



CURSO DE BIOMEDICINA

ÂNDREA QUEIRÓZ PETRY

**LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: ANÁLISE CITOGENÉTICA E
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**

Sinop/MT

2026

CURSO DE BIOMEDICINA

ÂNDREA QUEIRÓZ PETRY

**LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: ANÁLISE CITOGENÉTICA E
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Banca Avaliadora do
Departamento de Biomedicina, do Centro
Universitário Fasipe - UNIFASIPE, como
requisito para obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof^a Esp. Danielly Kawane
Soffientini Martins.

Sinop/MT

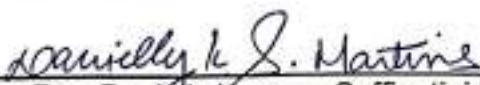
2026

ÂNDREA QUEIRÓZ PETRY

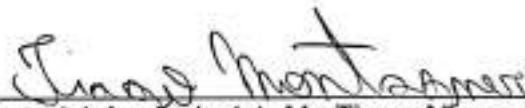
**LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: ANÁLISE CITOGENÉTICA E
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de
Biomedicina – do Centro Universitário Fasipe – UNIFASIFE como requisito para
obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: 23 / 06 / 26


Esp. Danielly Kawane Soffientini Martins
Professor Orientador
Departamento de Biomedicina – UNIFASIFE


Professor(a) Avaliador(a): Dr. Amanda Milene Malacrida
Departamento de Biomedicina – UNIFASIFE


Professor(a) Avaliador(a): Me. Tiago Albano Montagner
Departamento de Biomedicina – UNIFASIFE


Coordenador(a): Silmara Aparecida Bonani De Oliveira
Coordenador do Curso de Biomedicina
Departamento de Biomedicina – UNIFASIFE

Sinop/MT

2026

AGRADECIMENTOS

- Primeiramente agradeço a Deus por tudo, por me conceder forças e sabedoria para superar desafios.

- Agradeço a minha família, meu irmão Claiver e ao meu namorado Guilherme, pelo apoio e incentivo, que foram fundamentais para cada conquista.

- Em especial, aos meus pais Alcione e Maria que sempre acreditaram em mim e nunca mediram esforços para me ajudar, grata a Deus por ter vocês, o apoio e carinho de vocês sempre fizeram a diferença, principalmente nos momentos mais difíceis.

- Com carinho, dedico também este trabalho à memória dos meus avós Terezinha e José, que sempre me inspiraram com seus ensinamentos e amor.

- Agradeço à minha orientadora, professora Danielly Kawane, pela paciência, dedicação e generosidade ao longo deste trabalho. Aos amigos, pela amizade e por tornarem esta jornada acadêmica mais leve e divertida.

- Deixo o meu mais sincero muito obrigada a todos.

EPÍGRAFE

“É melhor você tentar algo, e vê-lo não funcionar e aprender com isso, do que não fazer nada”. Mark Zuckerberg

RESUMO

A Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) é um subtipo da Leucemia Mieloide Aguda caracterizada pela proliferação de promielócitos anormais na medula óssea e no sangue periférico, associada principalmente à translocação cromossômica t (15;17) e à formação do gene de fusão PML-RARA. Trata-se de uma emergência hematológica grave devido à elevada ocorrência de coagulopatias e hemorragias, responsáveis por altas taxas de mortalidade precoce quando não há diagnóstico rápido e tratamento imediato. O presente trabalho teve como objetivo desenvolver um estudo sobre a LPA, destacando os principais aspectos relacionados à etiologia, alterações citogenéticas e métodos de diagnóstico laboratorial, ressaltando sua relevância clínica para o reconhecimento precoce e manejo adequado da doença. A metodologia utilizada consistiu em uma revisão de literatura exploratória, com abordagem qualitativa, realizada por meio de pesquisas em bases de dados científicas, incluindo *Electronic Library Online* (SciELO), Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T) e (PubMed), utilizando publicações entre os anos de 2015 e 2025, nos idiomas português e inglês. Os resultados demonstraram que a análise citogenética, o cariótipo, o método Hibridização Fluorescente in situ (FISH) e a técnica Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR), possuem papel fundamental na identificação da translocação t(15;17) e do gene PML-RARA, permitindo maior precisão diagnóstica e acompanhamento terapêutico. O hemograma também apresentou grande relevância na suspeita inicial da doença, evidenciando alterações hematológicas importantes. Além disso, verificou-se que os distúrbios da coagulação representam uma das principais complicações clínicas da LPA, reforçando a necessidade do diagnóstico precoce. Conclui-se que os métodos citogenéticos e moleculares são indispensáveis para o diagnóstico, prognóstico e monitoramento da Leucemia Promielocítica Aguda, contribuindo diretamente para a redução da mortalidade e para a eficácia terapêutica, além de evidenciar a importância da atuação do Biomédico na área hematológica.

Palavras-chave: citogenética; diagnóstico laboratorial; leucemia; Leucemias promielocítica aguda; PML-RARA.

ABSTRACT

Acute Promyelocytic Leukemia (APL) is a subtype of acute myeloid leukemia characterized by the proliferation of abnormal promyelocytes in the bone marrow and peripheral blood, mainly associated with the t (15;17) chromosomal translocation and the formation of the PML-RARA fusion gene. It is a serious hematological emergency due to the high incidence of coagulopathies and hemorrhages, responsible for high rates of early mortality when there is no rapid diagnosis and immediate treatment. This study aimed to develop a study on APL, highlighting the main aspects related to its etiology, cytogenetic alterations, and laboratory diagnostic methods, emphasizing its clinical relevance for early recognition and appropriate management of the disease. The methodology used consisted of an exploratory literature review with a qualitative approach, conducted through searches in scientific databases, including the *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), the Academy of Science and Technology (AC&T), and the (PubMed), using publications between 2015 and 2025, in Portuguese and English. The results demonstrated that cytogenetic analysis, karyotyping, the method, Fluorescence in Situ Hybridization (FISH) and the Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) technique play a fundamental role in identifying the t (15;17) translocation and the PML-RARA gene, allowing for greater diagnostic precision and therapeutic monitoring. The blood count also showed great relevance in the initial suspicion of the disease, revealing important hematological alterations. Furthermore, coagulation disorders were found to be one of the main clinical complications of APL, reinforcing the need for early diagnosis. It is concluded that cytogenetic and molecular methods are indispensable for the diagnosis, prognosis, and monitoring of acute promyelocytic leukemia, directly contributing to the reduction of mortality and therapeutic efficacy, in addition to highlighting the importance of the biomedical professional's role in the hematological field.

Keywords: cytogenetics; laboratory diagnosis; leukemia; acute promyelocytic leukemia; PML-RARA.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Translocação t(15;17)	23
Figura 2- Estrutura do gene PML-RARA.....	24
Figura 3- Mecanismo da coagulopatias	28
Figura 4- Leucemia Promielocítica Aguda M3	30
Figura 5- Caracterização dos componentes e processos da PCR convencional	32
Figura 6- Etapas básicas da técnica de hibridização <i>in situ</i> por fluorescência.....	37

LISTA DE SIGLAS

ATO – Trióxido de Arsênio
ATRA – Ácido All-Trans Retinoico
CIVD – Coagulação Intravascular Disseminada
DNA – Ácido Desoxirribonucleico
FISH – Hibridização Fluorescente in situ
FT – Fator Tecidual
LMA – Leucemia Mieloide Aguda
LPA – Leucemia Promielocítica Aguda
MRD – Doença Residual Mínima
NGS – Sequenciamento de Nova Geração
PCR – Reação em Cadeia da Polimerase
RNA – Ácido Ribonucleico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Problematização	12
1.2 Justificativa	13
1.3 Objetivos	14
1.3.1 Objetivo Geral	14
1.3.2 Objetivos Específicos	14
1.4 Procedimento Metodológico	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Aspectos gerais da LPA	16
2.1.1 Histórico e relevância clínica da doença	16
2.1.2 Dados Epidemiológicos	19
2.1.3 Fisiopatologia da LPA	20
2.2 Alterações Citogenéticas e Moleculares da LPA	22
2.2.1 Alterações Cromossômicas nas Leucemias Mieloides Agudas	22
2.2.2 Translocação t (15;17) (q22; q21)	23
2.2.3 Gene de Fusão PML-RARA	24
2.3 Relação da LPA com distúrbios da Coagulação	25
2.4 Métodos de diagnóstico da LPA	28
2.4.1 Hemograma	28
2.4.2 RT-PCR e NGS (Sequenciamento de Nova Geração)	30
2.4.3 Cariótipo e Análise Citogenética	34
2.4.4 FISH (Hibridização <i>in Situ</i> por <i>Fluorescência</i>)	35
2.4.5 Papel do Biomédico nos Métodos de Diagnóstico	37
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
REFÊRENCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

As leucemias correspondem a um grupo de neoplasias malignas hematopoiéticas caracterizadas pela proliferação descontrolada de células imaturas, resultado de alterações genéticas adquiridas na medula óssea. Essas neoplasias podem ser classificadas de acordo com a evolução clínica em agudas ou crônicas, e segundo a linhagem celular envolvida em mieloides ou linfoides. Dentre elas, destaca-se a Leucemia Mieloide Aguda (LMA), considerada a forma mais prevalente das Leucemias Agudas em adultos, e também a Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) se destaca entre as neoplasias hematológicas devido ao seu comportamento clínico agressivo e rápida evolução, exigindo reconhecimento imediato e intervenção terapêutica precoce (Cimolin; Ronsoni; João, 2019).

Dentre as leucemias agudas, a Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) também conhecida como LMA M3, é considerada como uma doença hemato-oncológica grave devido a sua caracterização de proliferação de promielócitos anormais no sangue e medula óssea. Associada a translocação cromossômica 15 e 17 conhecida como t(15;17) e (q24; q21), essa alteração envolve os genes PML e RARA em 17q21 e 15;24. A fusão dos genes PML localizado no cromossomo 15 e o gene RARA no cromossomo 17, cria-se o gene híbrido PML-RARA, essa alteração genética interfere diretamente no processo normal de diferenciação celular, levando ao acúmulo de promielócitos anormais na medula óssea e no sangue periférico (Cadorini, 2019).

A LPA representa uma parcela significativa dos casos de LMA no Brasil, estimando-se em aproximadamente 20% dos diagnósticos desse subtipo, o que indica relevância clínica considerável para o Sistema de Saúde Nacional. Em um estudo hospitalar com 9116 casos de LMA no período de 2001-2012, foram identificados 614 casos de LPA. Demonstram a importância epidemiológica da LPA e reforçam a necessidade de diagnóstico precoce e tratamento imediato, devido ao alto risco de complicações hemorrágicas. Além disso, os avanços das técnicas laboratoriais e moleculares têm contribuído para diagnósticos mais precisos e terapias mais eficazes, melhorando as taxas de remissão e sobrevida dos pacientes (Sagrillo *et al.*, 2005).

O diagnóstico laboratorial precoce, deve ocorrer por técnicas capazes de identificar a mutação da translocação (15;17), embora não seja identificada em outras leucemias, pode-se ocasionar um resultado “falso negativo”. O hemograma é um dos

exames mais solicitados para o diagnóstico e prognóstico do paciente na LPA. Pode também ser realizado outros exames como, Imunofenotipagem, Mielograma e a Análise Citogenética. O avanço das técnicas laboratoriais e moleculares contribuiu significativamente para a redução da mortalidade da LPA, permitindo diagnósticos mais rápidos e precisos. Nesse contexto, os métodos laboratoriais tornaram-se essenciais para o diagnóstico precoce (Silva, 2019).

A análise citogenética na LPA tem sido fundamental para o diagnóstico morfológico, pois visa detectar alterações nas translocações dos cromossomos 15 e 17. Embora outros métodos possam auxiliar na confirmação do exame como o método molecular hibridização *in situ* por fluorescência a utilização de sondas fluorescentes permite análise direta do material genético celular, a análise citogenética destaca-se por sua maior sensibilidade e rapidez no diagnóstico e permite identificar alterações estruturais e numéricas relacionadas à doença, sendo constituídas por fita de DNA única ou dupla (Salgado, 2019).

O presente estudo objetiva-se a relevância da Leucemia Promielocítica Aguda como uma neoplasia hematológica de elevada gravidade, destacando sua fisiopatologia, alterações citogenéticas características e a importância do diagnóstico laboratorial precoce. Além disso, ressalta o impacto dos avanços das técnicas citogenéticas e moleculares na identificação da translocação t(15;17) e na melhoria do prognóstico dos pacientes. Sendo assim, propõe abordar os aspectos fisiopatológicos da LPA, suas alterações citogenéticas características e a importância dos métodos laboratoriais no diagnóstico da doença, destacando sua contribuição para a definição do tratamento e para a melhoria da sobrevida dos pacientes.

1.1 Problematização

A LPA é classificada como uma emergência médica grave, tendo como o gene PML-RARA seu marcador de etiologia da doença, com capacidade de desenvolver quadros de hemorragias nos pacientes, associada a distúrbios na coagulação. Sem tratamento imediato, essas complicações podem levar à morte precoce. Como a LPA é um subtipo da Leucemia Mieloide Aguda (LMA-M3), o atraso no diagnóstico é comum e representa a principal causa de mortalidade precoce nos pacientes com essa doença (Hambley *et al.*, 2021).

As leucemias representam um desafio significativo à saúde pública, já que, entre 2015 e 2019, foram registrados 480 óbitos por leucemias no estado de MT.

Desses, aproximadamente 45,62% foram por Leucemia Mieloide, 28,95% Leucemia Linfóide, e os demais por tipos não especificados. Em outro estudo realizado com 148 pacientes brasileiros com LPA, a frequência da LPA entre os casos de LMA foi de 28,2% (Wang; Chen, 2008).

Diante do exposto, considerando a gravidade da LPA e sua elevada taxa de mortalidade em decorrência de coagulopatias e hemorragias questiona-se: como compreender as alterações citogenéticas e os métodos diagnósticos laboratoriais pode contribuir para o reconhecimento precoce da doença?

1.2 Justificativa

Apesar de representar um subtipo específico, a LPA possui grande relevância clínica devido ao seu alto potencial de complicações hemorrágicas e nível alto de risco de mortalidade quando não diagnosticada precocemente. Dentre os casos da LPA no Brasil, destacaram-se entre fevereiro de 2015 e abril de 2024, incidências de pacientes com LPA em rede pública, sendo entre eles 32 mulheres e 23 homens, faixa mediana de 64 anos. Ao longo desse período foram realizados dados em geral dos pacientes e obtiveram-se em 18 pacientes 32,7% de óbitos de alto risco, e 24,7% de óbitos precoces, destaca-se que os grupos de pacientes não tiveram tratamentos completos (Faccin *et al.*, 2024).

Do mesmo modo, o diagnóstico rápido é fundamental para reconhecer o quadro da LPA, com a contribuição da citogenética onde a detecção do gene PML-RARA é essencial, pois sua fusão acontece através de uma translocação cromossômica. Pode-se concluir que essas técnicas de citogenética são de grande relevância para o diagnóstico preciso da LPA, além disso, métodos como cariótipo, FISH, RT-PCR e NGS auxiliam na identificação das alterações genéticas associadas à doença, contribuindo para um diagnóstico mais rápido e seguro. Essas técnicas também possuem importante papel no acompanhamento terapêutico e no monitoramento da resposta ao tratamento, favorecendo melhor prognóstico aos pacientes com LPA (Vioto, 2018).

Nesse cenário, a atuação do biomédico é fundamental, pois envolve desde a realização de exames hematológicos e citogenéticos até a interpretação de resultados que permitem o diagnóstico preciso e o acompanhamento da resposta terapêutica. Portanto, compreender os mecanismos etiológicos, reconhecer os marcadores citogenéticos e valorizar os métodos diagnósticos laboratoriais torna-se essencial para

aprimorar a prática biomédica, contribuindo diretamente para o avanço científico e para a melhoria da assistência em saúde.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo Geral

Elaborar uma revisão de literatura sobre os principais aspectos relacionados à etiológicos, citogenéticos e aos métodos de diagnóstico.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Revisar os mecanismos fisiopatológicos da LPA.
- Identificar a alteração citogenética, focada na translocação t (15;17) e o gene de fusão PML-RARA.
- Entender o papel da citogenética e das técnicas moleculares no diagnóstico e acompanhamento da LPA.
- Discutir a importância do diagnóstico precoce e a relação da LPA com distúrbios da coagulação.

1.4 Procedimento Metodológico

A Metodologia utilizada para o desenvolvimento deste trabalho foi uma revisão de literatura, exploratória, com abordagem qualitativa. A revisão bibliográfica é qualificada como fonte essencial de informações, constituída por livros e artigos, desempenhando um importante papel para a formação do conhecimento, tanto no âmbito intelectual quanto no cultural. Destacando-se diante os demais métodos, por compilar saberes de diferentes obras, fornecendo ao leitor recursos valiosos para a elaboração de pesquisas futuras. A pesquisa exploratória baseia-se na formulação de um problema, para uma investigação exata ou para a criação de hipótese, aumentando assim, o conhecimento do pesquisador. A abordagem qualitativa, tem o propósito no qual visa formular relações entre características e significados priorizando a profundidade em análises dos participantes aos fenômenos estudados (Hempel, 2020).

A coleta de dados ocorreu no segundo semestre de 2025 e primeiro semestre de 2026. A pesquisa será conduzida por meio do acesso online nos bancos de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T), (PubMed), entre os anos de 2015 a 2025. E o idioma utilizado será português e inglês. A busca dentro da revisão bibliográfica se dará através da pesquisa das

principais palavras-chave: Citogenética, Diagnóstico Laboratorial, Leucemia Promielocítica Aguda, Leucemias, PML-RARA.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aspectos gerais da LPA

2.1.1 Histórico e relevância clínica da doença

A doença foi descoberta por volta da década de 1957, pelo hematologista norueguês Leif Hillestad, a partir da observação de três pacientes que apresentavam um subtipo incomum de Leucemia Mieloide Aguda (LMA). E durante muito tempo o diagnóstico era desfavorável, a progressão da doença era de forma rápida e de alto risco, uma causa parecida e maligna da Leucemia Mieloide Aguda, Hillestad identificou como uma variante agressiva da Leucemia Mieloide Aguda devido à elevada ocorrência e rápida evolução clínica. Essas manifestações estavam relacionadas, principalmente, às alterações da coagulação, incluindo fibrinólise acentuada, trombocitopenia e redução dos níveis plasmáticos de fibrinogênio, fatores que contribuíam para o elevado risco de sangramentos (Thomas, 2019).

Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) está relacionada à sua elevada gravidade e à necessidade de diagnóstico e tratamento imediatos. Embora seja considerada um subtipo raro da Leucemia Mieloide Aguda, a LPA apresenta características biológicas e clínicas próprias sua principal alteração genética é a translocação cromossômica balanceada $t(15;17)$, que a diferenciam das demais leucemias agudas. A doença é frequentemente acompanhada por distúrbios da coagulação, que podem desencadear hemorragias potencialmente fatais, alterando a diferenciação dos promielócitos anômalos (liquori *et al.*, 2020).

A LPA é uma doença rara que pode ser diagnosticada em todas as idades, porém, acomete mais adultos, uma doença altamente genética, mas não é herdada de pais para filhos, seus acometimentos acontecem na citogenética de promielócitos anômalos. A suspeita de LPA costuma ser pelo hemograma, entretanto, o exame indicado é o morfológico de medula óssea onde o mesmo evidencia o acúmulo de promielócitos anormais na medula óssea do paciente. Na maioria dos casos a manifestação clínica da doença apresenta quadros sérios de coagulopatias e hemorragias severas que podem comprometer a vida do paciente (Cicconi; Lo-Coco, 2016).

Devido sua ocorrência médica grave, com mortes precoces, hemorragias e coagulopatias, a LPA teve suas grandes evoluções no diagnóstico precoce da doença

com os métodos avançados FISH e análise citogenética. Do mesmo modo, a doença continua sendo grave se não descobrir logo de início, porém seu meio de tratamento é estabelecido para o paciente, se tomar as devidas providências com prognósticos e diagnósticos no início. Alterações cromossômicas recorrentes possuem forte associação com os mecanismos da leucemogênese, com o avanço da biologia molecular e da citogenética, tornou-se possível compreender melhor os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da doença (Sanz *et al.*, 2019).

Além disso, a LPA caracteriza-se por rápida evolução de seus sintomas, principalmente por seu abatimento medular. Seus sintomas são recorrentes iguais de anemia e apresenta-se fadiga intensa, palidez, fraqueza e infecções recorrentes. Pode-se levar a ter trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas), e a presença de sangue recorrente que acomete o trato gastrointestinal e mucocutâneo, também são frequentes manifestações hemorrágicas como sangramento gengival, epistaxe, equimoses e petéquias, decorrentes das alterações na coagulação características da doença. Em casos mais graves, os pacientes podem evoluir com Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD), aumentando significativamente o risco de complicações hemorrágicas severas (Hermesen; Hambley, 2023).

A Coagulação Intravascular Disseminada a (CIVD) é a complicação mais grave da LPA, que é a coagulopatia no sangue, causando hemorragias intensas e graves nos pacientes que desenvolvem a doença. Podem desenvolver intracranianas ou pulmonar, essa rápida progressão da hemorragia leva a aderir o reconhecimento precoce da doença, além de hemorragias internas presentes nas mucosas e feridas. Esses fatores levam o desequilíbrio da coagulopatia e fibrinólise, além disso, a ativação excessiva da cascata de coagulação provoca consumo acelerado de plaquetas e fatores de coagulação, agravando ainda mais os episódios hemorrágicos. A intensa atividade fibrinolítica presente na LPA contribui para a degradação dos coágulos formados, dificultando o controle dos sangramentos (Hambley; Tomuleasa; Ghiaur, 2021).

A CIVD é uma particularidade específica da LPA, uma síndrome adquirida, com uma especificidade de ativação de coagulação intravascular, e continua sendo um fator de risco na doença por liberar tipos de substâncias pré-coagulantes. Está associada junto com a hemorragia, e esse processo pode causar danos microvasculares e trombóticos. Ocorrem vários danos de sangramentos que são difíceis de serem controlados. Além disso, a intensa ativação da cascata de

coagulação leva ao consumo excessivo de plaquetas e fatores de coagulação, agravando ainda mais os episódios hemorrágicos (Arêdes *et al.*, 2024).

Cabe ressaltar, que a LPA é um subtipo M3 da Leucemia Mieloide Aguda. Apresenta-se coagulopatias como Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) fibrinolise, hemorragias e trombose que continuam sendo ainda uma das grandes preocupações da doença. Essas causas se dão devido o bloqueio dos promielócitos anormais, dentro dos primeiros 30 dias após o diagnóstico, e comumente a morte precoce, além disso, a intensa atividade pró-coagulante presente na LPA favorece o consumo excessivo de plaquetas e fatores de coagulação, agravando os quadros hemorrágicos. As complicações hemorrágicas, principalmente intracranianas e pulmonares (Abddaoui *et al.*, 2025).

Além da relevância clínica, o diagnóstico da LPA baseia-se em múltiplas abordagens laboratoriais, que contemplam desde a análise medular onde-se observa o acúmulo de promielócitos hipergranulares ou microgranulares, além das abordagens de imunofenotipagem por citometria de fluxo que avaliam o perfil característico da doença e a confirmação genética por meio da citogenética convencional por FISH (Hibridização in Situ por Fluorescência) ou RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) que constitui o padrão-ouro para detecção do gene PML-RARA (George *et al.*, 2024).

Apesar dos avanços terapêuticos, a mortalidade precoce dos pacientes ainda constitui uma grande preocupação médica, ocorrendo em até 20–30% dos pacientes nas primeiras semanas após o diagnóstico. Estratégias terapêuticas como administração de ATRA (Ácido All-Trans-Retinóico) para reverter o bloqueio de amadurecimento celular, suporte transfusional intensivo e monitoramento laboratorial rigoroso são fundamentais para reduzir esse risco. O desenvolvimento de terapias específicas, como o Ácido All-Trans-Retinóico (ATRA), modificou significativamente o prognóstico da doença. A identificação da translocação cromossômica t(15;17) representou um marco importante para o entendimento da fisiopatologia da LPA (Slack *et al.*, 2002).

A administração imediata do ATRA (Ácido All-Trans-Retinóico) tem sido considerada uma medida essencial e emergencial no manejo da LPA, haja vista que, o ATRA reduz significativamente a mortalidade precoce ao promover diferenciação dos promielócitos leucêmicos e diminuir a liberação de substâncias pró-coagulantes e fibrinolíticas. Estudos demonstram que atrasos no início do tratamento estão

diretamente associados ao aumento de hemorragias fatais e pior prognóstico, o uso precoce do ATRA contribui para a redução das complicações hemorrágicas características da doença, principalmente nos primeiros dias após o diagnóstico. A terapia com ATRA também auxilia na recuperação da hematopoiese normal, promovendo melhora clínica mais rápida dos pacientes (George *et al.*, 2024).

2.1.2 Dados Epidemiológicos

A LPA é estimada como 20% dos casos de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) no Brasil. Estudos apontam que o Brasil, junto com outros países da América Latina, conseguiu reduzir cerca da metade do índice de mortalidade precoce da LPA nos últimos anos. Apesar dos avanços terapêuticos, a mortalidade precoce ainda representa um importante desafio clínico, principalmente em decorrência das complicações hemorrágicas associadas à doença (Correa, 2020).

A Leucemia Promielocítica Aguda é a forma rara da Leucemia Mielóide Aguda -M3 que pode acometer todas as idades, incluindo crianças e adolescentes com menos de 18 anos. Por mais que seja rara em jovens, há um índice baixo em menores, na faixa dos 2 a 12 anos, entre 5% e 6%, e de 12 a 18 anos estimada entre 10% a 15%. Embora o desenvolvimento da LPA em crianças seja consideravelmente baixo, estudos demonstram que adultos jovens apresentam maior incidência da doença, embora a LPA possa acometer indivíduos de qualquer faixa etária (Kayser; Conneely, 2023).

Entre os anos de 2000 e 2018, foram realizados estudos analisando o perfil de 88 pacientes com LPA, sendo 42 homens e 46 mulheres, numa faixa etária variando de 12 e 78, mediana 34 anos. Ao prognóstico precoce, foi avaliado 42,1% de pessoas com alto risco, 38,6% risco intermediário e os outros 19,3% baixo risco, assim, a LPA requer cuidados especiais para seu diagnóstico. Os exames realizados como citometria de fluxo, citogenética e biologia molecular (PML-RARA), contemplaram cerca de 45 pacientes com o diagnóstico confirmado da LPA e 51% dos pacientes apresentaram os 3 exames confirmados (Hey *et al.*, 2019).

Quadro 1 – Dados da Leucemia Promielocítica Aguda

Aspectos	Dados
Incidência da LPA no Brasil	A LPA é estimada como 20% dos casos de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) no Brasil.
Incidência por faixa etária	Crianças e adolescentes com menos de 18 anos. Por mais que seja rara em jovens, há um índice baixo em menores, na faixa dos 2 a 12 anos, entre 5% e 6%, e de 12 a 18 anos estimada entre 10% a 15%.
Perfil dos pacientes com LPA (2000–2018)	Foram realizados estudos analisando o perfil de 88 pacientes com LPA, sendo 42 homens e 46 mulheres, numa faixa etária variando de 12 e 78, mediana 34 anos.
Classificação do prognóstico precoce	Ao prognóstico precoce, foi avaliado 42,1% de pessoas com alto risco, 38,6% risco intermediário e os outros 19,3% baixo risco.

Fonte: adaptado de Correa (2020) Kayser; Conneely (2023), Hey *et al.*, (2019).

2.1.3 Fisiopatologia da LPA

A doença é caracterizada pelos seus promielócitos específicos anormais no sangue e medula óssea na citogenética os promielócitos anormais apresentam capacidade proliferativa aumentada, favorecendo o acúmulo celular na medula óssea, mais associada pela translocação t(15;17) (q22;q12) o mesmo envolve o gene de fusão PML- RARA. Estão localizados no cromossomo 15 e 17 na Leucemia Promielocítica Aguda, o PML está localizado no cromossomo 15 e a RARA localizado no cromossomo 17. A PML-RARA ocorre de forma bloqueando os promielócitos e gerando uma proliferação anômala, esse bloqueio da maturação celular favorece o desenvolvimento de manifestações clínicas importantes, como anemia, trombocitopenia e neutropenia (Ryan, 2018).

Da mesma forma, a LPA morfológicamente é caracterizada por promielócitos hipergranulares, com núcleos bilobados que podem variar de tamanho ou forma. Seus grânulos podem ser grandes ou pequenos (microgranular), o seu citoplasma é cheio de grânulos azurófilos grandes e bastonetes de auer são observados dentro. Essas características ajudam na hora de identificar nos dados clínicos no diagnóstico laboratorial inicial da doença LPA, a presença também da translocação cromossômica t(15;17) altera diretamente os mecanismos normais de proliferação e diferenciação celular (Dong; Liu; Ru, 2023).

A Leucemia Promielocítica Aguda é caracterizada pelo PML-RARA, esses dois efeitos têm como desregular o controle transcricional RARA e interromper o PML com função homeostática. O gene PML com seu C-terminal, apresenta-se seis isoformas nucleares e uma citoplasmática, a PML em célula normal desenvolve várias funções ao longo desse percurso, como mecanismos de supressão tumoral e homeostasia e processos celulares que desencadeiam infecções virais e outros. Levando a proliferação desses progenitores mieloides para a maturação dos promielócitos e ajuda na organização nuclear, porém o gene de fusão PML-RARA interrompe esse processo (Noguera *et al.*, 2019).

Contudo também, a RARA ativada pelo ácido retinóico se ligam a pequenas moléculas de vitamina A, enfim, se ligando ao DNA em todo genoma, por sua vez, desenvolve papéis fundamentais de diferenciação na maturação granulocítica e monocítica. Sabemos que sua localização está diretamente direcionada ao cromossomo 17 que inclui fator de transcrição heterodímeros que possui o ligante N-terminal e um domínio de ligação ao C-terminal (PML). No qual está associado a prejudicação dessa diferenciação dos mieloides na doença LPA, as alterações moleculares observadas na doença possuem impacto direto no comportamento biológico e clínico dos pacientes e as instabilidades genéticas associadas à LPA favorece alterações celulares progressivas durante a evolução da doença (Di Martino; Welch, 2019).

De acordo com as caracterizações e alterações na organização nuclear da doença Leucemia Promielocítica Aguda, o PML e RARA ocasiona essas alterações que desorganiza essas estruturas dos corpos nucleares, no quais apresentam as proteínas dos genes de fusão PML-RARA, responsáveis por essas estruturas da cromatina, da transcrição gênica e processos epigenéticos. Essas causas que acometem os corpos nucleares, se compromete a interrupção do desenvolvimento dessas células como, maturação e diferenciação das linhagens hematopoiéticas, o gene de fusão PML-RARA promove um bloqueio no processo de diferenciação celular dos promielócitos, impedindo sua maturação normal (Almeida; Evangelista; Sabino, 2023).

Esse mecanismo molecular da transformação leucêmica é encontrado como base presença da proteína de fusão do gene PML e RARA, que gera o oncogene PML-RARA. Nas suas condições normais a RARA responde ao ácido retinóico e os receptores nucleares e se liga ao DNA para controlar o processo de diferenciação dos

mieloides em granulócitos, o mecanismo molecular da LPA ocorre de forma anormal, o gene RARA mantém fortes ligações com (HDAC) porém, de forma recrutadas e assim o bloqueio impede a transcrição dos promielocitos e dificultando essa maturação, resultando na LPA (Jimenez *et al.*, 2020).

2.2 Alterações Citogenéticas e Moleculares da LPA

2.2.1 Alterações Cromossômicas nas Leucemias Mieloides Agudas

A Leucemia Mieloide Aguda, pode ser subdivida em vários subtipos diferentes, incluindo a Leucemia Promielocítica Aguda (M3). A LMA é uma doença hematológica agressiva e maligna nas células sanguíneas do corpo e heterogênea, causada por várias características genéticas e anormalidades cromossômicas que afetam a proliferação, diferenciação e alterações neoplásicas, ocasionado quadro de falência medular. A doença caracteriza-se pelo acúmulo de células mieloides imaturas na medula óssea e no sangue periférico, comprometendo a produção normal das células sanguíneas. Como consequência, os pacientes podem apresentar anemia, infecções recorrentes, neutropenia e trombocitopenia (Pelcovits; Niroula, 2020).

As Leucemias Mieloides Agudas apresentam grandes alterações cromossômicas incluindo as alterações da LPA. Essas análises moleculares são estudadas como auxílio no prognóstico da doença e no monitoramento citogenético. As translocações incluídas na LMA são t(8;21) que resulta no fator de transcrição RUNX1-RUNX1T1 e t(16;16) resulta na cadeia 11 da miosina CBF beta (CBFM-MYH1). Essas alterações são analisadas por citogenética convencional, Hibridização in Situ Fluorescente (FISH) e técnicas de biologia molecular, como reação em cadeia da polimerase (PCR), fundamentais para estratificação de risco, definição e monitoramento terapêutico (Kantarjian *et al.*, 2021).

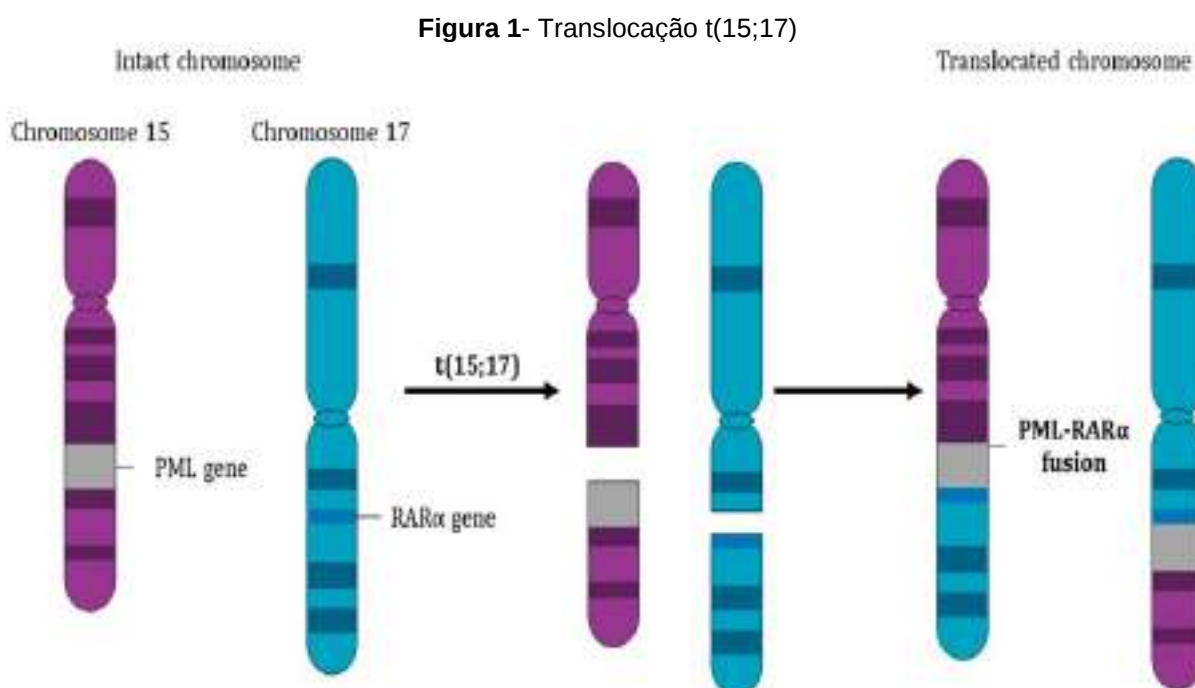
Nas alterações cromossômicas da LPA o diagnóstico é fundamental e desempenha um papel aonde, por meio dele, identifica e mostra suas modificações, no qual detecta a translocações t(15;17) ou o gene híbrido PML-RARA, no contexto laboratorial. Essa alteração leva à produção da proteína de fusão PML-RARA, responsável por bloquear a diferenciação dos promielócitos e promover sua expansão anormal. Por sua importância clínica e biológica, a identificação dessa translocação é considerada critério diagnóstico da doença (Imataki; Uemura, 2016).

A identificação das alterações cromossômicas e citogenéticas da LPA também são essenciais para avaliação do risco do paciente. Estudos demonstram que

algumas variantes do gene de fusão PML-RARA como isoformas bcr1, bcr2 e bcr3 podem estar associadas a diferentes alterações clínicas de perfis, além dos níveis de leucócitos e variações prognósticas. Diante disso, os estudos citogenéticos constituem um papel indispensável para a compreensão das alterações cromossômicas da LPA, dessa forma, técnicas como cariótipo, FISH, RT-PCR e NGS auxiliam na identificação dessas alterações genéticas, permitindo diagnósticos mais precisos e rápidos. A análise citogenética também contribui para o monitoramento da resposta terapêutica e para a detecção de possíveis recaídas da doença (Tang *et al.*, 2021).

2.2.2 Translocação t (15;17) (q22; q21)

A Translocação Cromossômica aborda o gene de fusão PML-RARA, que está associada com t (15;17) (q22; q21). Os promieloblastos são células imaturas que desencadeiam uma linhagem mieloide que se estende na medula óssea e no sangue do paciente, assim bloqueando de forma anormal a proliferação desses promieloblastos. Sendo assim, liberando coagulação e comprometimento do quadro da LPA, a hiperfibrinólise é a responsável por esses acometimentos da hemorragia nos pacientes. A detecção da translocação possui grande relevância clínica para confirmação diagnóstica (Hambley; Tomuleasa; Ghiaur, 2021).



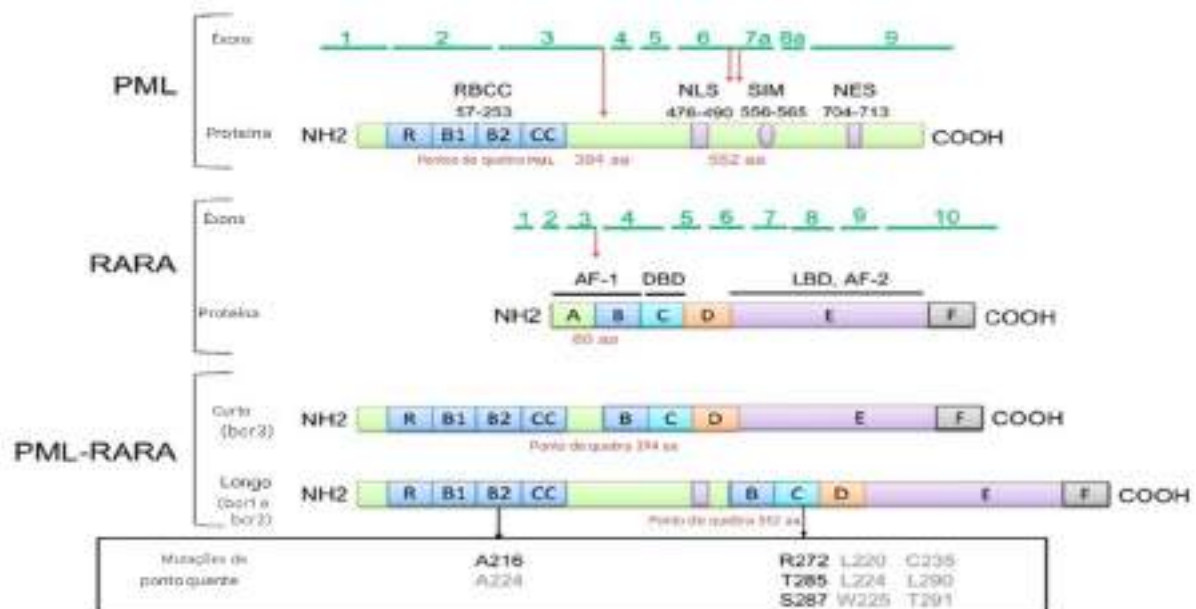
Fonte: Almeida; Evangelista; Sabino, (2023)

Conforme abordado na figura 1, a Translocação é um marco genético muito importante na Leucemia Promielocítica Aguda, são mostrados os cromossomos 15 contendo o gene PML e o cromossomo 17 contendo o gene RARA. Essa troca ocorre quando cada parte dos cromossomos 15 e 17 fazem uma troca, essa troca acontece em rearranjos e surge o novo gene de fusão PML-RARA, no qual esse gene se dá a produção dessas proteínas anormais e o bloqueio da diferenciação desses promielócitos. Contudo, isso contribui para o desenvolvimento da doença Leucemia Promielocítica Aguda, essa detecção ajuda muito o paciente no diagnóstico e prognóstico.

2.2.3 Gene de Fusão PML-RARA

O PML RARA é o principal marcador da doença, gerando uma oncoproteína fazendo com que seja bloqueado os mielóides, no qual, a proliferação de promielócitos anormais é acumulada na medula óssea do paciente. O mesmo podendo gerar três regiões transcritos, bcr1, bcr2, bcr3, que significa a quebra de interrupção do PML. Embora esses transcritos não gerem resultados clínicos, continua controverso e permanecendo sem conclusões (figura 2) (Hernández *et al.*, 2023).

Figura 2- Estrutura do gene PML-RARA



Fonte: Liquori *et al.* (2020)

O gene PML está localizado no cromossomo 15 na banda 15q24.1, e o gene RARA está no cromossomo 17 na banda 17q21.2. Surge dessas características molecular da Leucemia Promielocítica Aguda, o PML-RARA bloqueia os promielócitos

no qual impede que eles cresçam normais, dando alterações celulares e levando os acúmulos dessas células imaturas, e uma das suas funções é alterar a estrutura nuclear aonde interfere na maturação celular dos genes. A alteração molecular promovida pela fusão gênica contribui para o bloqueio do apoptose celular (Liquori *et al.*, 2020).

Sobretudo, acredita-se que o gene PML esteja comprometido com supressão tumoral e no apoptose, e o gene RARA ligado em células hematopoiéticas. No qual o teste RT-PCR é utilizado nos genes para identificação do seguimento dos genes de fusão, a proteína de fusão. Por sua vez, causa um impedimento nas células causando sua diferenciação dos promielócitos em seus estágios e quando os sintomas surgem no paciente a medula óssea enche desses promielócitos anormais, causando hemorragias. O PML-RARA também apresenta importante valor prognóstico e terapêutico na doença (Ryan, 2018).

A detecção desse gene de fusão possui papel fundamental no diagnóstico, os métodos de diagnóstico citogenéticos e moleculares possibilitam identificar a Translocação com alta sensibilidade, permitindo a confirmação diagnóstica. A presença do PML-RARA não apenas define a LPA, como também determina sua sensibilidade terapêutica característica ao ATRA (Ácido All-Trans-Retinóico) e ao Trióxido de Arsênio (ATO), fármacos capazes de degradar a proteína de fusão e restaurar a diferenciação celular. Diante disso, o gene de fusão PML-RARA é considerado simultaneamente um marcador de diagnóstico, prognóstico e terapêutico, sendo considerado o principal alvo molecular na LPA (Sanz *et al.*, 2019).

2.3 Relação da LPA com distúrbios da Coagulação

A hemostasia também conhecida como balança hemostática deriva do grego “hemo” (sangue) e “stasis” (parar ou estancar), é um processo fisiológico complexo essencial que mantém a integridade do sistema vascular endotelial, evitando perdas excessivas de sangue e prevenindo a formação inadequada de coágulos na circulação. Na LPA, entretanto, esse equilíbrio é altamente afetado e comprometido, devido à ativação descontrolada da cascata da coagulação, a ativação exacerbada da coagulação associada ao consumo de fatores hemostáticos favorece o desenvolvimento da coagulação intravascular disseminada (Jacomio; Rego, 2009).

Embora os estudos sobre a cascata da coagulação tenham evoluído conforme o passar dos anos, o modelo celular descrito por Hoffman e Monroe (2001) segue

sendo empregado na compreensão desse processo. Tradicionalmente, é dividido em via intrínseca, extrínseca e via comum, as quais interagem de forma integrada para garantir uma resposta eficiente diante de uma lesão vascular. A via extrínseca é iniciada pelo contato do sangue com o Fator Tecidual (FT), enquanto a via intrínseca envolve a ativação de fatores dependentes de superfícies negativamente carregadas. Ambas convergem na ativação do Fator X, levando à produção de trombina, que amplifica o sistema ao ativar cofatores como V e VIII, além de converter fibrinogênio em fibrina (Hoffman; Monroe, 2001).

A LPA é uma emergência hematológica grave caracterizada pela proliferação de promielócitos anormais, cuja fisiopatologia está fortemente associada à distúrbios graves da coagulação. Esses distúrbios resultam de múltiplos fatores fisiopatológicos desencadeados pelo desequilíbrio entre os mecanismos de coagulação e os mecanismos de fibrinólise que mantem a hemostasia, as hemorragias intracranianas e pulmonares representam algumas das principais causas de mortalidade precoce em pacientes com LPA (Patel, R *et al.*, 2024).

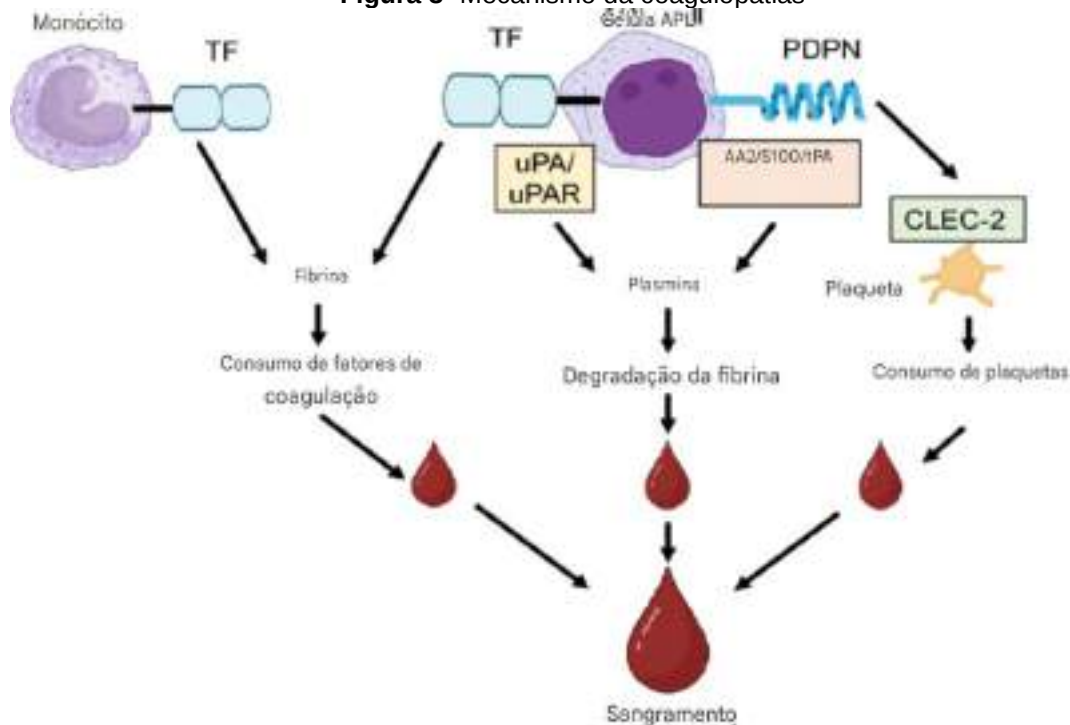
Por ser a leucemia mais fortemente associada à distúrbios da coagulação, pacientes com LPA desenvolvem um perfil clínico grave e crítico com alto risco hemorrágico, devido as alterações hemostáticas e clínicas como sangramentos, hematomas, petéquias, hemorragias de mucosas, eventos trombóticos e a CIVD (Coagulação Intravascular Disseminada) uma das principais causas de morbimortalidade nesses pacientes. O suporte transfusional possui papel fundamental no manejo clínico da LPA, principalmente na correção das alterações hematológicas e coagulopatias (Zhao *et al.*, 2023).

As células mais imaturas liberadas pela LPA, os blastos promielocíticos, apresentam uma intensa atividade pró-coagulante devido à expressão de fatores de coagulação, que favorecem a ativação da cascata da coagulação. Essa expressão aberrante contribui para a liberação do Fator Tecidual (FT) com ativação do fator X, capazes de liberar a via extrínseca da cascata amplificando a geração de trombina. Além disso, os blastos leucêmicos estimulam processos inflamatórios e alterações endoteliais que intensificam a ativação do sistema hemostático. O aumento da produção de trombina favorece a formação de microtrombos e o consumo excessivo de plaquetas e fatores de coagulação, elevando o risco de Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) e complicações hemorrágicas na LPA (Hermsen; Hambley, 2023).

Estudos também demonstram que os grânulos citoplasmáticos dos promielócitos leucêmicos da LPA, contém substâncias pró-coagulantes que degradam inibidores naturais da coagulação. Essa ativação descontrolada do sistema hemostático do organismo, resulta na formação aberrante de microtrombos e no consumo de plaquetas e fatores de coagulação, desencadeando um quadro de CIVD. Além disso, a intensa atividade pró-coagulante presente na LPA favorece alterações graves no equilíbrio da coagulação sanguínea, aumentando o risco de hemorragias severas e eventos trombóticos. O consumo excessivo dos fatores de coagulação associado à destruição plaquetária compromete a capacidade do organismo de controlar sangramentos (Hisada *et al.*, 2023).

Paralelo à hipercoagulação, os promielócitos leucêmicos também liberam ativadores potentes da fibrinólise, processo fisiológico natural de dissolução de coágulos de fibrina. Na LPA, além de aumentar a expressão de receptores de plasminogênio em suas superfícies, esses promielócitos promovem a conversão do plasminogênio em plasmina, enzima responsável pela degradação da fibrina e de fatores de coagulação. A hiperfibrinólise presente na LPA contribui significativamente para os quadros hemorrágicos graves observados nos pacientes (Jacomio; Rego, 2009).

Outro fator que contribui para o desequilíbrio hemostático ocasionado pela LPA é a lesão endotelial induzida pela interação entre os promielócitos anormais e as células endoteliais. Essa interação estimula a liberação de citocinas inflamatórias como a IL-1 β e TNF- α , que irão determinar a expressão de moléculas de adesão e do próprio Fator Tecidual (FT). Consequentemente, esse estímulo amplificará a ativação de plaquetas contribuindo para a geração de trombina, a ativação excessiva da coagulação favorece distúrbios hemorrágicos e trombóticos nos pacientes com LPA. O aumento da produção de trombina e da ativação plaquetária provoca consumo acelerado dos fatores de coagulação, contribuindo para a Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) e para as complicações hemorrágicas características da doença (Zhao *et al.*, 2023).

Figura 3- Mecanismo da coagulopatias

Fonte: Hisada *et al.*, (2024)

A figura 3 acima ilustra os principais mecanismos responsáveis pela coagulopatia na Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), destacando como os promielócitos leucêmicos expressam quantidades aumentadas de Fator Tecidual (FT), um potente iniciador da via de coagulação. Além disso, essas células liberam grandes micropartículas pró-coagulantes que amplificam e ativam intensamente a cascata da coagulação, fornecendo fosfolípidos essenciais e levando à geração excessiva de trombina, e contribuindo também para um estado de desenvolvimento da Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD). Em conjunto, esses mecanismos descrevem a grande incidência desses graves sangramentos na doença, e reforça também a importância de intervenções terapêuticas para cuidar e reverter esse risco de hemorragias que causa no corpo do paciente com a Leucemia Promielocítica Aguda, a coagulopatia também conta com o aumento de fibrinólise que acaba gerando um desequilíbrio na relação da coagulação das plaquetas e cria esses sangramentos.

2.4 Métodos de diagnóstico da LPA

2.4.1 Hemograma

O hemograma é o exame que avalia as três linhagens sanguíneas: glóbulos brancos (leucócitos), glóbulos vermelhos (hemácias ou eritrócitos) e as plaquetas

(trombócitos). Concluindo permissões diagnósticas e prognósticas, ajudando na avaliação de diversas doenças e sendo assim o exame mais solicitado na medicina. É um exame muito comum, e apesar disso as pessoas ainda confundem achando que todo hemograma é exame de sangue, ele é solicitado para avaliar as informações das células do sangue presentes no nosso corpo. A avaliação morfológica do esfregaço sanguíneo permite identificar blastos hipergranulares e bastonetes de Auer, características importantes da doença (Dalaqua, 2016).

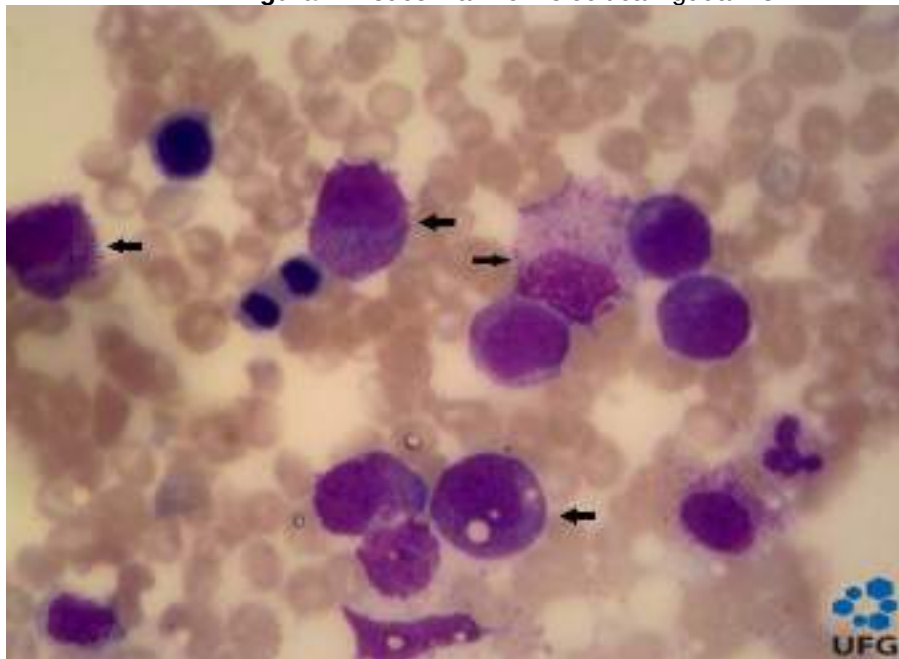
Através do hemograma é possível avaliar as células sanguíneas de modo qualitativo e quantitativo. Utilizado para avaliar o controle da doença ou diagnósticos, como: doenças crônicas, anemias, infecções, processos inflamatórios, leucemias e linfomas, plaquetas e distúrbios no funcionamento medular. O eritrograma é a primeira etapa do hemograma que analisa os eritrócitos (série vermelha), na hemoglobina, no hematócrito, nos índices globulares e na morfologia eritrocitária. Leucograma a segunda etapa, estuda a contagem total de leucócitos (leucometria) para a detecção dos processos infecciosos por vírus ou bactérias, e o estudo da morfologia. Plaquetograma terceira etapa, inclui a quantificação e a avaliação morfológica das plaquetas (Angulo, 2018).

O hemograma é um exame laboratorial de suma importância para os prognósticos e diagnósticos de doenças e é uma ferramenta essencial e de grandes resultados para diversas patologias. Onde fornece uma análise detalhada das três linhagens, é um exame de baixo custo e disponível, é realizado a partir do sangue coletado em tubo contendo o anticoagulante Ácido Etilenodiamino-Tetracético (EDTA) sódico ou potássico. O hemograma geralmente representa o primeiro exame laboratorial capaz de sugerir a suspeita diagnóstica da LPA (Butrago, 2015).

Na avaliação laboratorial o hemograma auxilia no diagnóstico e acompanhamento da Leucemia Promielocítica Aguda, contribui para a suspeita diagnóstica. Além de fornecer resultados de forma rápida, o exame pode evidenciar a presença de blastos com características de promielócitos displásicos, geralmente encontrados em grande quantidade de células imaturas no sangue periférico que indica comprometimento da medula óssea, entre as principais alterações observadas estão anemia, trombocitopenia e mudanças na contagem de leucócitos. Entre as alterações mais frequentes encontram-se anemia, trombocitopenia e presença de promielócitos anormais circulantes no sangue periférico, a trombocitopenia

frequentemente encontrada nesses pacientes está associada ao aumento do risco hemorrágico (Silva, 2019).

Figura 4- Leucemia Promielocítica Aguda M3



Fonte: Faculdade de Farmácia da UFG, (2017)

A Figura 4 apresenta um esfregaço hematológico analisado em microscopia óptica, evidenciando células típicas da Leucemia Promielocítica Aguda (LPA). As setas indicam promielócitos anormais, caracterizados por citoplasma abundante e granulações intensas. Algumas células apresentam vacuolizações citoplasmáticas e granulações azurófilas, alterações frequentes na LPA. Essas células refletem o bloqueio da diferenciação celular característico da doença. O aumento de promielócitos no sangue periférico e na medula óssea possui importante valor diagnóstico. A LPA está associada à translocação cromossômica $t(15;17)$, responsável pela formação do gene PML-RARA. A análise morfológica do esfregaço sanguíneo é fundamental para o diagnóstico inicial da leucemia.

2.4.2 RT-PCR e NGS (Sequenciamento de Nova Geração)

A biologia molecular é o ramo da Biologia que estuda os organismos a nível molecular com ênfase na análise da estrutura e das funções do material genético dos seres vivos, examina a relação entre Ácido Desoxirribonucleico – (DNA), Ácido Ribonucleico – (RNA) e Proteínas. Ao longo do tempo, essas técnicas foram criando avanços fundamentais para os estudos laboratoriais, entre as quais podemos destacar

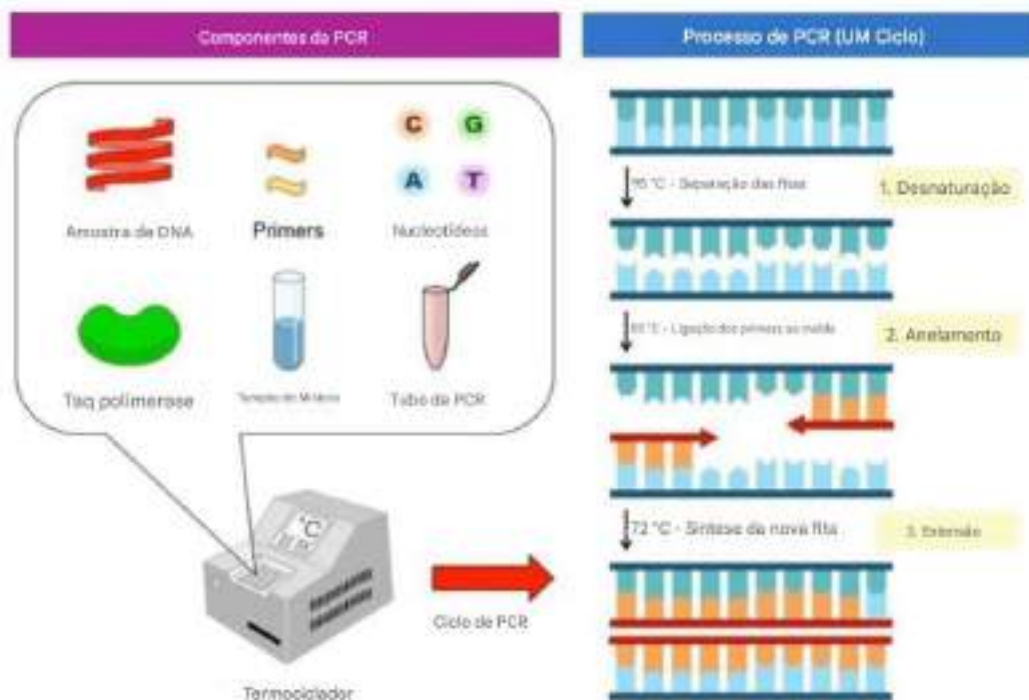
o isolamento de DNA, a técnica de eletroforese e à amplificação por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) (Diniz *et al.*, 2024).

A reação em cadeia da polimerase é uma técnica molecular que possibilita a amplificação de regiões específicas do DNA gerando diversas cópias de forma rápida e precisa, na qual se baseia na replicação do material genético *in vitro*, um processo natural das células. Foi desenvolvida na década de 1980 por Kary Banks Mullis que possibilitou grandes avanços na ciência nos quais foram importantes, como também, o sequenciamento do genoma humano. Atualmente o PCR é muito utilizado na prática laboratorial e na pesquisa científica, que acabou se tornando uma técnica indispensável, inclui variações como qPCR e dPCR (Oliveira; Pereira, 2019).

A RT-PCR é uma técnica molecular considerada sensível e específica, que permite a conversão do RNA em DNA, o DNA pertence ao grupo de moléculas dos ácidos nucleicos, juntamente com o ácido ribonucleico, o RNA. Se tornou possível a análise de quaisquer organismos mesmo de qualquer quantidade pequena, a PCR permite o diagnóstico de doenças genéticas, o diagnóstico rápido de patógenos de difícil cultivo como bactérias, ou mesmo o acompanhamento da carga viral em pacientes. A técnica de RT-PCR apresenta elevada sensibilidade e especificidade para identificação do gene de fusão PML-RARA (Hepp; Nonohay, 2016).

O RT-PCR foi essencial para identificar o transcrito de fusão PML:RARA do tipo bcr3, confirmando o diagnóstico mesmo com resultados citogenéticos normais. Além de apresentar alta sensibilidade, a técnica permite detectar baixos níveis de células leucêmicas, sendo importante no monitoramento da Doença Residual Mínima (MRD) e na avaliação da resposta ao tratamento. Destacam-se que o RT-PCR possibilita a diferenciação entre os isoformas de fusão e fornece análise quantitativa dos transcritos, contribuindo para um diagnóstico mais rápido, preciso e eficiente da LPA, permitindo o início precoce da terapia adequada e favorecendo melhor prognóstico ao paciente (George, *et al.*, 2024).

Figura 5- Caracterização dos componentes e processos da PCR convencional



Fonte: Diniz *et al.*, (2024)

A figura 5, demonstra o funcionamento da técnica de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), utilizada para amplificar fragmentos específicos de DNA em laboratório. Estão representados na figura os componentes necessários para a reação, como a amostra de DNA, os primers, os nucleotídeos, a enzima Taq polimerase, o tampão de mistura e o tubo de PCR, além do termociclador, aparelho responsável pelo controle das temperaturas durante o processo. Outra forma da imagem aborda, as três etapas de um ciclo da PCR: desnaturação, realizada a 95 °C para separar as fitas de DNA; anelamento, em torno de 55 °C, onde os primers se ligam ao DNA molde; e extensão, a 72 °C, fase em que a Taq polimerase sintetiza novas fitas de DNA. Esses ciclos são repetidos diversas vezes, promovendo a amplificação exponencial do material genético analisado.

O avanço das tecnologias de sequenciamento da nova geração (NGS) permite a análise simultânea de múltiplas regiões do material genético de DNA e RNA com alta sensibilidade e precisão. Utilizada para a detecção de variantes e subtipos, o NGS consegue sequenciar milhares de genes, sequenciamento paralelo massivo ou até mesmo o genoma inteiro num curto período de tempo, é um processo que envolve etapas. E devido a sua alta precisão ele ajuda nos diagnósticos de doenças

e nos avanços da medicina, o sequenciamento de nova geração possibilita a identificação simultânea de múltiplas alterações genéticas relacionadas à LPA (Qin, 2019).

O sequenciamento da nova geração (NGS), e sua utilização é fundamental na oncologia, na identificação de doenças genéticas e até em testes pré-natais, esse processo envolve etapas como fragmentação do material genético e sequenciamento e análise bioinformática. O uso do NGS em laboratórios clínicos evoluiu e continuará a evoluir ao longo do tempo, esse método busca investigar múltiplos alvos genéticos e até mesmo subtipos raros. Essa tecnologia contribui para uma avaliação molecular mais abrangente da doença, auxiliando na estratificação prognóstica dos pacientes (Yohe; Thyagarajan, 2017).

Na Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) tanto o RT-PCR quanto o NGS são ferramentas fundamentais para o diagnóstico e monitoramento da doença, o RT-PCR atua principalmente na detecção da translocação t(15;17) onde gera o gene de fusão PML-RARA, uma característica muito importante para a detecção da LPA. O PCR ele é um método mais rápido, sensível e específico, pois ele direciona direto na causa, e contribui para uma terapia eficaz. Além disso, o RT-PCR possui alta sensibilidade para detectar baixos níveis de células leucêmicas, sendo muito utilizado no acompanhamento da Doença Residual Mínima (MRD) e na avaliação da resposta ao tratamento. Já o NGS permite identificar mutações genéticas adicionais relacionadas à LPA, contribuindo para uma análise molecular mais completa da doença (Chen *et al.*, 2015).

A Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) no Sequenciamento de Nova Geração (NGS) por outro lado complementa essa avaliação mais ampla no perfil citogenético, onde busca por outras ocorrências de subtipos associadas a doença que podem levar ao diagnóstico e prognóstico. Um método que tem sido amplamente adaptado em pacientes com câncer, o Sequenciamento de Nova Geração (NGS) detectou a fusão PML-RARA, confirmada por RT-PCR. O NGS permite uma análise molecular mais detalhada da LPA, identificando alterações genéticas adicionais relacionadas à progressão da doença e à resposta ao tratamento. Essa técnica possibilita o sequenciamento simultâneo de múltiplos genes, fornecendo informações mais completas sobre o perfil genético do paciente e auxiliando na identificação de subtipos importantes para o diagnóstico (Louis *et al.*, 2025).

Conhecido como sequenciamento paralelo massivo, trata-se de uma tecnologia inovadora para análise de DNA e RNA. Recebe esse nome porque permite a leitura simultânea de milhões de fragmentos de material genético, tornando o processo mais rápido e eficiente. Seu processo envolve três etapas principais: Preparação da biblioteca, sequenciamento e análise de dados, ocorre a preparação da biblioteca, na qual o DNA ou RNA é fragmentado e recebe adaptadores para permitir sua amplificação, em seguida, vem o sequenciamento, onde os fragmentos são amplificados e lidos simultaneamente no sequenciador; por fim, acontece a análise de dados, que utiliza ferramentas de bioinformática para identificar as sequências e detectar possíveis mutações (Panuzzo *et al.*, 2022).

2.4.3 Cariótipo e Análise Citogenética

A Citogenética é a área responsável pelo estudo dos cromossomos, analisando sua estrutura, função e alterações relacionadas a diversas doenças. Na medicina, possui grande importância no diagnóstico de doenças genéticas e hematológicas, incluindo as leucemias. A Citogenética divide-se em clássica e molecular, sendo a clássica baseada na análise de cromossomos em células em divisão, enquanto a molecular utiliza técnicas baseadas no DNA. Na Leucemia Promielocítica Aguda, a análise Citogenética é utilizada para identificar a translocação característica t(15;17) (q24;q21) responsável pela formação do gene PML-RARA. Apesar de ser importante para confirmação diagnóstica, o método pode apresentar resultados falsos-negativos (Salgado, 2019).

A avaliação Citogenética possui grande importância na identificação e caracterização das leucemias, contribuindo para a diferenciação dos subtipos da doença e para a determinação do prognóstico clínico dos pacientes. As alterações cromossômicas recorrentes, como t(15;17) (q22;q12), são frequentemente encontradas na Leucemia Promielocítica Aguda e estão relacionadas à formação do gene híbrido PML-RARA. Esse método permite a visualização dos cromossomos durante a metáfase celular, auxiliando na detecção de translocações e outras anormalidades genéticas relacionadas à doença, a análise citogenética convencional permite visualizar alterações cromossômicas estruturais e numéricas presentes nas células leucêmicas (Ghadia, *et al.*, 2016).

O cariótipo é um dos métodos mais importantes no diagnóstico da Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), O cariótipo com bandamento G é um método obrigatório no diagnóstico da Leucemia Promielocítica Aguda (LMA-M3), pois permite identificar

alterações cromossômicas características da doença. Esse exame frequentemente evidencia a translocação balanceada t(15;17) (q24;q21), relacionada à fusão dos genes PML e RARA, considerada marcador da LPA. A análise é realizada a partir de amostras de medula óssea coletadas em heparina e encaminhadas rapidamente ao laboratório para preservar a viabilidade celular. Além disso, o cariótipo pode detectar aberrações cromossômicas adicionais, contribuindo para uma avaliação citogenética mais completa do paciente (Pontes, *et al.*, 2024).

Apesar da elevada relevância do cariótipo, costuma ser associado a outros métodos diagnósticos, como a técnica de FISH e a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), que aumentam a sensibilidade da investigação molecular. Mesmo assim, a análise citogenética permanece fundamental no diagnóstico da LPA, pois permite visualizar diretamente as alterações cromossômicas envolvidas na patogênese da doença e fornece informações importantes para o acompanhamento terapêutico do paciente. Em muitos casos, essas informações auxiliam na definição prognóstica e na escolha da conduta terapêutica mais adequada. O exame possui grande importância clínica, especialmente no diagnóstico inicial da LPA, devido à necessidade de rápida identificação da doença para início imediato do tratamento, reduzindo assim os riscos de complicações hemorrágicas graves (Dey,*et al.*, 2024).

A análise citogenética e o cariótipo estão diretamente relacionados no diagnóstico da Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), porém apresentam diferenças importantes. A análise citogenética corresponde ao conjunto de técnicas utilizadas para estudar alterações cromossômicas estruturais e numéricas nas células, enquanto o cariótipo é uma das principais técnicas dessa análise, permitindo a visualização dos cromossomos em pares por meio da citogenética convencional. O cariótipo é realizado a partir de células em divisão celular, geralmente da medula óssea, sendo fundamental para identificar a translocação t(15;17)(q24;q21). Dessa forma, enquanto o cariótipo fornece uma avaliação geral das alterações cromossômicas, a análise citogenética de forma ampla permite uma investigação mais detalhada e precisa das alterações genéticas associadas à leucemia (Silva, *et al.*, 2025).

2.4.4 FISH (Hibridização *in Situ* por Fluorescência)

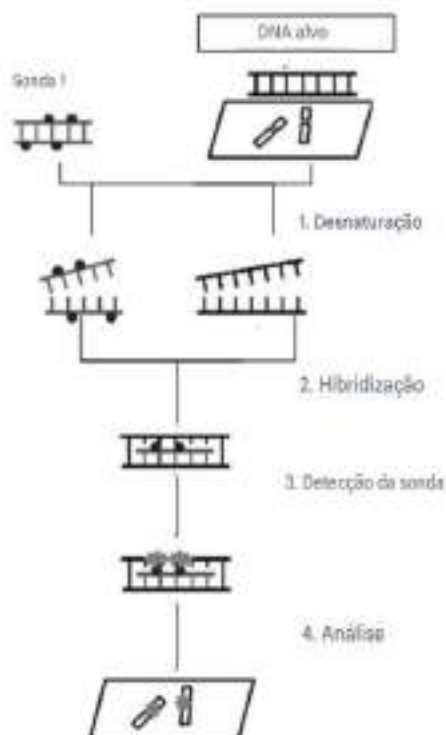
A Hibridização *in Situ* por Fluorescência é uma técnica para localizar sequências específicas do DNA, diagnosticar doenças genéticas, é utilizada para identificar oncogenes e aberrações cromossômicas em diversos tipos de câncer. As técnicas de hibridização *in situ*, inicialmente desenvolvidas por Joseph Gall e Mary

Lou Pardue na década de 1960, é uma técnica de citogenética molecular que utiliza sondas de DNA de fita simples ou RNA marcadas com fluorescência para se ligar a sequências específicas do material genético. Assim, permitindo a visualização direta dessas regiões em cromossomos ou núcleos celulares por microscopia de fluorescência (Shakoori, 2017).

O método FISH se destaca pela alta sensibilidade, especificidade e rapidez, sendo capaz de detectar alterações genéticas mesmo em células que não estão em divisão. O princípio da FISH baseia-se na hibridização, podem ser usadas como sondas para hibridizar a sequência de DNA alvo em células e tecidos. Após a desnaturação do DNA da amostra, as sondas se ligam às regiões específicas, emitindo sinais fluorescentes que indicam a presença, ausência ou alteração dessas sequências. O FISH oferece alta sensibilidade e especificidade nos exames. O FISH apresenta vantagens importantes em relação à citogenética convencional, principalmente pela rapidez e alta sensibilidade diagnóstica (Cui; Shu; Li, 2016).

Na figura 6 ilustra como a técnica básica é desenvolvida, começa com a separação das fitas do DNA alvo e da sonda por meio da desnaturação, facilitando o reconhecimento entre sequências complementares. Posteriormente, acontece a hibridização, na qual a sonda marcada se conecta especificamente à região desejada do DNA. Depois dessa etapa, a marcação fluorescente é detectada, permitindo a visualização do material genético. Por fim, a amostra é examinada em microscópio de fluorescência para identificar possíveis alterações cromossômicas e genéticas. E os rearranjos cromossômicos originam proteínas de fusão anormais que desempenham importante papel no mecanismo molecular da leucemia.

Figura 6- Etapas básicas da técnica de hibridização *in situ* por fluorescência



Fonte: Ratan, *et al.*, (2017)

A técnica FISH é um exame molecular muito utilizada no diagnóstico da Leucemia Promielocítica Aguda, ela permite identificar alterações cromossômicas que são as características da LPA. Na maioria dos casos dos pacientes a LPA apresenta a translocação t(15;17), com o uso de sondas fluorescentes específicas, o FISH detecta essa alteração genética diretamente nas células do paciente, a técnica de FISH permite a visualização de sequências específicas de ácidos nucleicos, no caso os genes PML e RARA. Diferentemente do cariótipo, a técnica FISH pode ser realizada mesmo em células que não estejam em divisão celular (Sagrillo, *et al.*, 2005).

A técnica de FISH (*Hibridização in Situ Fluorescente*) é um dos métodos mais utilizados para identificar a translocação cromossômica característica da Leucemia Promielocítica Aguda, permitindo detectar a fusão entre os genes PML e RARA com elevada sensibilidade e rapidez. Esse método utiliza sondas fluorescentes específicas que se ligam às regiões cromossômicas alteradas, possibilitando a visualização da translocação no microscópio (KARAI *et al.*, 2019).

2.4.5 Papel do Biomédico nos Métodos de Diagnóstico

A Biomedicina uma área das ciências da saúde voltada para o estudo das doenças humanas, seus mecanismos, formas de diagnóstico e possibilidades de

prevenção e tratamento. Possuem grande relevância na identificação precoce das leucemias, permitindo diagnósticos mais rápidos, específicos e eficientes, os avanços da biologia molecular possibilitaram a identificação de alterações genéticas e celulares importantes para a classificação correta da doença. Nesse contexto, o Biomédico exerce papel fundamental na realização e interpretação de exames laboratoriais e moleculares, contribuindo diretamente para a precisão diagnóstica, a integração entre equipes multidisciplinares contribui significativamente para um diagnóstico mais rápido e preciso dos pacientes com LPA (Anjos; Antonini, 2025).

O profissional Biomédico participa do monitoramento da resposta ao tratamento e da detecção precoce de doenças, auxiliando na melhoria do prognóstico e da qualidade de vida dos pacientes com leucemia. Atuando na análise do hemograma e do esfregaço sanguíneo para identificar alterações como blastos, anemia e plaquetopenia. Além disso, realiza exames complementares, como citometria de fluxo, imunofenotipagem, PCR e cariótipo, que aumentam a precisão diagnóstica, contribuindo para as melhorias do paciente no tratamento. O Biomédico desempenha papel essencial no diagnóstico laboratorial das leucemias, atuando desde a fase pré-analítica até a interpretação dos resultados (Santos; Viana, 2025).

A Biomedicina possui grande importância na saúde pública, atuando no diagnóstico, prevenção e pesquisa de doenças. O Biomédico trabalha em áreas como análises clínicas, genética, microbiologia, patologia e hemoterapia, contribuindo para o diagnóstico precoce, desenvolvimento de terapias e atuação em equipes multidisciplinares, sendo essencial para a saúde coletiva e individual, áreas essenciais para a identificação de doenças, estudos hereditários, exames de tecidos e células, além do manejo de bancos de sangue e transfusões, reforçando a importância do Biomédico no cuidado integral ao paciente (Baggio, Pilatti, Fraporti, 2025).

Dentro dos métodos de diagnóstico da Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), o profissional Biomédico exerce um papel muito importante, sendo responsável pela interpretação de exames laboratoriais essenciais para a identificação precoce da doença. Sua atuação envolve análises hematológicas, avaliação morfológica da medula óssea, testes citogenéticos, imunofenotipagem por citometria de fluxo e métodos moleculares, como o RT-PCR, utilizado na detecção da translocação cromossômica t(15;17), característica da LPA. Além do diagnóstico inicial, o Biomédico também participa do monitoramento terapêutico e da avaliação da doença residual mínima, contribuindo diretamente para um diagnóstico mais rápido, preciso e

eficaz, fatores indispensáveis para o sucesso do tratamento e melhora do prognóstico do paciente (Silva, *et al.*, 2024).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) é considerada um subtipo da Leucemia Mieloide Aguda caracterizada pela proliferação de promielócitos anormais na medula óssea e no sangue periférico, estando fortemente associada à translocação cromossômica t(15;17) e à formação do gene de fusão PML-RARA. Trata-se de uma doença hemato-oncológica grave devido ao elevado risco de coagulopatias e hemorragias severas, responsáveis pelas altas taxas de mortalidade precoce quando não ocorre diagnóstico imediato. Nesse contexto, o presente estudo permitiu compreender os principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da doença, bem como sua relação com alterações citogenéticas e laboratoriais fundamentais para o reconhecimento precoce da LPA.

Ao longo do desenvolvimento deste trabalho, foi possível identificar que as alterações cromossômicas possuem grande relevância clínica e diagnóstica, principalmente a Translocação t(15;17), considerada o principal marcador genético da doença. A formação do gene de fusão PML-RARA mostrou-se diretamente relacionada ao bloqueio da diferenciação celular dos promielócitos, ocasionando o acúmulo dessas células imaturas e contribuindo para o desenvolvimento da Leucemia Promielocítica Aguda. Assim, foi alcançado o objetivo de identificar a principal alteração citogenética da LPA, destacando a importância da translocação t(15;17) e do gene de fusão PML-RARA como marcadores fundamentais para o diagnóstico da doença.

Os métodos laboratoriais abordados demonstraram papel indispensável no diagnóstico da LPA. O hemograma apresentou importância significativa na suspeita inicial da doença, evidenciando alterações hematológicas como anemia, trombocitopenia e presença de células imaturas circulantes. Da mesma forma, exames como mielograma, imunofenotipagem, análise citogenética, FISH e RT-PCR mostraram-se fundamentais para a confirmação diagnóstica, principalmente pela capacidade de identificar a fusão gênica PML-RARA e alterações cromossômicas específicas associadas à doença. Com isso, foi possível compreender o papel da citogenética e das técnicas moleculares no diagnóstico e acompanhamento da LPA, evidenciando sua relevância para a confirmação diagnóstica.

Outro aspecto relevante observado neste estudo refere-se à forte relação da LPA com distúrbios da coagulação, especialmente a Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD). A literatura analisada demonstrou que os promielócitos leucêmicos liberam substâncias pró-coagulantes e ativadores da fibrinólise, provocando desequilíbrio hemostático e favorecendo a ocorrência de hemorragias severas. Dessa maneira, torna-se evidente que o reconhecimento precoce dessas alterações laboratoriais é essencial para reduzir a mortalidade precoce associada à doença, reforçando a importância do diagnóstico rápido e preciso.

Diante do exposto, conclui-se que a compreensão das alterações citogenéticas e dos métodos diagnósticos laboratoriais é fundamental para o reconhecimento precoce da Leucemia Promielocítica Aguda, contribuindo para melhor prognóstico e maior eficácia do tratamento. Os objetivos deste trabalho foram alcançados ao abordar os mecanismos fisiopatológicos da LPA, sua principal alteração citogenética e a importância dos exames laboratoriais no diagnóstico da doença. Destaca-se, ainda, a atuação do Biomédico na realização, análise e interpretação dos exames, desempenhando papel essencial na identificação precoce da LPA, no acompanhamento clínico dos pacientes e na precisão diagnóstica, contribuindo para a melhoria da assistência em saúde.

REFÊRENCIAS

- ABDDAOUI, Meryeme *et al.* Acute promyelocytic leukemia: pathophysiology, diagnosis and clinical management. **Preprints**, v. 1, p.1-10, 2025. Disponível em: https://www.preprints.org/frontend/manuscript/077f9c9950356e52db8854166718cd02/download_pub. Acesso em: 12 out. 2025.
- ALMEIDA, Tâmara Dauare de; EVANGELISTA, Fernanda Cristina Gontijo; SABINO, Adriano de Paula. Acute Promyelocytic Leukemia (APL): **a review of the classic and emerging target therapies towards molecular heterogeneity**. Future Pharmacology, v. 3, n. 1, p.162-179, 2023. DOI: 10.3390/futurepharmacol3010012. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2673-9879/3/1/12>. Acesso em: 09 nov. 2025.
- ANGULO, Ivan de Lucena. **Interpretação do hemograma: clínica e laboratorial**. Ribeirão Preto: Hemocentro de Ribeirão Preto, 2018, 21 p. Disponível em: <https://www.academia.edu/download/34015011/hemograma2.pdf>. Acesso em: 10 mai. 2026.
- ANJOS, Iorrana de Sousa; ANTONINI, Ana Carolina Magalhães. **A importância dos biomarcadores e o papel do biomédico no diagnóstico precoce da leucemia**. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.5281/zenodo.17753579>. Acesso em: 20 mai. 2026.
- ARÊDES, L. R *et al.* Coagulação intravascular disseminada: revisão de literatura. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 46, n. 4, p.596-597, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S253113792401335X>. Acesso em: 29 out. 2025.
- BAGGIO, Suellen; PILATTI, Fernanda; FRAPORTI, Liziara. A importância do biomédico na equipe multidisciplinar. Revista REVIVA- Revista do Centro Universitário FAI – UCEFF, v. 4, n. 1, p.1-4, 2025.
- BUTRAGO, Raquel Lamounier. **A importância do exame hemograma completo para o diagnóstico de doenças hematológicas**. 2015. 18 f. Artigo de Especialização (Pós-Graduação Lato Sensu em Hematologia Clínica e Laboratorial) – Academia de Ciência e Tecnologia, São José do Rio Preto, 2015. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/temas_relacionados/1.pdf. Acesso em: 15 mai. 2026.
- CADORINI, Jessica Marques de Souza. **Diagnóstico e tratamento da leucemia promielocítica aguda PML–RARA**. 10f. Academia de Ciência e Tecnologia, Pós-Graduação em Hematologia e Banco de Sangue, 2019. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/73.pdf. Acesso em: 21 ago. 2025.
- CHEN, Zhanguo *et al.* Development and validation of a 3-Plex RT-qPCR assay for the simultaneous detection and quantitation of the three PML-RAR α fusion

transcripts in acute promyelocytic leukemia. **PLOS ONE**, v. 10, n. 3, p.1-19, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122530>. Acesso em: 23 mai. 2026.

CICCONI, L.; LO-COCO, F. Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. **Annals of Oncology**, v. 27, n. 8, p.1474-1481, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084953/>. Acesso em: 10 out. 2025.

CIMOLIN, Laura Carminati; RONSONI, Nadhine Feltrin; JOÃO, Paula Jacqueline de Mattia. Leucemias. In: RICCI, Vitor Hugo Parpinelli; MAMAN, Maria Julia Cavaler De. **Guia prático de hematologia**, p.66-85, 2019. Disponível em: <http://repositorio.unesc.net/bitstream/1/7461/1/cap%C3%ADtulo%2006.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2025.

CORREA, Nelson. Tendências da mortalidade por leucemia no Brasil. **Observatório de Oncologia**, 2020. Disponível em: https://observatoriodeoncologia.com.br/estudos/cancer-de-sangue/leucemias/2020/mortalidade_leucemias/. Acesso em: 21 set. 2025.

CUI, Chenghua; SHU, Wei; LI, Peining. Fluorescence in situ hybridization: cell-based genetic diagnostic and research applications. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 4, n. 89, 11 p., 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcell.2016.00089>. Acesso em: 21 mai. 2026.

DALAQUA, Maércio Carvalho. **Hemograma: O que é, para que serve e como interpretá-lo**. São José do Rio Preto: Academia de Ciências e Tecnologia – Instituto Naoum, 10 p, 2016. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/padronizacoes_hemato/1.pdf. Acesso em: 21 mai.2026.

DEY, Indranil *et al.* STAT5B: RARα-positive acute promyelocytic leukemia: role of next generation sequencing in detection of a rare malignancy. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 47, n. 1, p. 1-5, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.07.009>. Acesso em: 21 mai. 2026.

DI MARTINO, Orsola; WELCH, John S. Retinoic Acid Receptors in Acute Myeloid Leukemia Therapy. **Cancers (Basel)**, v. 11, n. 12, p.1915, 1 dez. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6966485/>. Acesso em: 13 nov. 2025.

DINIZ, Michely Correia *et al.* Reação em cadeia da polimerase (PCR): análise da produção científica no período de 2001 a 2021. ScientiaTec: Revista de Educação, Ciência e Tecnologia do IFRS, v. 11, n. 3, p.236-252, 2024. Disponível em: <https://periodicos.ifrs.edu.br/index.php/ScientiaTec>. Acesso em: 22 mai. 2026.

DONG, Shu-xu; LIU, Jing; RU, Yong-xin. A novel inclusion body in acute promyelocytic leukemia. **Turkish Journal of Haematology**, v. 40, n. 1, p. 68-69, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9979735/>. Acesso em: 13 out. 2025.

FACCIN, J. C. *et al.* Leucemia promielocítica aguda: dados de um serviço público do Paraná. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 46, n. S4, p.427, 2024.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137924010514>. Acesso em: 22 ago. 2025.

GADHIA, Pankaj K.; PATEL, Monika V.; VANIAWALA, Salil N. Role of cytogenetic evaluation in diagnosis of acute myeloid leukemia. **American Journal of Biomedical and Life Sciences**, v. 4, n. 6, p. 98-102, 2016. Disponível em:

<https://doi.org/10.11648/j.ajbls.20160406.13>. Acesso em: 20 mai. 2026.

GEORGE, Giby V. *et al.* Utilization of RT-PCR and Optical Genome Mapping in Acute Promyelocytic Leukemia with Cryptic PML: RARA Rearrangement: A Case Discussion and Systemic Literature **Review. Genes (Basel)**, v. 16, n. 1, p.7, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39858554/>. Acesso em: 05 nov. 2025.

HAMBLEY, Bryan C.; TOMULEASA, Ciprian; GHIAUR, Gabriel. Coagulopathy in Acute Promyelocytic Leukemia: Can We Go Beyond Supportive Care?. **Frontiers in Medicine**, v. 8, p. 1-10, 2021. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34485349/>. Acesso em: 04 de nov. 2025.

HEPP, Diego; NONOHAY, Juliana Schmitt de. A importância das técnicas e análises de DNA. **Scientia Tec: Revista de Educação, Ciência e Tecnologia do IFRS**, v. 3, n. 2, p. 114-124, 2016.

HERMSEN, Jack; HAMBLEY, Bryan. The Coagulopathy of Acute Promyelocytic Leukemia: an updated review of pathophysiology, risk stratification, and clinical management. **Cancers (Basel)**, v. 15, n. 13, p. 3477, 2023. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37444587/>. Acesso em: 04 nov. 2025.

HERNÁNDEZ, Jennifer Santana *et al.* Acute promyelocytic leukemia with PML/RARA (bcr1, bcr2 and bcr3) transcripts in a pediatric patient. **Oncology Letters**, v. 27, n. 3, p.114, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38304177/>. Acesso em: 26 out. 2025.

HEY, Aline C. *et al.* Leucemia promielocítica aguda: avaliação dos testes diagnósticos entre o período de 2000 e 2018 em um hospital público. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 55, n. 6, p.580-597, 2019. Disponível em: https://jbpm.org.br/wp-content/uploads/2021/11/pt_v55n6a01.pdf. Acesso em: 24 ago. 2025.

HISADA, Yohei *et al.* **Tissue factor activates the coagulation cascade in mouse models of acute promyelocytic leukemia.** Blood Advances, v. 7, n. 18, p. 5458-5467, 26 set. 2023. Disponível em:

<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010466>. Acesso em: 13 nov. 2025.

HOFFMAN, M.; MONROE, D. M. A cell-based model of hemostasis. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 85, n. 6, p. 958-965, 2001. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11434702/>. Acesso em: 11 nov. 2025.

IMATAKI, Osamu; UEMURA, Makiko. Chromosomal abnormality of acute promyelocytic leukemia other than PML-RARA: a case report of acute promyelocytic leukemia with del(5q). **BMC Clinical Pathology**, v. 16, n. 16, p.1-4, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12907-016-0038-4>. Acesso em: 11 nov. 2025.

JACOMO, R. H.; REGO, E. M. **Alterações da coagulação associadas à leucemia promielocítica aguda**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 31, supl. 2, p. 48-50, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009000800013>. Acesso em: 13 nov. 2025.

JIMENEZ, Joaquin J. *et al.* Acute promyelocytic leukemia (APL): a review of the literature. **International Journal of Hematology**, v.17, n. 11, p.992-1003, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7082115/>. Acesso em: 04 nov. 2025.

KANTARJIAN, Hagop *et al.* Acute myeloid leukemia: current progress and future directions. **Blood Cancer Journal**, v. 11, n. 2, p. 41, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33619261/>. Acesso em: 01 nov. 2025.

KÁRAI, Bettina *et al.* A novel flow cytometric method for enhancing acute promyelocytic leukemia screening by multidimensional dot-plots. **Annals of Hematology**, v. 98, p. 1413-1420, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03642-w>. Acesso em: 20 mai. 2026.

KAYSER, Sabine; CONNEELY, Shannon E. Management of acute promyelocytic leukemia at extremes of age. **Cancers (Basel)**, v. 15, n. 14, p.3637, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37509298/>. Acesso em: 13 out. 2025.

LIQUORI, A. *et al.* Acute promyelocytic leukemia: a constellation of molecular events around a single PML-RARA fusion gene. **Cancers (Basel)**, v. 12, n. 3, p.624, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7139833/>. Acesso em: 13 nov. 2025.

LOUIS, Hailee *et al.* Detection of cytogenetically cryptic PML-RARA fusion in acute promyelocytic leukemia by rapid next generation sequencing. **Precision Oncology**, v. 9, n. 279, p.1-4, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41698-025-01072-8>. Acesso em: 22 mai. 2026.

NOGUERA, N. I. *et al.* Acute promyelocytic leukemia: **update on the mechanisms of leukemogenesis, resistance and on innovative treatment strategies**. **Cancers (Basel)**, v. 11, n. 10, p. 1591, 18 out. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6826966/>. Acesso em: 13 nov. 2025.

OLIVEIRA, Ernna Hérída Domingues de; PEREIRA, Tiago Campos. A reação em cadeia da polimerase (PCR). **Genética na Escola**, v. 14, n. 2, p.88-97, 2019. Disponível em: <https://geneticanaescola.com.br/>. Acesso em: 22 mai. 2026.

PANUZZO, Cristina *et al.* Revealing the mysteries of acute myeloid leukemia: from quantitative PCR through next-generation sequencing and systemic metabolomic

profiling. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 3, p.1-13, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm11030483>. Acesso em: 23 mai. 2026.

PATEL, R. *et al.* **Disseminated intravascular coagulation in acute promyelocytic leukemia patients: a retrospective analysis of outcomes and healthcare burden in US hospitals.** *Turkish Journal of Hematology*, v. 41, n. 1, p.1-8, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38374587/>. Acesso em: 13 nov. 2025.

PELCOVITS, A.; NIROULA, R. Acute myeloid leukemia: a review. **Rhode Island Medical Journal**, v. 103, n. 3, p. 38-40, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32236160/>. Acesso em: 01 nov. 2025.

PONTES, Lorena Lobo de Figueiro *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**, v. 46, n. 4, p. 553-569, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.05.002>. Acesso em: 17 mai. 2026.

QIN, Dahui. Next-generation sequencing and its clinical application. **Cancer Biology & Medicine**, v. 16, n. 1, p. 4-10, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0055>. Acesso em: 16 mai. 2026.

RATAN, Zubair Ahmed *et al.* Application of fluorescence in situ hybridization (FISH) technique for the detection of genetic aberration in medical science. **Cureus**, v. 9, n. 6, 13 p., 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.1325>. Acesso em: 20 mai. 2026.

RYAN, Meaghan M. Acute Promyelocytic Leukemia: A Summary. **Journal of the Advanced Practitioner in Oncology**, v. 9, n. 2, p. 178-187, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6303006/>. Acesso em: 25 set. 2025.

SAGRILLO, Michele Rorato *et al.* Leucemia promielocítica aguda: caracterização de alterações cromossômicas por citogenética tradicional e molecular (FISH). *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 27, n. 2, p. 94-101, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/DjGCzZPHsgy8qRHF4wjWQPG/?lang=pt>. Acesso em: 29 ago. 2025.

SALGADO, Nathália da Silva. Análise citogenética na leucemia promielocítica aguda. **Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto**, p.1-9, 2019. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/8-Analise-citogenetica-da-leucemia-promielocitica-aguda.pdf. Acesso em: 21 ago. 2025.

SANTOS, Hellen Luiza Ferreira dos; VIANA, Brenda Borges. Atuação do biomédico no diagnóstico precoce de leucemias agudas: integração entre análise morfológica e exames complementares. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 47, supl. 3, 2025.

SANZ, Miguel A *et al.* Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. **Blood First Edition Paper**, v.133, n.15, p.1630–1643, 2019. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/133/15/1630/273295/Management-of-acute-promyelocytic-leukemia-updated>. Acesso em: 23 set. 2025.

SHAKOORI, Abdul Rauf. Fluorescence in situ hybridization (FISH) and its applications. In: BHAT, T. A.; WANI, A. A. (eds.). *Chromosome Structure and Aberrations*. **Singapore: Springer**, 2017. cap. 16. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-81-322-3673-3_16. Acesso em: 21 mai. 2026.

SILVA, Carlos Antônio de Arroxelas. **Aplicações clínicas de sequenciamento de nova geração: da genômica em neuropsiquiatria ao desenvolvimento de um protocolo de metagenômica clínica no Ceará**. 2025. 94 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2025.

SILVA, Ilan Iginio da *et al.* O diagnóstico e tratamento da leucemia promielocítica aguda M3. *Revista CPAQV – Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida*, v. 16, n. 3, 2024.

SILVA, Keilla Raiane Amorim da. **A importância do hemograma no diagnóstico da leucemia promielocítica aguda**. 2019, 7 p. São José do Rio Preto: Instituto Naoum de Hematologia. Disponível em: http://ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/19-A-importancia-do-hemograma-no-diagnostico-da-leucemia-promielocitica-aguda.pdf. Acesso em: 21 ago. 2025.

SILVA, Keilla Raiane Amorim da. **A importância do hemograma no diagnóstico da leucemia promielocítica aguda**. São José do Rio Preto: Instituto Naoum de Hematologia, [s.d.]. Disponível em: http://ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/19-A-importancia-do-hemograma-no-diagnostico-da-leucemia-promielocitica-aguda.pdf. Acesso em: 24 mai. 2026.

SILVA, S. F. *et al.* Análise comparativa entre sequenciamento de nova geração, cariótipo e FISH em pacientes com leucemia mieloide aguda, ao diagnóstico. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 47, supl. 3, p.114-115, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104491>. Acesso em: 17 mai. 2026.

SLACK, James L. *et al.* Advances in the management of acute promyelocytic leukaemia. **The Oncologist**, v. 7, supl. 1, p.1-13, 2002. Disponível em: <https://academic.oup.com/oncolo/article-abstract/7/S1/1/6387761>. Acesso em: 05 nov. 2025.

TANG, Fei-Fei *et al.* PML-RARA transcript levels at the end of induction therapy are associated with prognosis in non-high-risk acute promyelocytic leukaemia with all-trans retinoic acid plus arsenic in front-line therapy: long-term follow-up of a single-centre cohort study. **British Journal of Haematology**, v. 195, n. 5, p.722-730, 2021.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34405393/>. Acesso em: 10 nov. 2025.

THOMAS, Xavier. Acute Promyelocytic Leukemia: A History over 60 Years — From the Most Malignant to the Most Curable Form of Acute Leukemia. **Oncol Ther**, v. 7, p.33-65, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40487-018-0091-5>. Acesso em: 01 nov. 2025.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS. Faculdade de Farmácia. Figura Leucemia Promielocítica Aguda M3. **Atlas de Hematologia**. Goiânia: UFG, 2017. Disponível em: <https://hematologia.farmacia.ufg.br/>. Acesso em: 22 mai. 2026.

VIOTO, Vanessa F. M. de Oliveira. Uma breve revisão sobre a leucemia promielocítica aguda (LPA). **Academia de Ciência e Tecnologia**, p.1-10, 2018. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/10-Leucemia-promielocitica-aguda.pdf. Acesso em: 21 ago. 2025.

WANG, Zhen-Yi; CHEN, Zhu. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. **Blood**, v. 111, n. 5, p. 2505-2515, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18299451/>. Acesso em: 21 set. 2025.

YOHE, Sophia; THYAGARAJAN, Bharat. Review of clinical next-generation sequencing. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 141, n. 11, p.1544-1557, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0501-RA>. Acesso em: 24 mai. 2026.

ZHAO, Shixiang; GE, Yuanyuan; LI, Zengzheng; YANG, Tonghua. **Influence of cytokines on early death and coagulopathy in newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia**. *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 1100151, 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1100151/full>. Acesso em: 13 nov. 2025.