou mesmo em alguns outros órgãos infiltrados. Apesar de ser uma técnica complementar aos exames morfológicos tradicionais, ela fornece informações fundamentais para a confirmação da doença (MARIA, 2011).

Além destes métodos há alguns exames que se enquadram como exames complementares para o diagnóstico da LMA. Os métodos bioquímicos que juntamente aos exames de imagem auxiliam no planejamento da biópsia da medula óssea do paciente que por assim dizer será um dos exames primordiais para

avaliação do tipo celular específico (Ferda Özkan,2023).

Como em qualquer outra doença, na LMA encontramos biomarcadores específicos, que podem ser detectados principalmente em superfícies celulares, em anomalias cromossômicas ou em mutações de genes específicos identificados através da citogenética (GM Santoro, 2024).

4 - Técnicas utilizadas para detecção de biomarcadores

Para detecção desses biomarcadores várias técnicas são utilizadas, incluindo estudos citogenéticos, como por exemplo a técnica de FISH (hibridização in situ por fluorescência) que utiliza sondas de DNA marcadas com fluorescência para identificar e localizar sequências específicas de DNA dentro do cromossomo ou em alguma célula específica (S.M.N. Neves, 2012). Estudos de imunofenotipagem por meio da citometria de fluxo são considerados como uma das principais técnicas para diagnóstico e monitoramento na LMA, permitindo assim a caracterização de forma detalhada de um determinado grupo de células com base na expressão de antígenos de superfície e também intracitoplasmáticos. Essa técnica consiste na utilização de anticorpos monoclonais marcados com fluorocromos que se ligam de forma direta a antígenos específicos, possibilitando então a identificação do perfil imunológico dos blastos leucêmicos presentes no paciente. Vindo disso, por meio da análise multiparamétrica, a citometria de fluxo contribui para a confirmação do diagnóstico, contribui também para a avaliação da doença residual mínima (DRM), e para a classificação imunológica da LMA, sendo então esses aspectos essenciais para acompanhamento terapêutico e prognóstico da doença. Além disso, o estudo realizado por meio da imunofenotipagem permite detectar também padrões aberrantes de expressão linfóides, como por exemplo a presença de marcadores linfóides em células mielóides, auxiliando então na identificação de biomarcadores específicos de linhagem e maturação celular, e também na distinção entre os subtipos leucêmicos. Dessa forma, a citometria de fluxo se alicerçou como uma técnica que possui alta sensibilidade e especificidade, associando-se aos métodos citogenéticos e moleculares garantindo uma abordagem diagnóstica de forma mais precisa e personalizada da LMA. (Xue Yan, et al., 2017).

Os biomarcadores desempenham papéis fundamentais e de extrema importância no

diagnóstico e tratamento da LMA, podemos citar como alguns deles a avaliação de uma forma mais precisa e padronizada da doença, a configuração de informações importantes que se apresentam além de um simples hemograma ou de uma análise morfológica, auxilia também na confirmação do diagnóstico e na classificação do subtipo da doença. Além disso, ampara da mesma forma, a condição prognóstica e a escolha da terapia mais eficaz para o paciente, incluindo também o monitoramento da doença residual (Alberto Quattrocchi, 2023).

5 - Biomarcadores específicos em LMA

Como biomarcadores específicos da LMA podemos citar o FLT3 e NPM1, sendo eles biomarcadores genéticos, que apresentam mutação ou alguma fusão de um gene específico. A análise desses biomarcadores é feita por meio do DNA das células leucêmicas, com o objetivo de identificar mutações e outras alterações que influenciam de forma direta no prognóstico da doença e também na resposta ao tratamento. Podemos evidenciar isso, através de uma sub análise descrita por Konstanze Dönher (2019), realizada com 549 pacientes com idades entre 18 e 60 anos, sendo eles recém diagnosticados com LMA, tendo como resultado em 25% dos pacientes uma sobrevida entre 16 e 18 meses, pacientes estes que apresentaram mutações no gene FLT3, alteração essa que se caracteriza pela duplicação interna em tandem, levando a ativação constante do receptor FLT3, gerando então um aumento na proliferação celular. Essa mutação foi observada em 20% a 30% dos pacientes com LMA. Baseado em estudos anteriores com 100 pacientes entre 18-65 anos, observou-se que em pacientes com essa duplicação mais longa, uma sobrevida de 13 meses, e em pacientes com a mesma mais curta, uma sobrevida de 36 meses (LIU, 2019). Podemos citar também como característica dessa mutação uma alta contagem de blastos na medula óssea e no sangue periférico do paciente, tendo em vista também um aumento significativo no número de glóbulos brancos.

Podemos destacar também como um biomarcador específico da LMA o gene NPM1, sendo ele responsável por fornecer instruções para a produção de uma determinada proteína conhecida como nucleofosmina. Quando esse gene sofre alteração afeta de forma direta na produção anormal dessa proteína, fazendo com que ela permaneça

no citoplasma da célula em vez do núcleo, sendo assim ocorre um aumento descontrolado no número de glóbulos brancos imaturos. Essa mutação ocorre principalmente em adultos em cerca de 30% dos casos de LMA, podendo ser desenvolvida também em crianças com uma porcentagem bem pequena de casos. Quando o diagnóstico e o tratamento se inicia de forma imediata aumenta de forma significativa a sobrevida do paciente, porém quando o paciente apresenta a mutação do gene MPM1 e a mutação do gene FLT3, a chance de sobrevida do paciente diminui de forma drástica, fazendo com que o paciente não apresenta respostas satisfatórias ao tratamento (SMALL, et al., 2022).

Um outro biomarcador extensamente estudado na LMA é o gene CEBPA (CCAAT/enhancer binding protein alpha), esse gene é responsável pela codificação de um fator de transcrição essencial que possibilita a diferenciação das células mieloides, especificamente na transição de blastos para granulócitos maduros. Quando o paciente apresenta essa mutação, resulta de forma direta em um prejuízo na maturação celular, sendo assim, ocorre um acúmulo de blastos imaturos na medula óssea. Como descrito nos biomarcadores citados anteriormente, a presença dessa mutação está associada a um prognóstico desfavorável do paciente, precisamente quando ocorre de forma isolada (DÖHNER, et al., 2022).

Outro importante biomarcador também presente em pacientes com LMA é o gene IDH1/IDH2 (isocitrato desidrogenase 1 e 2), a mutação quando se encontra presente nesse gene leva à produção irregular do metabólito onco metabólito 2-hidroxiglutarato, sendo o mesmo o responsável pela alteração, a metilação do DNA e também responsável por inibir as diferenciações celulares. Esse tipo de mutação encontra-se presente em um número aproximado de 15% a 20% dos pacientes diagnosticados com LMA, tendo então uma alta relevância não apenas no diagnóstico mas também terapêutica, uma vez que substituem inibidores específicos que são capazes de atuar de forma direta nessas vias metabólicas (PAPAEMMANUIL, 2016). Além disso podemos ponderar também as alterações presente no gene TP53, sendo ele um dos principais genes supressores tumorais, associado então de forma direta a um prognóstico desfavorável, tendo então uma maior resistência à quimioterapia. A perda da função do gene TP53 contribui para a inconstância genômica e também para o surgimento de clones leucêmicos de forma mais agressiva, dificultando também a resposta terapêutica do paciente

desencadeando então um mau prognóstico e uma maior taxa de recidiva. Segundo Döhner (2022) as mutações em TP53 se apresenta como um dos flores genéticos de pior desfecho em pacientes com LMA, vindo disso a identificação precoce desse tipo de mutação se torna essencial para a estratificação de risco e também para o planejamento de estratégias terapêuticas mais direcionadas a essa alteração genética.

Além das alterações genéticas e também moleculares citadas anteriormente, podemos destacar também a análise realizada através da imunofenotipagem, que permite abranger mecanismos patogênicos da LMA, e desempenha simultaneamente um papel fundamental na caracterização das células leucêmicas. Esse método é realizado especialmente por meio da citometria de fluxo. Sendo assim, é possível identificar os antígenos que estão presentes na superfície ou no interior dos blastos, e contribui para a confirmação do diagnóstico e para a classificação do subtipo da doença. De acordo com Döhner (2022) a inserção entre os achados moleculares e os imunofenotípicos, tendem a oferecer uma abordagem diagnóstica bem mais completa e precisa, auxiliando então em uma estratificação do prognóstico mais individualizada,

com base nas características biológicas da doença em cada paciente. Entre os mais relevantes biomarcadores imunofenotípicos da LMA, podemos destacar o CD13, CD33 e o CD117, sendo eles expressos em células da linhagem mielóide, aplicados também para identificar e caracterizar os blastos leucêmicos, se tornando fundamentais no diagnóstico da LMA.

O biomarcador CD13 e o CD33 são identificados como glicoproteínas de superfície que se caracterizam pela participação do reconhecimento e adesão celular, estando então presente na maioria dos precursores mielóides. O CD117 é um receptor tirosina-quinase que se envolve na proliferação e também na sobrevivência das células progenitoras hematopoéticas, a detecção desses antígenos, que também é determinada por meio da citometria de fluxo. Ele permite confirmar a linhagem mielóide dos blastos e também auxilia na diferenciação da LMA de outras leucemias agudas, como a linfóide, por exemplo. Sendo assim, a análise desses biomarcadores auxilia não só apenas no diagnóstico, mas também para que seja feito um planejamento terapêutico e um monitoramento da resposta do paciente ao tratamento, sendo então um componente essencial para a abordagem

imunofenotípica da LMA.

Os antígenos CD34 e HLA-DR são também de extrema importância. Eles são reconhecidos como indicadores de imaturidade celular e utilizados para caracterização dos blastos leucêmicos em pacientes com LMA. O CD34 também se identifica como uma glicoproteína de superfície, que se expressa em células-troncos hematopoéticas e também precursores mielóides. Já o DLA-DR se faz presente no complexo principal de histocompatibilidade, se envolvendo então na apresentação de antígenos ao sistema imunológico. Vale ressaltar que a presença simultânea desses dois biomarcadores, pode indicar um estágio imaturo de diferenciação celular, sendo assim auxilia na classificação do subtipo de LMA e também na avaliação da doença, direcionando as estratégias terapêuticas mais adequadas para cada paciente (FALINI, et al., 2005).

Um outro biomarcador essencial para a confirmação da linhagem mielóide em casos de LMA, é o MPO (mieloperoxidase) que se identifica como uma enzima que se encontra nos grânulos azurófilos das células mieloides e se constitui como um marcador intracelular. Sua detecção também é realizada por meio da citofotometria de fluxo ou imuno-histoquímica, fazendo então a diferenciação entre a LMA e a leucemia linfóide aguda, fornecendo informações sobre o grau de maturação celular e auxiliando na classificação do subtipo de LMA, conforme o padrão FBA ou OMS (DÖHNER, et al., 2022).

Além dos biomarcadores mielóides típicos, também podemos citar alguns conhecidos como biomarcadores aberrantes, sendo eles o CD56, CD7 e o CD19. Quando identificados em pacientes com LMA, podem apresentar um indício de uma regulação antigênica, sendo então associados a uma maior agressividade da doença, risco de recidiva e também a uma resposta terapêutica menos favorável para o paciente. A análise desses marcadores complementa a avaliação imunofenotípica, fornecendo então dados que auxiliam no prognóstico e monitoramento terapêutico (DÖHNER, et al., 2022).

Diante disso, analisa-se que os biomarcadores moleculares e também os imunofenotípicos, exercem um papel de extrema importância na compreensão, no diagnóstico e também no monitoramento da LMA, desse modo os biomarcadores genéticos e moleculares fornecem informações mais detalhadas sobre o mecanismo patogênico e também sobre o prognóstico individualizado. A integração entre esses

dois conjuntos de biomarcadores promoveu uma abordagem de forma mais precisa e abrangente, possibilitando então a estratificação de risco e o planejamento terapêutico personalizado para cada paciente. Dessa forma podemos ressaltar que o estudo dos biomarcadores estabelece-se como uma das principais ferramentas da medicina laboratorial, contribuindo para o avanço no diagnóstico e tratamento da LMA.

6- Tratamento e prognóstico da LMA

O tratamento da LMA pode ser dividido em duas principais fases, sendo elas caracterizadas como indução à remissão e também terapia de consolidação ou intensificação, sendo assim a escolha da conduta se baseia em fatores de riscos, citogenéticos e moleculares do paciente, permitindo então uma abordagem mais precisa e personalizada. Atualmente o esquema conhecido como “7+3”, composto por citabarina em infusão contínua realizada por um período de sete dias associada com a antraciclina nos três primeiros dias, se tornou o padrão-ouro para os pacientes que são elegíveis à quimioterapia intensiva (DÖHNER, et al., 2022).

As diretrizes descritas na European Leukemianet (ELN) reforçam de forma precisa sobre a importância da estratificação de risco, sendo elas classificadas como favorável, intermediário e desfavorável, isto posto para determinar o tratamento pós remissão, incluindo ciclos adicionais de citarabina em altas doses, ou até mesmo necessário o transplante alogênico de células-troncos hematopoéticas (DÖHNER, et al., 2022). Trazendo isso para o contexto brasileiro, as recomendações apresentadas pela Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, apontam o transplante como a principal estratégia de cura para pacientes com LMA de alto risco (DOMINGUES, et al., 2016).

Vale ressaltar que em pacientes idosos ou com alguma comorbidade na qual não conseguem seguir regimes intensivos, as terapias menos agressivas têm apresentado resultado favoráveis, entre eles podemos destacar a combinação de alguns agentes hipometilantes, como a azacitidina e o venetoclax por exemplo, que apresentaram um aumento significativo das taxas de remissão completa da doença juntamente com uma melhora na sobrevida global, colocado em comparação com outros esquemas convencionais (MEHTA, 2024). Ademais, as terapias-alvo

juntamente com as imunoterapias específicas, vêm sendo incluídas também para os subgrupos como NPM1, IDH1/2, e FLT3, reduzindo então as toxicidades e estendendo as possibilidades terapêuticas do paciente em tratamento (ZHANG, et al., 2025).

Esses progressos consolidam a transição de uma abordagem padronizada para uma medicina de exatidão, no qual o perfil molecular do paciente interfere nas decisões terapêuticas. No entanto, no Brasil, especialmente em centros públicos, ainda existem desafios associados ao acesso à terapia inovadora, e também à infraestrutura, que se torna indispensável para a realização de transplantes (DOMINGUES, et al., 2016).

O prognóstico da LMA é vastamente dissemelhante, sendo determinado por fatores moleculares, citogenéticos, resposta ao tratamento, comorbidades associadas também à idade do paciente. O esquema de classificação proposto pela ELN (2022) determina categorias de risco baseadas em alterações genéticas, sendo essas mutações em NPM1 e CEBPA associadas a um melhor prognóstico, enquanto as mutações em TP53, RUNX1 e ASXL1 apresentam um desfecho pior (DÖHNER, et al., 2022)

Pesquisas atuais destacam a MRD como um marcador de extrema importância, independente do prognóstico. Em pacientes que sustentam MRD positivo mesmo após a indução, pode-se afirmar uma menor taxa de sobrevida e um maior risco de recaída (CHEN, 2023). Em uma coorte internacional com uma porção medial de 25 meses, a sobrevida , a sobrevida mediana global foi apresentada em 16,3 meses, com taxas de 58% e 42% em um e dois anos, respectivamente (MARTINELLI, et al., 2024).

Além dos fatores biológicos, a literatura também destaca que os atrasos para o início do tratamento podem impactar de forma negativa os resultados clínicos do paciente, reduzindo então de forma direta as taxas de remissão completa da doença (LEE, 2023). Evidências atuais indicam que o perfil molecular e biológico da LMA, exerce uma influência maior de acordo com a idade do paciente, influenciando sobre o desfecho, fator este considerado determinante no passado (BROWN, et al., 2025).

Em ambiente nacional, realizou-se um estudo com 222 pacientes diagnosticados com LMA, resultando então em uma taxa de sobrevida global em torno de 39,4% em cinco anos, reforçando então a carência de estratégias terapêuticas mais eficientes e

acessíveis (SANTOS, 2022). Portanto, verifica-se que o prognóstico da LMA permanece reservado, contudo tem apresentado uma melhora com o avanço do diagnóstico molecular e também as terapias direcionadas. Sendo assim, a incorporação de novas tecnologias como o uso de terapias combinadas e o monitoramento da MRD, possui um grande potencial para modificar de forma significativa a sobrevida dos pacientes. Contudo, ainda existem desafios que necessitam ser superados, principalmente os que estão relacionados à integridade de acesso a tratamentos inovadores e também a capacitação de centros de referências no Brasil.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Leucemia Mieloide Aguda reflete um desafio biológico e clínico de alta complexidade, em virtude de sua heterogeneidade genética e também sua alterabilidade de resposta ao tratamento. O presente trabalho de revisão de literatura, destacou que os biomarcadores possuem papel fundamental tanto no diagnóstico quanto na estratificação prognóstica da doença, sendo então de extrema importância para a definição de condutas terapêuticas individualizadas e mais precisas.

Os desenvolvimentos vigentes na identificação de marcadores moleculares, como as mutações presentes no genes NPM1, FLT3, CEBPA e IDH1/2, proporcionaram uma maior compreensão dos mecanismos patogênicos da LMA, contribuindo então para o desenvolvimentos de terapias-alvo mais eficientes. Outrossim, a agregação da tecnologia de biologia molecular e sequenciamento genético, expandiu a capacidade diagnóstica, consentindo então a detecção precoce e a classificação dos pacientes em grupos de risco, impactando então de forma direta no prognóstico e na sobrevida global.

Contudo, observa-se que ainda existem elefantes, especificamente em países em desenvolvimento, como o Brasil por exemplo, onde o acesso a terapias inovadoras e também a exames avançados é limitado. Dessa forma, torna-se indispensável o fortalecimento das políticas públicas de saúde e o incentivo à pesquisa aplicada, com o objetivo de promover a equidade no diagnóstico e tratamento da LMA.

Portanto, conclui-se que os biomarcadores constituem um pilar essencial para o diagnóstico preciso e o manejo eficaz da LMA. A agregação entre avanços tecnológicos, práticas clínicas consolidadas e pesquisas científicas contribui de forma direta para aprimorar o tratamento, o acompanhamento e também para a detecção da doença nos pacientes, contribuindo então significativamente para o avanço dos resultados terapêuticos e de qualidade de vida dos pacientes afetados por essa neoplasia hematológica.

REFERÊNCIAS

CHEN, X.; CHERIAN, S. Acute Myeloid Leukemia Immunophenotyping by Flow Cytometric Analysis. *Clinical Laboratory Medicine*, v. 37, n. 4, p. 753–769, dez. 2017. DOI: 10.1016/j.cll.2017.07.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29128067/>.

DÖHNER, K. et al. Impacto dos genótipos NPM1 / FLT3-ITD definidos pela European LeukemiaNet de 2017 em pacientes com leucemia mieloide aguda. 2019. Disponível em: <https://share.google/SNAFQtyF8ScRliw2m>.

GROB, T. et al. Valor prognóstico da doença residual por duplicação interna em tandem do FLT3 na leucemia mieloide aguda. 2022. Disponível em: <https://share.google/yil1MGSeK7zXE1uJw>.

HACIHASANOĞLU, E.; ÖZKAN, F. Accuracy of Blast Enumeration in Bone Marrow by Cytomorphology, Flow Cytometry Immunophenotyping, and Immunohistochemistry Methods in Patients with Myelodysplastic Neoplasm and Acute Myeloid Leukemia. *Istanbul Medical Journal*, v. 24, n. 3, p. 251–255, ago. 2023. DOI: 10.4274/imj.galenos.2023.26675. Disponível em: <https://istanbulmedicaljournal.org/articles/doi/imj.galenos.2023.26675>.

NEVES, S. M. N.; GUEDES, R. M. C. Hibridização in situ fluorescente: princípios básicos e perspectivas para o diagnóstico de doenças infecciosas em medicina veterinária. *Arquivos do Instituto Biológico*, v. 79, n. 4, p. 627–632, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aib/a/rQfs49x8J3zb8NK5M67sbFb/?lang=pt&format=pdf>.

QUATTROCCHI, A. et al. Biomarkers in acute myeloid leukemia: From state of the art to future directions. 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2949688823000230>.

SANTORO, G. M. et al. Análise do perfil citogenético e molecular na leucemia mieloide aguda em adultos. 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137924010174>.

ZEIJL MAKER, W. Detecção imunofenotípica de doença residual mensurável (de células-tronco) usando a abordagem LAIP em leucemia mieloide aguda. 2019. Disponível em: <https://share.google/Y4428PaNBC79fa9Eb>.

BROWN, A. L. et al. Age and biology in acute myeloid leukemia: revisiting prognostic relevance. *Blood Advances*, v. 9, n. 12, p. 2561–2572, 2025. Disponível em: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/9/12/2561/785421>.

DOMINGUES, R. et al. Transplante de medula óssea no Brasil: recomendações da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 38, n. 1, p. 1–9, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27621140/>.

LEE, J. et al. Time to treatment initiation and outcomes in acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Leukemia Research*, v. 132, p. 106965, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37254580/>.

MARTINELLI, G. et al. Real-world survival outcomes in acute myeloid leukemia patients treated with intensive and non-intensive regimens. *Haematologica*, v. 109, n. 2, p. 289–298, 2024. Disponível em: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2024.285057>.

MEHTA, P. et al. Efficacy and safety of azacitidine plus venetoclax for older patients with AML: a meta-analysis of randomized trials. *European Journal of Medical Research*, v. 30, n. 6, p. 455–468, 2024. Disponível em: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-025-02476-9>.

SANTOS, A. C. et al. Perfil clínico e sobrevida de pacientes com leucemia mieloide aguda em um hospital público brasileiro. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 68, n.

3, p. e-162245, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36564332/>.

ZHANG, Y. et al. Targeted therapy and immunotherapy in acute myeloid leukemia: recent advances and future directions. Biomarker Research, v. 13, n. 1, p. 121–137, 2025. Disponível em:

<https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40364-025-00839-2>.