

FATORES PROGNÓSTICOS E O PAPEL DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Ana Julia Neves Vitorazi Bruneli¹

Samyra Bertoli Petri²

Kamylla Cordeiro Gaspar Filgueiras³

Laura Nicole Venturim Stofel⁴

Haila Moulin Vargas Prates Silva⁵

Ana Carolina Simões Dias⁶

Alice Dias Sipolatti Cardoso⁷

Ester Fiorense de Almeida⁸

Hugo Sessa Brioschi⁹

Jani Sara Marcelino de Lima¹⁰

Larissa Bonfonte Caliman¹¹

RESUMO: **Objetivo:** Analisar os fatores prognósticos e o papel do Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) no tratamento da Leucemia Mieloide Aguda (LMA), destacando as implicações clínicas e terapêuticas dessas variáveis, utilizando uma abordagem de revisão sistemática. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão bibliográfica abrangendo publicações dos últimos 23 anos (2000-2023), utilizando as bases de dados PubMed, SciELO e LILACS. Os descritores empregados foram “leucemia mieloide aguda”, “prognóstico” e “transplante de células-tronco hematopoéticas”, em artigos nos idiomas português, inglês e espanhol. Após aplicação de critérios rigorosos de inclusão e exclusão, 11 artigos foram selecionados para análise. **Resultados:** Os resultados indicam que o transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) ou o transplante de medula óssea (TMO) são os mais utilizados e demonstram satisfatório percentual de sobrevida dos pacientes. **Considerações finais:** Evidencia-se, desse modo, os melhores índices da terapia celular no tratamento de paciente com LMA, com a realização do TCTH ou TMO. Entretanto, ainda nota-se a necessidade de pesquisas que alavanquem o conhecimento a respeito da predisposição genética e exposição ambiental à LMA, relacionando-os aos fatores físicos, psicológicos e sociais dos pacientes e, que haja, redução da disparidade de acesso a tais tratamentos entre os doentes.

Palavras-Chave: Leucemia Mieloide Aguda. Células-tronco. Prognóstico. Tratamento. Transplante.

¹ Acadêmica de medicina, Faculdade Brasileira Multivix Cachoeiro.

² Acadêmica de medicina, Faculdade Brasileira Multivix Cachoeiro.

³ Acadêmica de medicina, Faculdade Brasileira Multivix Cachoeiro.

⁴ Acadêmica de medicina, Faculdade Brasileira Multivix Cachoeiro.

⁵ Acadêmica de medicina, Faculdade Brasileira Multivix Cachoeiro.

⁶ Acadêmica de medicina, Faculdade Brasileira Multivix Cachoeiro.

⁷ Acadêmica de medicina, Faculdade Brasileira Multivix Cachoeiro.

⁸ Acadêmica de medicina, Faculdade Brasileira Multivix Cachoeiro.

⁹ Acadêmico de medicina, Faculdade Brasileira Multivix Cachoeiro.

¹⁰ Acadêmica de medicina, Faculdade Brasileira Multivix Cachoeiro.

¹¹ Acadêmica de medicina, Faculdade Brasileira Multivix Cachoeiro.

INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma doença hematológica agressiva e clonal, caracterizada pela proliferação descontrolada de células mieloides imaturas, chamadas blastos, resultando em uma produção insuficiente de células sanguíneas maduras normais. É uma das neoplasias mais frequentes, complexas e heterogêneas, e seu prognóstico está intimamente ligado a anomalias citogenéticas, epigenéticas e moleculares adquiridas ao longo do desenvolvimento da doença. Apesar dos avanços no entendimento dos mecanismos biológicos da LMA, as taxas de sobrevida continuam sendo bastante limitadas (SILVA F e CONCEIÇÃO R, 2021).

Os fatores que desencadeiam a leucemia mieloide aguda (LMA) ainda são em grande parte bem desconhecidos, embora a predisposição genética esteja fortemente associada. A exposição a substâncias químicas, como o benzeno, e o histórico de síndromes mielodisplásicas (SMD) ou neoplasias mieloproliferativas (NMP), assim como tratamentos prévios com radiação ou quimioterapia, aumentam o risco de desenvolvimento da doença (SILVA F e CONCEIÇÃO R, 2021). As manifestações clínicas iniciais incluem hemorragias, febre e palidez. As principais causas de mortalidade são sangramentos, infecções, leucostasia e a síndrome de lise tumoral, além de ser principalmente influenciada pela intensificação do tratamento e pela ocorrência de recaídas da doença (LIMA MC et al., 2016).

Com a tabela de classificação de risco citogenético definida, é possível classificar os prognósticos da LMA baseando-se na citogenética do paciente. A duplicação interna em *tandem* do gene FLT3 é a mutação considerada mais importante e que concede pior prognóstico aos pacientes (Hamerschlak N., 2008). Verifica-se, dessa forma, que um prognóstico preciso e individualizado a partir da terapia molecular pode gerar melhores resultados (DiNardo C & Lachowiez C, 2019). Por isso, determinar os fatores prognósticos auxilia na decisão de qual modalidade terapêutica deve ser utilizada para o tratamento (Hamerschlak N et al., 2011). Abordar a caracterização desses fatores que pode incluir citogenética, biomarcadores moleculares, resposta inicial ao tratamento, comorbidades, idade e estado geral do paciente com LMA é um dos objetivos do presente estudo.

Uma das possíveis estratégias terapêuticas para LMA é o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) ou transplante de medula óssea (TMO). O TCTH alogênico é considerado uma possibilidade altamente curativa para LMA (Craddock, 2019)

e tem uma taxa crescente ao longo dos anos (D'SOUZA; ZHU, 2016; CURI et al., 2017; JAIMOVICH et al., 2017). Todavia, essa terapia ainda não é acessível de forma equitativa para todos os necessitados, sobretudo no Brasil, em que a distribuição heterogênea de Centros de Transplante afeta o tratamento dos pacientes, de maneira que prejudica o estado físico, psicológico e social dessas pessoas (Magedanz L et al, 2022). Portanto, pretende-se discutir o papel do TCTH no tratamento da LMA ao decorrer deste artigo.

A LMA causa grande impacto na sobrevida e na qualidade de vida do paciente, visto que existem diversos fatores que influenciam em um bom ou mau prognóstico da doença.

Atualmente a probabilidade de cura da LMA nos países desenvolvidos é em torno de 60%. (de Lima MC, da Silva DB, Freund AP, Dacoregio JS, Costa TE, Costa I, et al. 2016).

O Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas é atualmente a opção curativa para a LMA, porém pode resultar em uma série de consequências prejudiciais para o corpo, mesmo quando a malignidade é curada. (Silla L. 2016). A LMA é a patologia com maior indicação para realização de TCTH alogênico, porém nem todos os pacientes com LMA têm essa indicação, apesar disso, as taxas de realização de TCTH crescem a cada ano. Os pacientes submetidos ao TCTH necessitam de cuidados específicos, sobretudo nas etapas iniciais do tratamento, a fim de superar comprometimentos tanto de ordem física quanto psicológica. Esses comprometimentos têm capacidade de gerar dano e desequilíbrio nos diferentes domínios da vida, que podem desencadear alterações em sua qualidade de vida e potencial prejuízo para a sobrevida. A menor qualidade de vida, especialmente no domínio físico, é comum em pacientes que se submetem ao TCTH, mesmo nas etapas pós transplante. A interrupção especialmente das atividades profissionais, por conta da doença e do tratamento, aflora preocupações acerca do sustento e de compromissos financeiros, visto que muitos desses pacientes são provedores da família. Os sintomas físicos podem causar sofrimento emocional e potencializar comprometimentos. (Marques, Ângela da Costa Barcellos. 2022)

METODOLOGIA

Foi estabelecido um recorte temporal de 23 anos (2000-2023) para realizar uma revisão bibliográfica sobre os Fatores Prognósticos e o Papel do Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas na Leucemia Mieloide Aguda. A questão central da revisão foi: “Qual é o

prognóstico e qual o papel do transplante de células-tronco hematopoiéticas em pacientes com leucemia mieloide aguda?”

A pesquisa foi conduzida nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, utilizando os descritores “leucemia mieloide aguda”, “prognóstico” e “transplante de células-tronco hematopoiéticas”, além de suas combinações, em artigos nos idiomas português, inglês e espanhol.

Foram selecionados artigos que discutiam mecanismos fisiopatológicos, marcadores biológicos, estudos epidemiológicos e intervenções terapêuticas, com base na relevância do conteúdo e na qualidade metodológica. Após a busca, foram identificados 11 artigos relevantes para a construção desta revisão, que abordavam a relação entre o prognóstico e a importância do transplante de células-tronco na leucemia mieloide aguda. Foram aplicados critérios rigorosos de inclusão e exclusão, levando em consideração a pertinência dos temas e os aspectos fisiopatológicos, biológicos, epidemiológicos e terapêuticos. Estudos duplicados, de acesso restrito ou que não atendiam aos critérios foram excluídos.

A análise crítica dos estudos selecionados permitiu identificar lacunas no conhecimento e comparar pontos convergentes e divergentes. A partir dessa análise, foi possível elaborar um resumo dos principais achados, com foco nos aspectos importantes sobre o prognóstico e o transplante de células-tronco hematopoiéticas em pacientes com leucemia mieloide aguda.

Os resultados foram contextualizados com a literatura existente, favorecendo uma discussão sobre as implicações clínicas e epidemiológicas, bem como os mecanismos subjacentes, proporcionando uma visão mais ampla da eficácia do protocolo. Também foram indicadas direções para futuras pesquisas, com o intuito de aprimorar a compreensão e a prática clínica em relação a esse tema essencial na medicina de emergência.

DISCUSSÃO

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica que compromete a hematopoiese normal e resulta em citopenias progressivas, como anemia, neutropenia e trombocitopenia. Clinicamente, os pacientes podem apresentar fadiga, febre, infecções recorrentes e sangramentos devido à disfunção na produção celular normal. A classificação da LMA evoluiu ao longo dos anos, sendo a princípio baseada na morfologia das células leucêmicas pela classificação Franco-Americano-Britânica (FAB), mas atualmente

considera aspectos genéticos e moleculares, conforme preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A classificação atual se divide em quatro categorias, sendo elas: LMA com alterações genéticas recorrentes, que inclui mutações como $t(8;21)$, $inv(16)$ e $t(15;17)$, associadas a um melhor prognóstico; LMA referente a displasia mieloide prévia, que ocorre em pacientes com síndromes mielodisplásicas e frequentemente apresenta prognóstico desfavorável; LMA secundária a tratamento, que se manifesta após quimioterapia ou exposição a agentes alquilantes e possui alto risco de recidiva; e LMA sem outra especificação, que abrange casos que não se encaixam nas categorias anteriores e são classificados com base na morfologia e imunofenotipagem (HAMERSCHLAK et al., 2006).

A fisiopatologia da LMA envolve várias alterações genéticas que levam a proliferação descontrolada e bloqueiam a diferenciação celular, levando ao acúmulo de blastos imaturos na medula óssea. Essas alterações podem ser primárias, como mutações em genes reguladores da diferenciação celular, ou secundárias, resultantes de instabilidade no genoma adquirida ao longo do tempo (HAMERSCHLAK et al., 2006).

O diagnóstico da LMA requer uma conduta integrada que envolve exames laboratoriais, incluindo hemograma e mielograma, além de imunofenotipagem para identificação das linhagens celulares envolvidas. A análise citogenética e a pesquisa de biomarcadores moleculares são fundamentais para determinar seu subtipo, definir o prognóstico e guiar a decisão terapêutica, uma vez que mutações específicas influenciam diretamente na escolha do tratamento. Por exemplo, pacientes com mutação no gene FLT3-ITD tendem a apresentar maior proliferação celular e pior resposta à quimioterapia convencional, sendo candidatos a terapias-alvo, como inibidores de tirosina-quinase.

A progressão da doença apresenta um bloqueio na diferenciação celular, levando à proliferação e acúmulo de blastos na medula óssea e posteriormente no sangue periférico (DOHNER et al., 2010). Anormalidades citogenéticas, como translocações e deleções cromossômicas, também podem estar presentes, influenciando diretamente o prognóstico (HELMAN et al., 2011).

Os avanços na compreensão da biologia da LMA permitiram a criação de classificações prognósticas baseadas em achados citogenéticos e moleculares. A estratificação de risco pela European Leukemia Net (ELN) 2022 aprimorou as diretrizes anteriores ao incorporar novas mutações genéticas associadas ao prognóstico. Além disso, o refinamento da definição de leucemias relacionadas à mielodisplasia (AML-MR) reforçou

a importância das alterações genéticas na tomada de decisões clínicas. (SHIMONY, STAHL e STONE, 2023, p. 502-526).

A análise citogenética permanece um dos pilares na estratificação de risco na LMA. Pacientes com translocações como t(8;21) e Inv(16) apresentam um prognóstico favorável, enquanto aqueles com cariótipo complexo ou monossomias dos cromossomos 5 e 7 são classificados como de alto risco. (HELMAN et al., 2011, p. 179-183). A identificação dessas anormalidades permite a escolha de estratégias terapêuticas mais agressivas nos casos de mau prognóstico, como o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. (HELMAN et al., 2011, p. 179-183).

Em relação aos fatores prognósticos adversos, a idade avançada tem destaque. Pacientes acima de 60 anos apresentam menor taxa de resposta à quimioterapia intensiva, além de maior incidência de comorbidades que comprometem a tolerância ao tratamento.” (SHIMONY, STAHL e STONE, 2023, p. 502-526).

A obtenção da remissão completa (RC) após a quimioterapia de indução é um preditor essencial de sobrevida. Estudos indicam que a negativação da doença residual mensurável (MRD) está associada a melhores desfechos clínicos, sendo uma ferramenta emergente na decisão terapêutica. (SHIMONY, STAHL e STONE, 2023, p. 502-526). No Brasil, a realidade dos centros de tratamento mostra limitações no acesso a exames genéticos avançados, impactando diretamente a estratificação de risco adequada e a personalização terapêutica. (HELMAN et al., 2011, p. 179-183).

Os fatores prognósticos não apenas determinam a sobrevida, mas também orientam a escolha terapêutica. Pacientes de alto risco frequentemente requerem transplante alogênico de medula óssea, enquanto aqueles de baixo risco podem alcançar controle da doença com quimioterapia convencional. (HELMAN et al., 2011, p. 179-183). Porém, a introdução de novas terapias-alvo, como inibidores de FLT3 e agentes hipometilantes, tem modificado o cenário terapêutico da LMA, especialmente para pacientes com mutações específicas. (SHIMONY, STAHL e STONE, 2023, p. 502-526).

O tratamento perante o diagnóstico de LMA engloba, em sua maioria, três componentes: Terapia imediata, com ênfase na correção de emergências metabólicas quando preciso, terapia de indução, utilizada com a doença em atividade a fim de restabelecer a remissão e função fisiológica da medula óssea e terapia de consolidação, utilizando na maioria dos casos quimioterapia intensiva ou TCT, prevenindo possíveis recidivas. (

FERRI, 2019). É analisado, ao estabelecer a estratégia terapêutica adequada, de modo que ocorra a redução da massa leucêmica e atinja a hematopoese normal novamente: a idade do paciente, o seu nível de desempenho (se está apto ou não), presença de alguma outra comorbidade, o risco da doença existente ou se já possui história prévia de síndrome mielodisplásica (CHAUFFAILLE, 2016).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas se enquadra em uma forma de tratamento que utiliza de infusão de CTH, utilizando da administração de quimio ou radioterapia em doses consideráveis (mieloablativo) ou com doses reduzidas (não-mieloablativos), de maneira antecedente a manipulação de CTH, para que ocorra a imunossupressão do doador e erradicação ou diminuição de resíduos da doença de base (HAMERSCHLAK, 2009). É indicado em casos graves de doenças com capacidade de afetar a produção e renovação das células da medula óssea, como leucemias e linfomas, auxiliando para a reestruturação da função medular (ANTUNES, et. al, 2019).

A classificação do tipo celular do transplante se divide em: Alogênico, Singênico ou Autólogo. O transplante singênico utiliza, como potencial doador, um gêmeo idêntico, e realiza a coleta das células-tronco por meio da medula óssea ou sangue periférico (ANTUNES, et. al, 2019). O transplante alogênico é aquele cuja a fonte das células são um doador externo, seja ele um familiar ou oriundo de um banco de CTH, por meio de um doador voluntário não aparentado (MAGEDANZ, et. al, 2022). Para a escolher um doador, é preciso que realize um teste de tipagem de antígenos leucocitários humanos (HLA) do doador e do paciente, com a finalidade de avaliar a histocompatibilidade entre ambos. Realiza-se a análise dos genes do braço curto do cromossomo 6, onde está localizada a região HLA. Esse teste é importante para reduzir as chances de rejeição do transplante e de desenvolvimento da doença do enxerto-contra-hospedeiro (DECH) (ANTUNES, et. al, 2019).

A DECH pode ser caracterizada em aguda e crônica. A aguda envolve uma complicação mais notável do TMO alogênico. É desencadeada por linfócitos T citotóxicos alorreativos do doador. A Dech aguda pode comprometer a pele, o fígado e o trato gastrointestinal (TGI); atinge cerca de 50% dos pacientes a despeito de profilaxia, e o principal fator de risco é a disparidade do sistema HLA. O tratamento básico é a imunossupressão realizada com corticosteroides. Já a Dech crônica acontece em pacientes durante os 100 dias pós-TCTH. Os principais fatores de risco são: idade avançada; fonte de

CTH de coleta periférica; doadores não-relacionados e presença de Dech aguda. Decorre da perda de autotolerância e, muitas vezes, aparenta-se a doenças auto-imunes, como esclerodermia e síndrome de Sjögren. Pode acometer um ou mais órgãos, como pele, olhos, glândulas salivares, boca, TGI, fígado e pulmões. Pacientes com doença extensa necessitam de imunossupressão prolongada, ocasionando complicações crônicas secundárias, como diabetes, osteoporose e infecções. Essa por fim, é associada ao efeito conhecido como enxerto-versus-tumor, uma vez que pacientes acometidos por Dech crônica mostram uma menor taxa de recidiva da doença de base (HAMERSCHLAK, 2009).

O transplante de medula óssea alogênico é recomendado para pacientes com doença recidivante, no caso de uma segunda remissão ser obtida. É oferecido a pacientes de alto risco na primeira remissão caso haja um doador disponível (FERRI, 2019). Para pacientes que não possuem um doador compatível, o transplante autólogo de células hematopoiéticas pode ser uma alternativa terapêutica. (TABAK, 2000). O transplante autólogo utiliza células progenitoras do próprio paciente, previamente coletadas, e que podem ser infundidas de imediato ou criopreservadas.(MAGEDANZ, et. al, 2022). O papel do transplante autólogo de medula óssea apresenta controvérsias, havendo algumas evidências de diminuição das taxas de recidiva após a quimioterapia, mas sem benefício claro na sobrevida global (FERRI, 2019). Existem autores que recomendam a sua utilização em primeira remissão, após uma consolidação intensiva, com o objetivo de diminuir “in vivo” a massa tumoral, ou seja, alternativamente, o autoenxerto poderia ser reservado para pacientes que falharam ao tratamento inicial. (TABAK, 2000).

Sabe-se que houve êxito no transplante quando ocorre a chamada "pega medular" onde as células do doador conseguem se proliferar no organismo do paciente (ANTUNES, et. al, 2019). O sucesso do transplante depende de fatores, como a idade, índice de remissão e gravidade da doença (HOFFBRAND; MOSS, 2018). Existem algumas maneiras de realizar estímulos para que ocorra a pega medular, como a administração de leucócitos do próprio doador para estimular o efeito enxerto versus leucemia ou linfoma. Ademais, pode-se administrar um fator estimulador de células granulocíticas (G-CSF) evitando a neutropenia e, conseqüentemente, diminuindo as chances de infecções, que são comuns após transplantes. (ANTUNES, et. al, 2019).

Em relação à estratificação de risco na LMA, é fundamental a individualização do tratamento e tomada de decisões terapêuticas, para que direcione a escolha entre o

Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) e outras opções. São considerados, para classificar os pacientes em grupos de risco baixo, intermediário ou alto, as alterações citogenéticas, como a translocação $t(15;17)$, presente na Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), que se classificam-se como favoráveis, enquanto cariótipos complexos e alterações nos cromossomos 5 e 7 indicam mau prognóstico; as mutações moleculares, como em FLT3, que leva a maior risco de recidiva, NPM1, associada a melhor prognóstico em pacientes sem mutação FLT3 concomitante, e C-KIT, que são biomarcadores importantes para refinar a estratificação de risco, sobretudo em pacientes com citogenética intermediária; e características clínicas, como idade e presença de comorbidades, que também influenciam na escolha do tratamento. Pacientes com prognóstico desfavorável, incluindo aqueles com citogenética de alto risco ou mutações de alto risco em genes como FLT3, são candidatos ao TCTH, preferencialmente alogênico, para reduzir o risco de reincidência (DOHNER et al., 2010; HELMAN et al., 2011). Em contrapartida, o TCTH alogênico apresenta maior risco de complicações, como a Doença do Enxerto versus Hospedeiro (DECH) (HAMERSCHLAK et al., 2006). Assim, pacientes de baixo risco podem ser tratados com quimioterapia em doses convencionais, enquanto pacientes de risco intermediário necessitam de avaliações individualizadas para definir o melhor tratamento (HAMERSCHLAK et al., 2006).

Os avanços na terapia da LMA visam o desenvolvimento de agentes direcionados que atuam em alvos moleculares específicos e terapias combinadas com TCTH. Inibidores de FLT3, por exemplo, demonstram eficácia em pacientes com mutações nesse gene, melhorando as taxas de remissão e sobrevida. Além disso, a combinação de agentes direcionados com a quimioterapia de indução e consolidação tem se mostrado promissora. O TCTH continua sendo o principal tratamento da LMA, particularmente em pacientes com alto risco de recidiva. Estratégias como o condicionamento de intensidade reduzida e a profilaxia mais eficaz da DECH têm expandido a aplicabilidade do TCTH, permitindo seu uso em pacientes mais idosos e com mais comorbidades. Continua ativa a pesquisa clínica, investigando novas combinações de quimioterapia, agentes direcionados e imunoterapias, buscando melhorar ainda mais os tratamentos da LMA (SCHLENK et al., 2008).

CONCLUSÃO

A Leucemia Mieloide Aguda é uma neoplasia frequente que resulta em uma carência de células sanguíneas, em decorrência da multiplicação incontrolável de células mieloides

agudas. A despeito das complexidades e das inúmeras causas da LMA, apresenta-se clinicamente as hemorragias, infecções e febre, e fatores que afetam a incidência dessa doença, a exemplo da predisposição genética, histórico patológico e a exposição a substâncias químicas e a radiação. Concomitante a isso, o prognóstico, que é um dos pontos mais importantes para a escolha do tratamento, não se limita a um único fator, considerando o estado físico, psicológico e social na influencia direta da terapia realizada, juntamente com a citogenética, a idade e a comorbidade de cada paciente que conduzem a resposta ao tratamento.

É válido ressaltar que dentre os métodos utilizados no tratamento, o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) ou o transplante de medula óssea (TMO), são os mais utilizado até o momento para pacientes com alto risco e mantém a taxa de sobrevivência acima dos 60%. No entanto, mesmo o TCTH sendo o mais utilizado dentre as opções, é preciso ter atenção especial em detrimento dos maiores riscos de complicações e das consequências nocivas para o corpo, afetando o físico e o emocional, e, conseqüentemente, a qualidade de vida da pessoa, sendo assim, não recomendada para todos os pacientes e tendo seu acesso limitado por fatores como distribuição desigual de centros especializados e custo elevado.

A integração dos resultados dos estudos revisados revelou padrões emergentes e tendências na abordagem da LMA. A estratificação baseada em biomarcadores moleculares, como os inibidores de FLT3 e agentes hipometilantes, tem ganhado destaque como ferramenta essencial para a personalização terapêutica, levando a melhores desfechos clínicos. Contudo, observa-se uma discrepância significativa na disponibilidade de testes diagnósticos avançados entre diferentes regiões, impactando diretamente as taxas de sobrevida dos pacientes. Além disso, ainda há lacunas na compreensão do impacto de certas mutações e da interação entre diferentes fatores prognósticos, o que reforça a necessidade de estudos mais abrangentes e com maior amostragem. Apesar disso, a crescente adoção de terapias-alvo e imunoterapias aponta para um futuro em que o tratamento da LMA se torne cada vez mais eficaz e menos dependente da quimioterapia tradicional.

Ainda, nota-se a presença de muitos fatores desencadeantes desconhecidos, apesar de já se saber sobre a predisposição genética e exposição a substâncias químicas (como benzeno). Novas pesquisas devem investigar mais profundamente esses fatores, especialmente no nível molecular e ambiental. A pesquisa futura deve focar na

caracterização dos fatores prognósticos, como citogenética e biomarcadores moleculares, para melhorar as terapias individualizadas. Isso inclui a busca por novos alvos moleculares e o desenvolvimento de terapias mais eficazes, como inibidores de FLT₃. Além disso, deve-se atentar-se à melhoria do acesso ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), especialmente em países como o Brasil, onde a distribuição de centros de transplante é desigual.

Portanto, essas pesquisas devem ser conduzidas com uma abordagem colaborativa entre centros de pesquisa e clínicas, utilizando bases de dados genéticos e novas tecnologias de sequenciamento para entender melhor as mutações e anomalias moleculares que afetam o prognóstico e o tratamento da LMA. Assim, conseqüentemente, serão importantes para reduzir as decisivas e a mortalidade, além de aumentar as chances de um prognóstico favorável e a sobrevivência desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. ACUTE myeloid leukemia: update in diagnosis, & Brazil, T. in. ([s.d.]). Leucemia mieloide aguda: atualidade brasileira de diagnóstico e tratamento. Scielo.br. Recuperado 11 de fevereiro de 2025, de <https://www.scielo.br/j/eins/a/NfRXrhd9ZssXXY87dFTHBtk/?format=pdf&lang=pt>
2. DE Lima, M. C., da Silva, D. B., Freund, A. P. F., Dacoregio, J. S., Costa, T. E. J. B., Costa, I., Faraco, D., & Silva, M. L. (2016). Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate. *Jornal de Pediatria*, 92(3), 283–289. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.08.008>
3. DINARDO, C., & Lachowicz, C. (2019). Acute myeloid leukemia: From mutation profiling to treatment decisions. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 14(5), 386–394. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00535-7>
4. HAMERSCHLAK, N. (2008). Leucemia: fatores prognósticos e genética. *Jornal de Pediatria*, 84(4), S52–S57. <https://doi.org/10.1590/s0021-75572008000500008>
5. HAMERSCHLAK, N., Barton, D., Pasquini, R., Sarquis, Y. N., Ferreira, E., Moreira, F. R., Colturato, V. A. R., Souza, C. A., Voltarelli, J., Piron-Ruiz, L., Setúbal, D. C., Zanichelli, M. A., Castro, C. G. de, Bueno, N. D., Seber, A., Rotolo, M. A., Silla, L. M. R., Bittencourt, H., Souza, M. P., ... Ruiz, M. A. (2006). Estudo retrospectivo do tratamento de leucemia mielóide aguda com o transplante de medula óssea: a experiência brasileira. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 28(1), 11–18. <https://doi.org/10.1590/s1516-84842006000100005>
6. HELMAN, Ricardo; Santos, Fabio Pires de Souza; Simões, Belinda; Atta, Elias Hallack; Callera, Fernando; Dobbin, Jane de Almeida; Mattos, Éderson Roberto; Atalla, Angelo;

- Maiolino, Angelo; Zanichelli, Maria Aparecida; Diefenbach, Cristiane Fração; Delamain, Marcia Torresan; Hamerschlak, Nelson. Leucemia mieloide aguda: atualidade brasileira de diagnóstico e tratamento. *Einstein (São Paulo)*, v. 9, n. 2 Pt 1, p. 179-183, abr. 2011. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082011AO1853>
7. MAGEDANZ, L., Leal, J. V. de O., Santos, B. L. dos, Brito, E. S. de, Saavedra, P. A. E., Soares,
L. S. da S., D'Oliveira, L. da C. L., & Galato, D. (2022). Transplante de células-tronco hematopoiéticas: iniquidades na distribuição em território brasileiro, 2001 a 2020. *Ciencia & saude coletiva*, 27(8), 3239-3247. <https://doi.org/10.1590/1413-8123202278.03142022>
 8. MARQUES, Ângela da Costa Barcelos. Alterações na qualidade de vida de adultos com câncer hematológico em cinco anos após o transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas. 2022. 150 pág. (Enfermagem oncológica)- Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2022.
 9. SHIMONY S, Stahl M, Stone RM. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk- stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023; 98(3): 502-526. doi:10.1002/ajh.26822.
 10. SILLA, L. (2016). Immunotherapy with natural killer cells: a possible approach for the treatment of Acute Myeloid Leukemia also in Brazil. *Revista Da Associacao Medica Brasileira (1992)*, 62 Suppl 1, 23-24. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.suppl1.23>
 11. TABAK, D. G. (2000). Transplante de medula óssea em leucemia mielóide aguda. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 22(1). <https://doi.org/10.1590/s1516-84842000000100008>