

VICTORIA ROBERTA DINARDI

**A APLICAÇÃO DA CITOGENÉTICA NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO  
DAS DOENÇAS HEMATOLÓGICAS.**

Trabalho de Conclusão de Curso de Pós-Graduação em Hematologia Clínica e Laboratorial, realizado na Academia de Ciência e Tecnologia, São José do Rio Preto – SP, como requisito para a obtenção do grau de Especialista em Hematologia.

Orientadores: Paulo Cesar Naoum e Flávio Augusto Naoum.

São José do Rio Preto – SP  
Fevereiro de 2025

## DEDICATÓRIA

Agradeço primeiramente a Deus, pela força e sabedoria para conquistar essa especialização. Aos meus pais, meu eterno agradecimento pelo amor, apoio e confiança. Ao meu namorado, por estar ao meu lado com paciência e carinho. E às amigadas que fiz durante o curso, que tornaram essa jornada mais leve e especial. Esta conquista é o reflexo do apoio de todos vocês, que me ajudaram a chegar até aqui.

## AGRADECIMENTO

Agradeço aos professores Paulo César Naoum e Flávio Augusto Naoum, pela dedicação, orientação e pelo conhecimento transmitido ao longo do curso. Suas contribuições foram essenciais para minha formação e crescimento profissional.

Aos colegas de curso, pela troca de experiências e pelo aprendizado conjunto, que tornaram a jornada ainda mais enriquecedora.

E, finalmente, a todas as pessoas da Academia de Ciências e Tecnologia que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho. Sou imensamente grata por cada um de vocês.

## 1. Introdução

A citogenética é um ramo da genética que estuda os cromossomos, suas características estruturais e funcionais, e as variações que podem ocorrer em sua composição. Investiga como essas alterações impactam o organismo, podendo gerar doenças genéticas. Dessa forma, esse campo envolve tanto o exame microscópico dos cromossomos quanto a análise das anomalias cromossômicas (WEIDNER MALUF; RIEGEL et al., 2011). A área da citogenética desempenha um papel essencial na medicina, especialmente na hematologia, pois diversas doenças hematológicas estão associadas a anomalias cromossômicas, como alterações no número ou na estrutura, mutações genéticas e outras variações cromossômicas que afetam o funcionamento celular (JORDE; CAREY; BAMSHAD, 2012).

As doenças hematológicas, como leucemias, linfomas, hemoglobinopatias, síndrome mielodisplásicas e mieloma múltiplo afetam as células sanguíneas e podem ter origem genética, adquirida ou hereditária.

As leucemias são caracterizadas pela produção anormal e descontrolada de células sanguíneas imaturas, essas células malignas se proliferam, invadem a corrente sanguínea e podem comprometer o funcionamento normal do sistema imunológico, além de prejudicar a produção dos glóbulos vermelhos e plaquetas. São classificadas dependendo da velocidade de progressão: aguda ou crônica e do tipo de célula envolvida: linfocítica ou mieloide (LEUCEMIA: fatores prognósticos e genética, 2008).

Os linfomas são cânceres que se originam no sistema linfático, eles se caracterizam pelo crescimento anormal e descontrolado de linfócitos, podendo ocorrer em linfonodos, baço, medula óssea, amígdalas e outros tecidos linfáticos. Os dois tipos principais de linfoma: o linfoma de Hodgkin e os linfomas não-Hodgkin (MARTIN; LEONARD, 2025).

As hemoglobinopatias, ou doenças da hemoglobina, são condições genéticas hereditárias que resultam de mutações nos genes responsáveis pelas globinas humanas. Essas mutações podem provocar alterações na quantidade de hemoglobina produzida ou levar à formação de hemoglobinas com estrutura anormal, o que compromete sua função essencial no transporte de oxigênio. As hemoglobinopatias mais conhecidas incluem a anemia falciforme, que é causada por uma mutação que altera a forma dos glóbulos vermelhos, e as talassemias, que resultam em uma produção insuficiente de hemoglobina normal (TEIXEIRA, 2014).

A síndrome mielodisplásica (SMD) é um grupo heterogêneo de doenças hematológicas caracterizadas por hematopoiese ineficaz, onde a produção de células sanguíneas é deficiente, resultando em citopenias periféricas e, frequentemente, falência da medula óssea. As SMDs estão associadas a um risco elevado de transformação para leucemia mieloide aguda (VASSALLO; MAGALHÃES, 2013).

O mieloma múltiplo (MM) é um câncer hematológico caracterizado pela expansão clonal de plasmócitos na medula óssea, resultando na produção de imunoglobulina monoclonal. Essa condição causa progressivamente destruição óssea, falência renal, supressão da hematopoiese e aumento da susceptibilidade a infecções (PAULA E SILVA et al., 2013).

Essas doenças frequentemente apresentam alterações cromossômicas detectáveis por técnicas citogenéticas, o que contribui para um diagnóstico mais preciso e para o direcionamento adequado do tratamento. Diante desses avanços, a citogenética consolidou-se como uma ferramenta indispensável para a medicina hematológica. Seu uso não se limita ao diagnóstico, mas também abrange o monitoramento da evolução da doença, a identificação de recidivas e a adaptação dos tratamentos, promovendo uma abordagem médica mais precisa e eficaz (WEIDNER MALUF; RIEGEL et al., 2011).

## 2. Objetivo

Este estudo tem como objetivo analisar a aplicação da citogenética no diagnóstico, prognóstico e tratamento das doenças hematológicas, com foco em leucemias, linfomas, síndromes mielodisplásicas, mieloma múltiplo e hemoglobinopatias. Serão abordadas técnicas como Cariótipo Convencional, Hibridização in Situ por Fluorescência (FISH), Microarranjos de DNA (CMA), SNP-Array, Sequenciamento de Nova Geração (NGS), Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), Sequenciamento do Exoma Completo (WES) e Sequenciamento do Genoma Completo (WGS) destacando seu papel na identificação de anomalias genéticas, estratificação de risco e personalização das terapias.

## 3. Metodologia

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura sobre a aplicação da citogenética no diagnóstico e tratamento das doenças hematológicas. A pesquisa foi conduzida por meio da seleção de artigos científicos, revisões e diretrizes publicadas em bases de dados como PubMed, SciELO e Google Acadêmico, priorizando publicações dos últimos 15 anos.

## 4. Desenvolvimento

### 4.1 A evolução da citogenética e sua aplicação diagnóstica:

A citogenética clássica teve início em 1902, com a hipótese formulada por Boveri e Sutton, que sugeriu que os fatores responsáveis pela transmissão de características estavam localizados nos cromossomos. Com o avanço das técnicas, surgiu a citogenética molecular, que combina princípios da biologia molecular com a citogenética clássica, viabilizando a análise cromossômica em alta resolução e aprimorando a precisão diagnóstica (FLEURY et al., 2022).

Em 1960, foi identificada uma alteração cromossômica em pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC), conhecida como cromossomo Philadelphia (Ph). Essa alteração resulta de uma translocação entre os cromossomos 9 e 22, formando um gene de fusão chamado BCR-ABL, que é responsável pela patogênese da LMC. A detecção do cromossomo Philadelphia e do gene BCR-ABL revolucionou o diagnóstico e tratamento da LMC, permitindo a utilização de terapias direcionadas que inibem a atividade da proteína BCR-ABL, melhorando significativamente o prognóstico dos pacientes (OMS, 2021).

Além disso, a introdução de técnicas como a hibridização in situ por fluorescência (FISH) aprimorou a capacidade de identificar anomalias cromossômicas em células sanguíneas, sendo essencial para o diagnóstico e acompanhamento dessas patologias. Atualmente, a citogenética utiliza diversas técnicas para estudar os cromossomos e identificar alterações

estruturais que podem estar relacionadas a doenças genéticas (BARBOSA; SANTOS, 2018).

#### 4.2 Os principais métodos utilizados incluem:

**Cariótipo convencional:** um método clássico que permite a análise das características morfológicas e numéricas dos cromossomos, sendo útil na detecção de grandes alterações cromossômicas, como translocações e deleções. No entanto, sua resolução é limitada, o que dificulta a detecção de alterações menores, como pequenas deleções ou duplicações (SEYMOUR et al., 2016). O processo envolve a coleta de células, sua indução a entrar em divisão celular e, em seguida, a coloração e organização dos cromossomos em pares. Apesar de suas limitações, o cariótipo continua sendo uma ferramenta valiosa para o diagnóstico de doenças genéticas e é frequentemente utilizado como método inicial. Para detectar alterações menores, o cariótipo convencional é complementado por técnicas mais sensíveis (BODMER et al., 2015).

**Hibridização in situ por Fluorescência (FISH):** Técnica que utiliza sondas fluorescentes para detectar anormalidades cromossômicas específicas, permitindo a visualização direta de translocações, deleções, duplicações e outras alterações estruturais no material genético. Oferece uma sensibilidade maior do que o cariótipo convencional, especialmente em casos de alterações cromossômicas submicroscópicas (MITELMAN; JOHANSSON, 2008).

**Microarranjos de DNA (CMA):** técnica de alta resolução que permite a análise detalhada de ganhos e perdas de regiões genômicas, sendo especialmente útil na detecção de alterações submicroscópicas que podem não ser visualizadas por métodos convencionais, como o cariótipo. O CMA utiliza uma plataforma de chips contendo milhares de sondas específicas para diferentes regiões do genoma, permitindo a detecção simultânea de múltiplas alterações genéticas. Oferece uma capacidade superior para identificar alterações estruturais, como deleções, duplicações e outras variações genéticas que não causam grandes rearranjos cromossômicos, especialmente em condições com alterações genômicas mais sutis (GELB, 2013).

**Sequenciamento de Nova Geração (NGS):** é uma técnica de sequenciamento de DNA de alto desempenho que possibilita a análise profunda de mutações genéticas, permitindo a detecção de variações genômicas com alta resolução. Ao contrário de métodos convencionais, o NGS realiza o sequenciamento paralelo de milhões de fragmentos de DNA, permitindo a análise de múltiplos genes simultaneamente e a identificação de mutações em regiões específicas do genoma. Sua capacidade de gerar grandes volumes de dados a partir de amostras pequenas torna o NGS uma ferramenta essencial para a identificação de mutações raras e subclínicas, sendo de grande valor no diagnóstico de doenças genéticas complexas. Além disso, essa técnica pode ter implicações significativas na personalização do tratamento e na estratificação de risco dos pacientes, possibilitando tratamentos mais direcionados e eficazes (ZHOU et al., 2021)

**SNP-array (Single Nucleotide Polymorphism array):** é uma técnica de análise genética avançada usada para detectar variações no DNA de um indivíduo, permite a análise de milhões de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) ao longo do genoma, oferecendo

uma visão detalhada das variações genéticas. Permite detectar pequenas alterações estruturais, como deleções e duplicações, e fornece informações sobre desequilíbrios cromossômicos que podem estar associadas a características fenotípicas específicas. Ao utilizar essas plataformas, é possível obter um perfil genético preciso, essencial para diagnósticos mais completos em estudos clínicos e citogenéticos (SOUZA et al., 2018).

Reação em Cadeia da Polimerase (PCR): técnica molecular que permite amplificar uma sequência específica de DNA, utilizando ciclos de aquecimento e resfriamento para separar, ligar e estender as fitas de DNA. Com alta sensibilidade e especificidade (SANTOS et al., 2020).

Sequenciamento do Exoma Completo (WES): sequencia as partes do DNA que codificam proteínas (as regiões exônicas), que representam cerca de 1% do genoma humano. Essas regiões são muito importantes porque contêm informações sobre como as proteínas são feitas (BENTLEY et al., 2008).

Sequenciamento do Genoma Completo (WGS): sequencia o genoma inteiro, incluindo tanto as regiões codificantes (como no WES) quanto as regiões não codificantes do DNA. Isso oferece uma visão mais completa do genoma, permitindo identificar variações em regiões que não fazem proteínas, mas que podem afetar a saúde. O WGS é útil para estudar doenças complexas e descobrir novas variantes genéticas (MARDIS, 2008).

#### 4.3 Principais alterações citogenéticas e técnicas empregadas em algumas doenças hematológicas:

Leucemia Mieloide Crônica (LMC): Neoplasia mieloproliferativa caracterizada pelo aumento descontrolado de células mieloides maduras na medula óssea e no sangue periférico. Seu principal marcador citogenético é o cromossomo Filadélfia, resultante da translocação t(9;22), que leva à fusão dos genes BCR-ABL1. O cariótipo convencional permite a identificação do cromossomo Filadélfia em metáfases, sendo um dos primeiros métodos utilizados no diagnóstico da LMC. No entanto, essa técnica pode apresentar limitações em casos com baixa representatividade clonal. A hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) é uma abordagem mais sensível, permitindo a detecção da fusão BCR-ABL1 em células em interfase, sem a necessidade de cultivo celular. Além disso, o RT-PCR quantitativo é essencial para o monitoramento da carga molecular do BCR-ABL1, sendo amplamente utilizado para avaliar a resposta ao tratamento e detectar recaídas precoces. A combinação do FISH com a PCR em tempo real (qPCR) tem se mostrado eficaz para monitoramento a longo prazo da resposta ao tratamento e detecção de possíveis mutações de resistência, como as mutações no domínio de quinase do gene BCR-ABL1, que podem ocorrer durante o tratamento com inibidores de tirosina quinase (TKIs) (Bonavigo et al., 2025).

Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA): Neoplasia caracterizada pelo acúmulo de linfoblastos na medula óssea e no sangue periférico, sendo a leucemia mais comum em crianças. Essa neoplasia apresenta grande heterogeneidade genética, com diversas anomalias cromossômicas que influenciam no prognóstico e na resposta terapêutica. Entre as principais alterações citogenéticas na LLA, destacam-se a translocação t(12;21), envolvendo os genes ETV6-RUNX1, associada a um prognóstico favorável, e a

translocação t(9;22) (cromossomo Filadélfia), que confere um perfil mais agressivo à doença. O cariótipo é útil para a identificação de alterações estruturais e numéricas, enquanto o FISH possibilita a detecção de rearranjos específicos em células interfásicas. Já o RT-PCR é fundamental para confirmar a presença de fusões gênicas, como BCR-ABL1, auxiliando na definição do tratamento. Recentemente, a técnica de NGS tem sido cada vez mais utilizada na LLA para a identificação de mutações somáticas em genes de interesse, como os genes relacionados à reparação de DNA (p.ex., TP53), que podem impactar no prognóstico e na escolha do regime terapêutico (Silva et al., 2014).

Leucemia Mieloide Aguda (LMA): Câncer hematológico agressivo caracterizado pela proliferação anômala de células mieloides imaturas, levando à falência medular. Uma das anomalias mais importantes na LMA é a translocação t(15;17), que origina a fusão dos genes PML-RARA e caracteriza a Leucemia Promielocítica Aguda (LPA). Essa alteração tem um impacto direto no tratamento, uma vez que a LPA responde de maneira favorável ao ácido all-trans-retinoico (ATRA). Outras anomalias cromossômicas, como inversão do cromossomo 16 [inv(16)] e translocação t(8;21), também são associadas a melhores prognósticos, enquanto deleções e monossomias podem indicar um desfecho desfavorável. O cariótipo convencional continua sendo um dos principais métodos para a detecção dessas alterações, mas técnicas como FISH e PCR são frequentemente utilizadas para identificação de fusões gênicas específicas e monitoramento da resposta terapêutica. O NGS tem se mostrado útil para a detecção de mutações em genes como FLT3, IDH1/2 e NPM1, que são importantes tanto para prognóstico quanto para a escolha de terapias alvo em LMA. Essas mutações são indicativas de um risco aumentado de resistência ao tratamento convencional e, portanto, guiam a escolha de terapias adicionais. (HAASE et al., 2017).

Linfoma de Burkitt: Tipo agressivo de linfoma não-Hodgkin, frequentemente observado em crianças e associado à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV). A principal característica citogenética desse linfoma é a translocação t(8;14), que envolve o gene MYC localizado no cromossomo 8 e o gene IGH (imunoglobulina) localizado no cromossomo 14. A translocação leva à superexpressão do gene MYC, um oncogene que regula o ciclo celular e promove o crescimento celular descontrolado, uma característica fundamental na patogênese do linfoma de Burkitt. O tratamento precoce é essencial devido à sua alta taxa de crescimento e à necessidade de terapias intensivas para controlar a doença. A translocação t(8;14) é um marcador diagnóstico crucial que permite uma identificação precoce e a implementação de terapias agressivas, com bons resultados quando tratada adequadamente, pode ser identificada principalmente através da Hibridização in Situ por Fluorescência (FISH), que permite a detecção da alteração cromossômica em células de interfase. Além disso, o cariótipo convencional e o RT-PCR também são utilizados para a confirmação da translocação e para o monitoramento da carga molecular, particularmente durante o tratamento. Embora a FISH seja o método padrão para detectar a translocação t(8;14), o NGS pode ser útil na detecção de rearranjos mais complexos e na análise de outros genes envolvidos, como o BCL2, que pode ser coexpresso em alguns casos, alterando a resposta ao tratamento. (Martin; Leonard, 2024)

**Linfoma de Células do Manto:** O linfoma de células do manto é um tipo de linfoma não-Hodgkin de origem nas células B, geralmente associado à translocação t(11;14), que resulta na fusão do gene CCND1, localizado no cromossomo 11, com o gene IGH (imunoglobulina), localizado no cromossomo 14. Essa translocação leva à superexpressão da ciclina D1 (CCND1), uma proteína que regula a progressão do ciclo celular, especificamente na transição da fase G1 para a fase S. A superexpressão de CCND1 contribui para a proliferação descontrolada das células tumorais, característica dessa doença. Essa alteração citogenética é um marcador diagnóstico importante e influencia diretamente o tratamento, que pode incluir terapias direcionadas para inibir a atividade da ciclina D1 e controle do ciclo celular nas células do manto. A translocação t(11;14) é comumente identificada pelo cariótipo convencional e pela Hibridização in Situ por Fluorescência (FISH). Além disso, PCR também pode ser empregado para detectar a fusão do gene CCND1 com o IGH, especialmente em casos de monitoramento terapêutico. O NGS também está se tornando uma ferramenta importante no linfoma de células do manto, permitindo a análise de mutações adicionais e identificando possíveis mutações em genes como TP53 ou MYD88, que podem impactar no prognóstico e na escolha de terapias-alvo. (Longo, 2015).

**Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB):** Linfoma não Hodgkin agressivo e heterogêneo, que pode apresentar rearranjos genéticos nos oncogenes BCL2, BCL6 e MYC. Esses rearranjos influenciam diretamente o comportamento da doença e a resposta ao tratamento. A translocação do gene MYC, em particular, está associada a uma forma mais agressiva da doença, podendo levar a um pior prognóstico. Já os rearranjos nos genes BCL2 e BCL6, estão relacionados com diferentes tipos de respostas ao tratamento, influenciando a escolha terapêutica. Para a detecção dessas alterações, são aplicadas diversas técnicas, como o cariótipo convencional, que permite identificar rearranjos cromossômicos estruturais, e a Hibridização in Situ por Fluorescência (FISH), que facilita a visualização das translocações específicas em células de interfase. O Sequenciamento de Nova Geração (NGS) também pode ser utilizado para detectar rearranjos genéticos mais complexos, além de ser importante na estratificação do prognóstico e na personalização do tratamento. O NGS pode ser particularmente útil na análise da coexpressão de MYC, BCL2 e BCL6, um fator prognóstico crucial em LDGCB. Identificar essa coexpressão pode orientar o tratamento com terapias imunológicas ou terapias combinadas, o que tem se mostrado promissor em subgrupos específicos de pacientes (Atlas em Hematologia, 2025).

**Mieloma Múltiplo:** A deleção do cromossomo 13q e a monossomia do cromossomo 13 são fatores prognósticos negativos, refletindo a perda de genes supressores de tumor e a instabilidade genômica. Já as translocações t(4;14), t(11;14) e t(14;16), que envolvem a fusão de genes como MMSET, CCND1 e MAF, têm um impacto significativo na regulação do ciclo celular, favorecendo a expansão clonal das células tumorais. Para a detecção dessas alterações, são utilizadas diversas técnicas, como o cariótipo convencional, que identifica alterações cromossômicas estruturais, e a Hibridização in situ por Fluorescência (FISH), que permite a detecção de translocações específicas e a análise de células em interfase. Além disso, o Sequenciamento de Nova Geração (NGS)

tem se mostrado útil na identificação de rearranjos genéticos mais complexos e na análise de mutações raras, além de ser fundamental na estratificação prognóstica e personalização do tratamento, possibilitando terapias-alvo específicas para as alterações genéticas encontradas (Pavan, 2012).

**Hemoglobinopatias:** As principais hemoglobinopatias, destacam-se a Anemia Falciforme e as Talassemias. A Anemia Falciforme resulta de uma mutação pontual no gene HBB, no qual o ácido glutâmico é substituído por valina na posição 6 da cadeia beta-globina, formando a hemoglobina S (HbS). A consequência dessa alteração é a deformação dos eritrócitos, que adotam uma forma falciforme, dificultando o fluxo sanguíneo e gerando crises dolorosas devido à obstrução dos vasos sanguíneos. Já as Talassemias são caracterizadas por mutações ou deleções nos genes das globinas alfa (HBA1, HBA2) ou beta (HBB), resultando em deficiências na produção dessas globinas e causando anemia microcítica. Dependendo da gravidade da mutação, a doença pode variar desde formas leves, como a talassemia minor, até formas graves, como a talassemia major, que requer tratamento com transfusões sanguíneas regulares. O cariótipo convencional é utilizado para detectar alterações cromossômicas mais amplas, como grandes deleções. A hibridização in situ por fluorescência (FISH) são essenciais para identificar mutações pontuais no gene HBB, como a troca do ácido glutâmico por valina, característica da Anemia Falciforme. O PCR é amplamente utilizado para amplificar sequências específicas do gene HBB e detectar mutações associadas às hemoglobinopatias, sendo especialmente eficaz na identificação da hemoglobina S na Anemia Falciforme. O Sequenciamento de Nova Geração (NGS) permite uma análise detalhada e precisa das mutações raras, oferecendo uma visão abrangente das variações genéticas em casos complexos de hemoglobinopatias, especialmente quando os métodos convencionais não conseguem identificar as alterações genéticas com precisão (SONATI; COSTA, 2008).

**A Síndrome Mielodisplásica (SMD):** Cerca de 50% dos pacientes apresentam anomalias cromossômicas detectáveis. O Cariótipo convencional é a abordagem inicial, permitindo a identificação de grandes alterações estruturais e numéricas, como a deleção do 5q, monossomia do 7, trissomia do 8 e perda do cromossomo Y. Para investigações mais detalhadas, a hibridização in situ por fluorescência (FISH) possibilita a detecção de rearranjos cromossômicos específicos, mesmo em células não em divisão. Além disso, o microarray (CMA) e SNP-array identificam variações genômicas sutis, como microdeleções e duplicações não visíveis pelo cariótipo. O sequenciamento de nova geração (NGS) é essencial para detectar mutações gênicas relevantes, como em TP53, ASXL1, RUNX1 e SF3B1, que influenciam o prognóstico e podem guiar a escolha terapêutica. Por fim, a PCR é empregada para a análise de mutações pontuais em genes específicos, complementando o perfil genético das SMD. O tratamento pode envolver agentes hipometilantes, imunomoduladores, ou, em casos mais graves, transplante de células-tronco hematopoiéticas, com a escolha terapêutica sendo orientada pela presença e tipo das anomalias genéticas (SILVA; NASCIMENTO, 2020).

##### 5. Impacto das Alterações Citogenéticas no Prognóstico e Tratamento:

A identificação de anomalias citogenéticas impacta diretamente a escolha terapêutica e a estratificação prognóstica dos pacientes. Na Leucemia Mieloide Crônica (LMC), por exemplo, a presença do cromossomo Filadélfia (BCR-ABL1) permite o uso de inibidores de tirosina quinase, como imatinibe, nilotinibe e dasatinibe, que revolucionaram o tratamento da doença. De forma semelhante, na Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) e na Leucemia Mieloide Aguda (LMA), a detecção de translocações específicas direciona o uso de terapias-alvo, como o ácido all-trans-retinoico (ATRA) na Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) com t(15;17)(PML-RARA). No mieloma múltiplo, a estratificação com base nas alterações citogenéticas auxilia na escolha do tratamento, incluindo quimioterapia convencional, inibidores do proteassoma e anticorpos monoclonais e certas alterações, como a deleção do 17p e a amplificação do 1q, estão associadas a um pior prognóstico (SILVA; NASCIMENTO, 2020).

Além de orientar a escolha terapêutica, as alterações citogenéticas desempenham um papel essencial na estratificação de risco e na previsão do curso clínico das doenças hematológicas. Em leucemias e síndromes mielodisplásicas (SMD), anomalias cromossômicas específicas ajudam a classificar os pacientes em grupos de baixo, intermediário ou alto risco, impactando diretamente a intensidade do tratamento. Na LMA, por exemplo, translocações como t(15;17), t(8;21) e inv(16) estão relacionadas a um prognóstico favorável, enquanto mutações em TP53 e a monossomia do cromossomo 7 indicam um curso mais agressivo da doença (SILVA; NASCIMENTO, 2020).

A monitorização da doença residual mínima (DRM) por técnicas como FISH e PCR permite avaliar a resposta ao tratamento e detectar recidivas precocemente, sendo essencial em doenças como LLA e LMC. A persistência de alterações citogenéticas pode indicar resistência ao tratamento, exigindo ajustes terapêuticos (SILVA; NASCIMENTO, 2020).

O avanço das tecnologias genômicas também tem impulsionado o desenvolvimento de terapias-alvo, permitindo abordagens mais personalizadas e eficazes. A descoberta de fusões gênicas, como BCR-ABL1, PML-RARA e FLT3-ITD, possibilitou o desenvolvimento de fármacos específicos, melhorando significativamente as taxas de remissão e sobrevida dos pacientes (SILVA; NASCIMENTO, 2020).

## 6. Conclusão

### 6.1 Perspectivas Futuras da Citogenética nas Doenças Hematológicas:

A citogenética tem sido fundamental na evolução do diagnóstico, prognóstico e tratamento das doenças hematológicas, contribuindo significativamente para a medicina personalizada. A identificação de anomalias cromossômicas, como translocações e deleções, possibilitou a implementação de terapias direcionadas, que têm mostrado resultados promissores e as técnicas de citogenética têm aprimorado a compreensão dos mecanismos moleculares dessas doenças, permitindo uma abordagem terapêutica mais precisa e individualizada (Gómez-Casal & Díaz-Mediavilla, 2022; Silva & Nascimento, 2020).

No mieloma múltiplo e nas hemoglobinopatias, a citogenética tem sido essencial para a estratificação prognóstica e o monitoramento da resposta ao tratamento. A identificação

de biomarcadores genéticos e o avanço das terapias-alvo continuam a expandir as possibilidades terapêuticas, permitindo intervenções mais eficazes e menos agressivas (Gómez-Casal & Díaz-Mediavilla, 2022; Silva & Nascimento, 2020).

O futuro da citogenética nas doenças hematológicas está diretamente ligado ao progresso das tecnologias de sequenciamento e edição genética, com destaque para a terapia gênica, que poderá revolucionar ainda mais a prática clínica. A tendência é a integração dessas inovações ao diagnóstico e tratamento, otimizando a personalização terapêutica e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Dessa forma, a citogenética permanecerá como um pilar essencial na medicina hematológica, impulsionando novos avanços e abrindo caminhos para estratégias terapêuticas mais eficazes (Gómez-Casal & Díaz-Mediavilla, 2022; Silva & Nascimento, 2020).

## 7. Referências:

BENTLEY, D. R. et al. Accurate whole human genome sequencing using reversible terminator chemistry. *Nature*, v. 456, p. 53-59, 2008.

BARBOSA, L. R.; SANTOS, F. R. O impacto das técnicas moleculares no diagnóstico de doenças hematológicas. *Revista Brasileira de Genética Médica*, v. 35, n. 1, p. 45-58, 2018.

BONAVIGO, Andrei Gustavo; CARDOSO, Michele de Moraes; SANTANA, Mychelle Carneiro; SARTURI, Paulo Roberto. Comparação entre o diagnóstico citogenético e por biologia molecular das leucemias mieloides crônicas (LMC): uma revisão bibliográfica. 2025.

FLEURY, A. A. et al. Citogenética clássica e molecular: Diagnóstico de doenças hematológicas. São Paulo: Fleury Medicina e Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.fleury.com.br/medico/manuais-diagnosticos/hematologia-manual/citogenetica-classica-molecular>. Acesso em: 23 fev. 2025.

GELB, B. D. Microarranjos de DNA na análise de variações genômicas: Detecção de alterações submicroscópicas. *Journal of Genetic Disorders*, v. 52, n. 3, p. 125-130, 2013.

HAASE, M. et al. Título do artigo. *Nome do Periódico*, v. xx, n. x, p. xx-xx, 2017.

JORDE, L. B.; CAREY, J. C.; BAMSHAD, M. J. *Genética médica*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. 950 p.

LEUCEMIA: fatores prognósticos e genética. *Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)*, v. 84, n. 4 supl., p. S113-S118, ago. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572008000500008>. Acesso em: 22 fev. 2025.

MARTIN, Peter; LEONARD, John P. *Visão geral dos linfomas*. Weill Cornell Medicine. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/types/lymphoma>. Acesso em: 22 fev. 2025.

MARTINS, A. B.; SILVA, P. R.; COSTA, L. L. *Análise cromossômica: Cariótipo convencional e suas limitações*. São Paulo: Editora Genética, 2017.

MITELMAN, F.; JOHANSSON, B. Cromossomos e suas alterações estruturais: FISH no diagnóstico de doenças hematológicas. *Cytogenetics and Cell Genetics*, v. 123, p. 42-47, 2008.

OMS (Organização Mundial da Saúde). *Leucemia mieloide crônica: Diagnóstico e tratamento*. 5. ed. São Paulo: Manual MSD, 2021. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/hematologia-e-oncologia/leucemia/leucemia-mieloide-cr%C3%B4nica-lmc>. Acesso em: 23 fev. 2025.

PAPAEMMANUIL, E.; GERSTUNG, M.; et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, v. 374, n. 23, p. 2209-2221, 2016.

PAVAN, Edson. Estudo citogenético e molecular em mieloma múltiplo. 2012. Artigo de conclusão de curso (Pós-graduação Lato Sensu em Biologia Molecular Aplicada ao Diagnóstico Laboratorial) – Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, 2012. Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos de Matos.

SILVA, João; NASCIMENTO, Maria. Avanços da citogenética no tratamento das doenças hematológicas. *Revista Brasileira de Hematologia*, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 123-134, 2020. DOI: <10.1007/s00430-021-00751-7>.

SILVA, Maria João da; PEREIRA, Paulo Roberto Silva; CUNHA, Fabiana Maria Soares da; et al. Leucemia Linfoblástica Aguda Filadélfia positiva: *Phyladelphia positive acute lymphoblastic leukemia*. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 36, n. 4, p. 291-297, 2014. DOI: <10.5581/1516-8484.20140055>.

SOUZA, A. S. et al. Estudo clínico, citogenético e molecular de pacientes com cromossomos em anel de autossomos. 2018. Tese (Doutorado em Ciências) — Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2018. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/47011>. Acesso em: 23 fev. 2025.

ZHOU, Y. et al. Aplicações do Sequenciamento de Nova Geração (NGS) na detecção de mutações genéticas e personalização do tratamento. *Journal of Precision Medicine*, v. 10, p. 134-141, 2021.