

CD56brightCD16- ($p = 0.0051$) and CD56dimCD16+ ($p = 0.072$) than other risk categories or controls ($p = 0.0053$). Favorable risk group showed lower percentages of CD27-CD11b- and higher percentages of CD27-CD11b+ NK cells ($p = 0.0401$ and $p = 0.0545$). Normal BM displayed lower frequency of CD27-CD11b- and higher expression of CD27+CD11b- ($P = 0.2591$) and CD27+CD11b+ NK cells ($p = 0.0106$) than AML samples. In normal or abnormal karyotype groups the frequency of total CD56/CD16 NK subtypes was not significant, but increased total NK numbers were found in normal karyotype patients ($p = 0.1994$). Of note, CD27CD11b- NK cells were mostly found in abnormal karyotype samples ($p = 0.0984$), and a higher frequency of CD27-CD11b+ NK cells was noted in normal karyotype samples ($p = 0.0285$). Patients with *FLT3-ITD* or *NPM1* mutations showed lower numbers of CD56dimCD16+ ($p = 0.0388$ and $p = 0.0364$). In addition, total NK ($p = 0.0159$) and both CD56brightCD16- ($p = 0.0386$) or CD56dimCD16+ ($p = 0.0337$) frequency was higher in *CBFB-MYH11* leukemia. Lastly, an intermediate correlation between LSC quantification and CD27+CD11b- NK cells was found ($R = 0.429$, $p < 0.01$). **Conclusion:** Phenotypic changes in NK cells may be related to risk stratification in AML. The higher frequency of NK cells and its cytotoxic subtypes in favorable-risk patients suggests that activated NK cells may contribute to better outcomes. Patients without karyotype abnormalities or *FLT3-ITD* mutation also showed higher expression of cytotoxic cells, what could be confirmed in *CBFB-MYH11* leukemia, which presented higher counts of NK cells and its subtypes. In contrast, abnormal karyotype and more adverse-risk patients showed higher numbers of immature non-effective NK cells. The correlation between LSC quantification and increased immature secretory NK cells leads us to believe that numerical and/or functional NK impairment may contribute to AML maintenance. Conclusions regarding NK profile, treatment response, and long-term outcomes need to be determined to further justify immunotherapy mediated by NK cells.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.243>

242

AVALIAÇÃO DOS CUSTOS HOSPITALARES DE INTERNAÇÕES POR LEUCEMIA NO PIAUÍ

M.E.S.O. Araújo^a, R.D.N. Benvindo^a, I.D. Rêgo^a, G.L.D. Miranda^a, I.P. Silva^b, M.F.M. Soares^a, P.G.L. Gonçalves^a, A.C.C.F.S. Melo^a, M.V.C. Azevedo^a, A.D.S. Oliveira^a

^a Centro Universitário Uninovafapi, Teresina, PI, Brasil

^b Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, PI, Brasil

Objetivo: Avaliar os custos hospitalares de internações por leucemia no Piauí. **Material e métodos:** Pesquisa epidemiológica, exploratória, descritiva, de caráter quantitativo e longitudinal. Os dados foram coletados no Sistema de Informações Hospitalares - DATASUS. Foram incluídos todos os casos de internação hospitalar por leucemia no Piauí, no período de 2013 a julho de 2020. **Resultados:** Os dados apontam que o Sistema Único de Saúde - SUS no Piauí tem

gastos relevantes quanto ao tratamento de pacientes leucêmicos, majoritariamente realizado através da quimioterapia, e grande parte se concentra no período de até trinta dias de tratamento, seguido dos pacientes que necessitam de mais de sessenta dias, com faixa etária entre 55 a 59 anos. Predominou o sexo masculino, com faixa etária entre 0 e 19 anos. O número de casos e internações tem sido crescente do ano de 2015 aos dias atuais, alimentando a perspectiva de elevação dos custos hospitalares no Piauí. **Discussão:** A leucemia é uma doença que para ser tratada é necessário respeitar a individualidade de cada paciente. Desse modo, o número de internações não necessariamente acompanha de forma proporcional o valor dos gastos hospitalares. O valor médio por internação tem crescido, assim como os de serviços hospitalares - no período de 2015 à 2019, e boa parte deve-se às pesquisas e descobertas no campo, como medicações, equipamentos, terapias que promovem mais chances de cura; diante disso, seu custo se torna mais elevado para financiamento pelo sistema público. **Conclusão:** O estudo conclui que os gastos referentes a tratamento de pacientes com leucemia tem tido discreto aumento ao longo dos anos pesquisados, justificado pelo crescente número de internações e pelas novas descobertas que aumentam a chance de cura.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.244>

243

BLINATUMUMABE EM LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA DO ADULTO RECIDIVADA/REFRATÁRIA COM ALTA CARGA TUMORAL: RELATO DE CASO

G.S.C. Junior^a, M.R. Tarla^a, A.C.G.C. Ribeiro^a, I.C. Agostini^b, J. Mazaroski^a, M.C. Crippa^a, M.V. Pacheco^a, M.P.M. Cruz^a, V.O. Codarin^c

^a Centro Universitário Barão de Mauá (CBM), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Faculdade Ceres, São José do Rio Preto, SP, Brasil

^c Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Embora apresente elevadas taxas de incidência e de sobrevida global na infância, a Leucemia Linfóide Aguda - LLA inverte esta tendência nos adultos, apresentando baixas taxas de incidência e de sobrevida global. Isto ocorre, dentre outros motivos, por diferenças no perfil citogenético, tendo as crianças mais fatores de bom prognóstico e os adultos mais fatores de mau prognóstico. Na tentativa de reverter esta desvantagem terapêutica, tratamentos inspirados nos protocolos pediátricos, em especial no BFM, têm sido utilizados, resultando em um incremento na taxa de sobrevida global. Apesar deste ganho, a LLA em adultos permanece com resultados terapêuticos ainda aquém do esperado. Para buscar novos incrementos na taxa de reposta e sobrevida, novas drogas estão sendo utilizadas, dentre elas os anticorpos monoclonais. Este relato se refere a uma paciente de gênero feminino, 35 anos, que foi diagnosticada com Leucemia Linfóide Aguda Pró-B, com 90% de blastos, em outubro de 2016. As pesquisas para a mutação BCR/ABL e infiltração de sistema nervoso central - SNC foram negativas. A paciente foi



submetida a tratamento conforme Protocolo CCG-BFM, apresentando ao final da Indução, Remissão Completa - RC e Doença Residual Mínima - DRM positiva, com 1% blastos. Como não apresentava doadores familiares compatíveis, foi cadastrada no REDOME e teve seu tratamento continuado. No decorrer do tratamento a pesquisa de DRM por Imunofenotipagem foi repetida regularmente, apresentando-se sempre positiva, variando a contagem de blastos de 0,84% a 0,17%. Não foi encontrado doador compatível e o tratamento foi encerrado em dezembro/2018. Dez meses após o término do tratamento, a paciente apresentou Recidiva Medular, 47% de blastos, mantendo ausente a infiltração de SNC. Foi submetida a tratamento de resgate, conforme protocolo IDA-FLAG. Após reavaliação foi constatada a Refratariedade, 35% de blastos. Diante deste resultado, foi optado pela mudança para o protocolo HyperCVAD. Após a realização do Bloco A, a paciente foi reavaliada e apresentava Progressão da Doença, 81% de blastos. Diante deste quadro, se instalou um dilema terapêutico, buscar a redução da carga tumoral com o Bloco B e em seguida Consolidar com o Blinatumumabe, um anticorpo monoclonal bi-específico, anti-CD3 e anti-CD19, ou devido às baixas respostas aos tratamentos quimioterápicos tradicionais, usar imediatamente o Blinatumumabe, consciente que os resultados tendem a ser piores em pacientes com elevadas cargas tumorais? Foi optado pelo uso do Blinatumumabe, precedido de um curso de Citorredução com dexametasona 40 mg/dia/EV por 4 dias. Não foram observadas síndrome de lise tumoral ou efeitos infusionais. Quanto à toxicidade hematológica, houve somente neutropenia severa transitória. Todo o tratamento foi realizado com a paciente internada. Quinze dias após o término do tratamento, a Imunofenotipagem foi repetida e a paciente apresentava 0,003% de blastos, apresentando pela primeira vez desde o início do tratamento, DRM Negativa. Embora seja o relato de apenas um caso, os dados aqui apresentados sugerem que o uso de Blinatumumabe em pacientes adultos portadores de LLA Refratários/Recidivados com elevada carga tumoral constitui uma alternativa terapêutica viável.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.245>

244

CARACTERIZAÇÃO CELULAR E MOLECULAR DA ATIVIDADE ANTILEUCÊMICA DE UM NOVO CICLOPENTA[B]INDOL SINTÉTICO EM MODELOS DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA SENSÍVEIS E RESISTENTES AO ATRA

H.P. Vicari^a, F. Coelho^b, K. Lima^a, R.C. Gomes^b, J.C.L. Silva^a, D.C. Gomes^b, M.T.R. Junior^b, A.S.B. Oliveira^b, L.V. Costa-Lotuf^a, J.A. Machado-Neto^a

^a Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Objetivo: A leucemia promielocítica aguda (LPA) está associada à translocação t(15;17), que resulta na formação do oncogene híbrido PML-RAR α , alvo de quimioterapia baseada em ácido *all-trans* retinóico (ATRA). A quimiorresistência é observada em 20 a 30% dos pacientes tratados e representa um desafio clínico, aumentando a importância do desenvolvimento de opções terapêuticas complementares. Os ciclopenta[b]indóis são compostos presentes em vários compostos naturais e sintéticos biologicamente ativos, sendo diretamente responsáveis por seus efeitos biológicos. Neste sentido, o presente estudo tem por objetivo investigar os efeitos de novos ciclopenta[b]indóis sintéticos sob o fenótipo leucêmico, utilizando modelos celulares de LPA sensíveis (NB4) e resistentes (NB4-R2) ao ATRA. **Materiais e métodos:** Células NB4 e NB4-R2 foram expostas a três derivados sintéticos da classe dos ciclopenta[b]indóis a diferentes concentrações e tempos. A viabilidade celular foi avaliada por ensaio de MTT (*methylthiazolotetrazolium*), clonogenicidade por ensaio de formação de colônias, apoptose por coloração com anexina-V/7AAD e citometria de fluxo, e a análise de ciclo celular por coloração com iodoeto de propídio e citometria de fluxo. A morfologia celular foi avaliada por coloração H&E e microscopia óptica e os níveis intracelulares de polimerização de microtúbulos foram avaliados através do ensaio de polimerização da tubulina *in vivo*. Marcadores moleculares de proliferação (STMN1), apoptose (PARP1) e dano ao DNA (p-H2AX) foram investigados por Western Blot. As análises estatísticas foram realizadas pelo teste ANOVA e pós-teste de Bonferroni. **Resultados:** Dentre os três ciclopenta[b]indóis sintéticos testados, o composto 2 apresentou maior potencial citotóxico e foi melhor caracterizado. Em células NB4 e NB4-R2, o composto 2 exibiu atividade citotóxica dependente do tempo em concentrações na faixa de μM , diminuiu significativamente a clonogenicidade após 24 horas de exposição, induziu apoptose e causou aumento significativo de células em subG1 e interrupção do ciclo celular nas fases S/G2/M após 48 horas de tratamento ($p < 0,05$). A análise morfológica indicou mitoses aberrantes, o que corrobora os achados do ciclo celular. No cenário molecular, o composto 2 reduziu a expressão e a atividade de STMN1 e induziu a fosforilação de H2AX e a clivagem de PARP1, indicando redução da proliferação celular, dano ao DNA e apoptose. Além disso, no ensaio de polimerização de tubulina *in vivo*, as células NB4 e NB4-R2 mostraram uma grande redução nos níveis de tubulina polimerizada após a exposição ao composto 2, o que indica a tubulina como alvo, apoiando resultados anteriores do grupo que indicaram que esse composto se liga e inibe a dinâmica dos microtúbulos. **Discussão e conclusão:** Nossos resultados indicam que o composto 2 perturba a dinâmica dos microtúbulos, o que reduz a viabilidade celular pela interrupção do ciclo celular e por danos ao DNA que, por fim, causa apoptose. Desta forma, um derivado inédito da classe dos ciclopenta[b]indóis sintéticos apresentou atividade antileucêmica atuando na dinâmica dos microtúbulos, identificando-se como um potencial novo agente antineoplásico para o tratamento de LPA resistente ao ATRA. **Apoio:** FAPESP, CAPES e CNPq.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.246>

