

PREDIÇÃO DO DESENVOLVIMENTO DE INIBIDORES EM CRIANÇAS COM HEMOFILIA A GRAVE: ANÁLISE POR INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL DO ESTUDO HEMFIL

LL Jardim ^{a,b}, TA Schieber ^c, MP Santana ^d, MH Cerqueira ^e, CS Lorenzato ^f, VKB Franco ^g, LW Zuccherato ^h, DG Chaves ^d, SM Rezende ^h

^a Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Centre, Leiden, Holanda

^c Faculdade de Ciências Econômicas (FACE), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^d Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brasil

^e Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^f Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (HEMEPAR), Curitiba, PR, Brasil

^g Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil

^h Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução/Objetivos: Ainda não é possível identificar quais pacientes com hemofilia A (HA) desenvolverão inibidor. O objetivo desse estudo foi construir um modelo de predição de desenvolvimento inibidores usando uma rede de variáveis através da inteligência artificial (IA). **Métodos:** Crianças com HA (CHA) moderada/grave (FVIII<2%) foram incluídas ao diagnóstico (T0), com até 5 dias de exposição (DE) ao fator VIII (FVIII) e foram acompanhadas até 75DE ou até o desenvolvimento de inibidor. Em T0 foram avaliadas 42 variáveis: fenotipagem de monócitos, neutrófilos, células T e B, anticorpos específicos anti-FVIII (IgM, IgG1, IgG3, IgG4), quimiocinas (CCL2, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10), citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN-gama, TNF, IL-17) e caracterização fenotípica de micropartículas derivadas de células endoteliais (CD51/61-PE), eritrócitos (CD235a-PECy5), plaquetas (CD41a-PERCP-Cy5.5), leucócitos (CD45-APC), neutrófilos (CD66-PE), monócitos (CD14-PERCP) e linfócitos T (CD3-PE). Também foram avaliadas variáveis clínicas e o genótipo do FVIII, que foi classificado como de alto risco para o desenvolvimento de inibidores (inversões, deleções, mutações sem sentido) ou baixo risco (demais mutações). Um modelo preditivo foi usado para comparar a relação entre as variáveis e potenciais diferenças topológicas dos perfis das crianças que desenvolveram ou não inibidores em T0, considerando a robustez. Para validação, foi utilizada a técnica de validação cruzada “leave-one-out”. A acurácia, precisão, “recall” e “F1-score” foram utilizados como métricas de avaliação do modelo de “Machine Learning”. **Resultados:** Um total de 95 CHA foram incluídas, mediana de idade 10 meses (IQR, 6-15), todas tratadas com FVIII recombinante (Advate®, Takeda). Um total de 31 (33%) desenvolveram inibidor, sendo 22 (71%) de alto título (>5UB). O algoritmo identificou associação entre as variáveis e o desfecho, das quais

linfócitos TCD4, linfócitos B ativos, monócitos, micropartícula derivada de monócito e IL17 foram as mais relevantes. Os valores preditivos positivo e negativo do modelo foram, respectivamente, de 74,2% e 98,4%. O recall foi de 95,8% e o F1-score foi de 83,7%. O modelo foi capaz de identificar corretamente o desfecho de todas as crianças com robustez acima de 23,5%. Ao restringir a análise aos pacientes com mutações de alto risco, a acurácia para identificar, em T0, as CHA que desenvolveram inibidor, aumentou de 74% para 82,1%. Os resultados derivados da validação cruzada leave-one-out demonstraram a capacidade da rede de prever com precisão o desenvolvimento do inibidor. **Discussão:** Este modelo de IA avaliou diferentes variáveis, agrupando as CHA de acordo com o perfil de redes em comum e demonstrou que indivíduos que desenvolvem inibidores exibem padrões de classificação distintos em comparação com aqueles que não os desenvolvem. Este modelo foi capaz de identificar diferenças topológicas nas redes conforme os perfis clínicos, genéticos e imunológicos de CHA em T0. A acurácia do modelo para identificar crianças que desenvolveram inibidor aumentou após considerar as mutações de alto risco. **Conclusão:** Nosso algoritmo identificou, ao diagnóstico da HA, uma diferença entre a rede de variáveis em CHA moderada/grave que desenvolveram e que não desenvolveram inibidor, com uma acurácia média de 90,5%.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.873>

DISTÚRBIOS DE COAGULAÇÃO DO FATOR VII, VIII: MANEJO SOB A ÓTICA DAS COBERTURAS ESPECIAIS

RN Bernardo ^a, VG Silva ^b, VMM Silva ^{c,d}, FMB Lavra ^b, AS Araújo ^c, DWS Araújo ^b, EG Silva ^b, JA Silva ^e

^a OrphanDC, São Paulo, SP, Brasil

^b Faculdade de Ciências Humanas de Olinda (FACHO), Olinda, PE, Brasil

^c Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

^d Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^e Multihemo, Recife, PE, Brasil

Introdução: Profissionais de enfermagem que tem na sua rotina assistencial curativos, precisa ser capacitados para cuidar com destreza e segurança, precisando de conhecimentos sobre as diversas tecnologias disponíveis no mercado. O programa de tratamento das coagulopatias no Brasil é centrado no SUS, sob gerência da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde. **Objetivo:** Relatar o manejo sob a ótica das coberturas especiais, nos distúrbios de coagulação do Fator VII, VIII. **Material e métodos:** Relatos de caso, em hospital referência em Recife -PE, de junho a julho de 2023, com dois pacientes, apresentando lesões por trauma e infecções. As evoluções cicatriciais, foram por análise nos prontuários e imagens fotográficas. O estudo obedeceu aos aspectos éticos e legais da Resolução N°466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. Parecer n°6.194.531, Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

(CAAE): 71528323.5.0000.519. **Resultados:** Caso 1: Lesão em membro inferior esquerdo, no dia 04/06/2023. Avaliação, bolhas extensas, arroxeadas, exsudato serossanguinolento, volume moderado, sem odor. Na face externa, próximo a região maleolar, necrose de coagulação. Caso 2: admitida em 09/07/2023, acidente doméstico em membro superior direito com espinha de peixe, lesão, sangrante, associada a lesões bolhosas, equimoses extensa, e edema importante. Avaliada pelo ortopedista e vascular que descartou síndrome compartimental. Suspeita de infecção secundária. Após avaliação das fotografias, foi orientado por telefone iniciar o PHMB, porém a conduta foi descontinuada. **Discussão:** Logo a clínica do paciente interfere diretamente na lesão, na conduta e no processo de cicatrização. A cobertura polyhexametileno biguanida (PHMB), antimicrobiana, bactérias Gram positivas e negativas, ajuda na redução de carga microbiana, estimula o processo da cicatrização, atenua a dor, absorve exsudatos, reduz o odor. Urgoclean-Ag é um correlato desbridante, fibras absorventes, antimicrobiano com matriz cicatrizante TLC-Ag: Lipídio-Colóide, composta por substâncias lipofílicas e íons de prata (Ag+) revestido por uma matriz de cicatrização micro aderente, entra em contato com o exsudato gelifica e libera esses sais. Favorece o desbridamento eletrostático, absorção do exsudato, controle microbiano e biofilme. Aplicabilidade ferramenta e Acrômio TIME, utilizada para abordar e otimizar a cicatrização do leito de lesões. Para o método de desbridamento, constituiu avaliação do tipo de tecido, materiais biológicos e coleção de exsudato presentes. Imprescindível abordagem com as técnicas de Square e Cover. **Conclusão:** Desbridamento procedimento para limpeza e preparo do leito da lesão, desloca e remove tecidos inviáveis, diminui a colonização por microorganismos, favorecer a cicatrização e conservar o leito saudável até a reepitelização. O tratamento de lesão é realizado com foco na lesão crônica, não na patologia, pois não há tratamento específico. Escolha da cobertura para a lesão deve atender considerações, como custo/benefício, praticidade em sua troca, minimizar risco de infecção, realizar o desbridamento, se necessário. O uso das coberturas, cientificamente empregado, corrobora sua eficácia, na reparação tecidual, sinais de infecção local com ação antimicrobiana de amplo espectro e ação de limpeza consecutiva dos esfacelos e ação biofilme.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.874>

ANÁLISE LONGITUDINAL DE MARCADORES IMUNOLÓGICOS E ASSOCIAÇÃO COM INIBIDORES ANTI-FATOR VIII EM CRIANÇAS COM HEMOFILIA A GRAVE E MODERADAMENTE GRAVE

MAP Santana^a, DG Chaves^a, RP Souza^b, LW Zuccherato^b, LL Jardim^c, BAS Santos^b, SM Rezende^b

^a Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução/Objetivos: A hemofilia A (HA) é uma doença hemorrágica hereditária caracterizada pela deficiência do fator VIII (FVIII). A reposição de FVIII é a base do tratamento da HA e sua principal complicação é o desenvolvimento de aloanticorpos neutralizantes (inibidor). A indução de tolerância imunológica (IT) é o tratamento disponível para erradicar os inibidores. Os mecanismos imunológicos que levam ao desenvolvimento de inibidores não são totalmente compreendidos. O presente estudo teve como objetivo avaliar longitudinalmente um painel de biomarcadores imunológicos em uma coorte de crianças com HA. **Material e métodos:** Crianças com HA (CHA) grave e moderadamente grave (FVIII:C <2%) foram incluídas ao diagnóstico em 5 centros tratadores de hemofilia de forma consecutiva. As CHA foram acompanhadas até 75 dias de exposição (DE) ao FVIII ou até desenvolver inibidor. Os seguintes marcadores imunológicos foram testados: imunoglobulina (Ig) total, IgG1, IgG4, interleucina (IL)-2, IL-6, IL-10, IL-4, IL-17, Interferon Gama (INF-g), Fator de Necrose Tumoral (TNF), CXCL9, CCL2, CXCL10, CCL5 e CXL8 ao diagnóstico da HA (T0), aos 75DE ou ao desenvolver inibidor (T1) e ao final da IT nos pacientes que receberam este tratamento (T2). O desfecho da IT foi avaliado conforme falha, sucesso total ou parcial. A diferença das medianas ao longo do tempo foram avaliadas pelo teste de Wilcoxon pareado e as medianas dos grupos para o mesmo momento de coleta foram comparadas pelo Wilcoxon para duas amostras independentes. A taxa de descobertas falsas foi utilizada para correção por múltiplos testes. O nível de significância foi definido em 5%. **Resultados:** Foram analisadas 108 CHA das quais 32 (29,7%) apresentaram inibidor de alta resposta, sendo então submetidas à IT. Em T1, observou-se concentrações significativamente maiores de IL-2 ($p=0,016$), IL-10 ($p=0,035$), INF-g ($p=0,035$), TNF ($p=0,016$) e CCL5 ($p=0,037$) nas CHA que tiveram falha à IT versus aquelas com sucesso parcial e estas, por sua vez, níveis maiores do que as CHA com resposta completa. Em T1, as CHA que desenvolveram inibidor apresentaram níveis significativamente menores de IL-6 ($p=0,040$) e significativamente maiores de IgG total (0,001) e IgG4 (0,020) anti-FVIII vs aquelas sem inibidor. **Discussão:** Nesse estudo, os marcadores IL-2, IL-10, TNF, INF-g e CCL5 testados em T1 discriminaram os grupos de sucesso e falha à IT. Assim, esses marcadores são potenciais preditores de resposta à IT. Porém, tendo em vista a natureza exploratória do nosso estudo, investigações futuras devem ser realizadas para confirmar esses resultados. A maior concentração de IgG total e IgG4 em T1 nos pacientes com inibidor corrobora dados da literatura. De acordo com nosso conhecimento, essa é a maior coorte de CHA acompanhadas longitudinalmente com coleta de amostra em diferentes tempos e, principalmente, em T0 (antes da infusão de FVIII). **Conclusão:** Nossos resultados apontam novos possíveis biomarcadores preditores de resposta à IT em pacientes com HA e inibidor.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.875>