

Isso também foi demonstrado em outros estudos. A associação entre choque séptico e morte encontrada em nosso estudo também foi evidenciada por Chen et al. (2012), que relataram que pacientes em choque séptico tinham pior prognóstico e maior risco de *Candida*. Em relação à suscetibilidade antifúngica, nossos resultados foram compatíveis com vários estudos mostrando isolados de *C. albicans* e *C. tropicalis* suscetíveis à anfotericina B, fluconazol e às equinocandinas. **Conclusões:** A ocorrência de ICS por *Candida* e morte por este patógeno oportunista aumenta em pacientes com neoplasias hematológicas hospitalizadas em UTI e em estado de choque séptico. Com base no exposto, conclui-se que os dados do estudo são relevantes para o manejo clínico dos pacientes com *Candidaemia* e mostram a necessidade de urgência e precisão no diagnóstico, com identificação no nível das espécies para obtenção do sucesso terapêutico. Estudos com maior amostragem são necessários para elucidar ainda mais a incidência e a epidemiologia de *Candida*.

424 CARACTERIZAÇÃO DO NICHOS ENDOSTEAL DA MEDULA ÓSSEA NAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS ASSOCIADAS À MUTAÇÃO DA JAK2

Sanches TP^a, Marani LO^a, Bianco TM^{a,b}, Silva CA^b, Cacemiro MC^c, Figueiredo-Pontes LL^{a,b}

^a Divisão de Hematologia, Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Centro de Terapia Celular e Hemoterapia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: A mutação Jak2V617F é a principal alteração molecular das Células-Tronco Hematopoéticas (CTH) iniciadoras das Neoplasias Mieloproliferativas BCR/ABL-1 negativas (NMP). Além das alterações intrínsecas, acredita-se que a modificação do microambiente possa contribuir para a patogênese e manutenção da doença. O microambiente da medula óssea (MO) é composto por diferentes tipos de células, incluindo células endoteliais (CE), célula mesenquimal estromal multipotente (CMEM) e osteoblastos (OB) que compõem o estroma ou nicho e interagem com as CTH regulando suas funções. Recentemente, demonstrou-se, por meio de ensaios in vivo em modelos de NMP BCR/ABL-1 positiva, que a alteração do nicho está associada com a expansão de clones neoplásicos e sustentação da doença (Scheper et al., Cell Stem Cell, 2015). No entanto, o papel do estroma nas NMP-BCR/ABL-1 negativas ainda não está claro. Considerando as evidências da importância do microambiente no controle das CTH, acreditamos que a modificação do nicho possa influenciar na patogênese das NMP. **Objetivos:** Caracterizar e quantificar as células do nicho endosteal (CE, OB e CMEM) por meio de citometria de fluxo. Utilizamos um modelo murino condicional knockin de expressão heterozigótica da mutação Jak2V617F (Jak2VF) que induz uma NMP muito semelhante à Policitemia Vera humana (Mullaly et al., Cell, 2010). **Metodologia:** O fêmur e a tíbia de 5 animais Jak2WT e 5 animais Jak2VF foram utilizados na obtenção da medula óssea. Células do nicho perivascular foram obtidas pelo método de flushing e do nicho endosteal por digestão pela colagenase (3 mg/mL) por 1 hora. As células marcadas com os anticorpos: TER119, CD71, CD45.2, CD31, Sca-1 e CD51 foram adquiridas em citômetro de fluxo FACSCanto™II e a análise realizada no software Flowjo versão X. Os dados foram expressos como medianas e as análises estatísticas (software GraphPad Prism 8.0), utilizando o teste de Mann-Whitney com significância estatística determinada quando o valor de $p \leq 0,05$. **Resultados:** Observamos que quando comparados ao grupo controle, o grupo Jak2VF apresenta uma tendência à diminuição do número de células do nicho perivascular (Jak2WT: $1,7 \times 10^7$ vs Jak2VF: $1,7 \times 10^7$, $p = 0,055$). Na análise de distribuição de células do nicho perivascular, observamos no grupo Jak2VF uma tendência de menor número de CMEM (Jak2WT: $3,3 \times 10^3$ vs Jak2VF: $3,7 \times 10^2$, $p = 0,055$) e OB (Jak2WT: $2,5 \times 10^5$ vs Jak2VF: $2,4 \times 10^4$, $p = 0,055$), mas não das células endoteliais ($p = 0,4$). Por outro lado, observamos que, embora não exista diferenças do nicho endosteal entre os grupos (Jak2WT: $1,9 \times 10^6$ vs Jak2VF: $1,3 \times 10^6$, $p = 0,1$), o estroma Jak2VF demonstrou uma redução do número absoluto de CMEM (Jak2WT: $4,5 \times$

10^2 vs Jak2VF: $8,3 \times 10^1$, $p = 0,008$) e OB (Jak2WT: $2,9 \times 10^3$ vs Jak2VF: $4,9 \times 10^2$, $p = 0,008$), enquanto que as CE apresentam uma distribuição semelhante ($p = 0,8$). **Discussão:** Neste estudo, demonstramos que enquanto o nicho perivascular apresentou uma tendência à redução, o nicho endosteal reduziu intensamente o número de CMEM e OB na medula óssea dos animais portadores da mutação Jak2V617F. **Conclusão:** Em nosso modelo, as CMEM e os OB estão reduzidos na NMP-BCE/ABL1 negativas. No entanto, novos estudos são necessários para avaliar se, além das alterações quantitativas das CMEM e OB, haja modificações funcionais que contribuam com a patogênese da doença.

425 GENÁRIO DO RT-PCR PARA ACOMPANHAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA NO SUS

Melo N, Netto NFC, Martins DP, Loggetto SR

Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Os inibidores de tirosinaquinase (ITQ) aumentaram a sobrevivência dos pacientes com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) de tal forma que fizeram dela uma condição crônica. A resposta ao tratamento é monitorada com a quantificação dos transcritos BCR-ABL1 pelo exame RT-qPCR (reação em cadeia da polimerase em tempo real quantitativo). Conforme recomendado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde, este exame deve ser realizado a cada três meses até a obtenção da resposta molecular maior e, posteriormente, a cada seis meses. Contudo, não há código para a realização do RT-qPCR no Sistema Único de Saúde (SUS) para LMC. Segundo dados divulgados pela Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE) e Instituto IPSOS, 36% dos pacientes do SUS reportou dificuldade para realizar o RT-qPCR, com 14% fazendo-o apenas com intervalo superior ou igual a 1 ano. **Objetivo:** Estimar o número de pacientes com LMC em tratamento no SUS e o número de RT-qPCR necessários para seu acompanhamento. Descrever o panorama atual de realização do RT-qPCR em dez centros do SUS com grande volume de procedimentos terapêuticos para LMC. **Metodologia:** O número de pacientes com LMC (CID- C92.1) foi obtido no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS) e o número de óbitos foi obtido no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM-SUS). Tomando-se como referência o número de pacientes atendidos e os óbitos do ano de 2008, calculou-se o número de pacientes em tratamento a partir da soma do número de pacientes do ano anterior com o número de novos casos, subtraindo a mortalidade do mesmo ano. Somando-se todos os anos, estimou-se o total de pacientes atendidos no período. A partir dos dados do SIA/SUS, foram identificados dez grandes centros de atendimento de LMC e, para traçar o panorama do monitoramento por RT-qPCR, entrevistaram-se os especialistas destas instituições sobre como realizam e financiam este exame. **Resultados:** Entre 2008 e 2016, 23.807 pacientes realizaram procedimentos para LMC por Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) e 4.074 óbitos por LMC foram registrados no Brasil. Portanto, no início de 2017 havia, no mínimo, 19.733 pacientes com LMC em tratamento no SUS. Entre 2009 e 2017 houve um aumento do número de pacientes de, em média, 15,6% ao ano ($p < 0,001$). De acordo com o PCDT, entre 2009 e 2017, deveriam ter sido realizados no SUS um mínimo de 229.002 (a cada seis meses) e um máximo de 458.004 (a cada três meses) exames de RT-qPCR. Dos dez centros entrevistados, apenas um disse realizar os exames com a frequência recomendada; os demais disseram não haver regularidade na realização e que há pacientes que ficam sem fazer o exame. Quatro centros utilizam recursos próprios para custear o exame, três o fazem por meio de vouchers que recebem da indústria farmacêutica e três utilizam esses vouchers somados a recursos próprios. **Discussão:** O aumento da sobrevivência decorrente da incorporação dos ITQ no Brasil justifica o incremento observado no número de casos de LMC atendidos no SUS. Embora já recomendado pelo PCDT como ferramenta de monitoramento da doença, o RT-qPCR não está disponível no SUS. **Conclusão:** O aumento do número de pacientes em tratamento da LMC acarreta maior demanda do exame de RT-qPCR que, por sua vez, não é suprida pelo SUS por falta de código na tabela de procedimentos. Estratégias para financiar este exame e incluí-lo no seguimento dos pacientes com LMC devem ser elaboradas.

426 CYTOKINE NETWORK PROFILE IN POLYCYTHEMIA VERA AND SECONDARY POLYCYTHEMIA

Cacemiro MC^a, Cominal JG^a, Berzoti-Coelho MG^a, Tognon R^b, Nunes NS^a, Frantz FG^a, Figueiredo-Pontes LL^c, Castro FA^a

^a Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP),

Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Governador Valadares, MG, Brazil

^c Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Polycythemia vera (PV) and secondary polycythemia (SP) are hematological diseases characterized by erythropoiesis exacerbation. PV is a clonal disorder resulting from the neoplastic transformation of hematopoietic stem cell and is also characterized as an onco-inflammatory disease, while SP is a poorly understood clinical entity characterized by an increased absolute red blood cell mass caused by dysregulated stimulation of red blood cell production aggravated by the lower survival of patients compared to PV. Besides the distinct physiopathology, SP and PV patients share similar symptoms, and the early differential diagnosis contributes towards patients achieving better quality of life and towards decreasing PV burden. Therefore, we decided to evaluate whether, despite clinical similarities, the cytokine production profile of patients with SP could be useful in distinguishing both clinical entities. Eighteen PV and four SP patients at diagnosis and fifteen healthy subjects (CTRL) were enrolled in this study. The patients were from the Ribeirão Preto Medical School Hospital (HC-FMRP-USP), University of São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil, and control subjects belonged to the community of Ribeirão Preto. The CTRL group was composed of 5 males and 10 females at an average age of 57 years. The PV group was composed of 7 males and 11 females at an average age of 50 years; all the patients were positive for JAK2 mutation in exon 14 or exon 12. The SP group was composed of 2 males and 2 females at an average age of 49 years. All SP patients were negative for JAK2 mutation in exon 14 or exon 12, and the causes of secondary polycythemia were sleep apnea, osteoarthritis, neurological tumor, and high levels of androgen hormone. Plasma samples were obtained from peripheral blood, and a customized multiplex assay kit was used to determine the levels of GM-CSF, IFN- α 2, IFN-g, IP-10, MCP-1, MIP-1a, MIP-1 β , RANTES, TNF- α , IL-5, IL-12p70, and IL-17A in plasma (12-plex, EMD Millipore Corporation, Massachusetts, USA). SP showed higher levels of IFN- α 2 ($p = 0.0328$) than CTRL group and lower levels of GM-CSF ($p = 0.0299$), IL-17A ($p = 0.0145$), IFN-g ($p = 0.0183$), IL-12p70 ($p = 0.0129$) and TNF- α ($p = 0.0071$) than PV patients. Differential production of the cytokines IP-10, MCP-1, MIP-1a, MIP-1 β , RANTES, and IL-5 among the groups was not observed. Moreover, the categorical classification of CTRL, PV, and SP groups into high and low producers of a given cytokine showed that for the SP group, IFN- α 2 was the only cytokine considered relevant. In contrast, in PV patients, all the analyzed cytokines, except for RANTES, seem to play an important role in the disease process, since more than 50% of the patients are considered high producers. Our data confirm that polycythemia vera is characterized as an onco-inflammatory disease, thus emphasizing a strong inflammatory profile of PV and pointing out a useful tool to differentiate both diseases as a diagnosis criterion.

427 DURAÇÃO DA RESPOSTA MOLECULAR MAIOR E DESCONTINUAÇÃO EM RESPOSTA MOLECULAR PROFUNDA (MR4.5) FORAM ASSOCIADAS À MAIOR SOBREVIVIDA LIVRE DE TERAPIA APÓS A DESCONTINUAÇÃO DO IMATINIBE – RESULTADOS DE DOIS ESTUDOS BRASILEIROS

Pagnano KBB^a, Seguro FS^b, Miranda ECM^a, Lopes ABP^a, Abdo A^c, Delamain MT^a, Pereira T^c, Duarte GO^a, Santos FM^c, Vianna JC^a, Silva MS^a, Nardinelli L^b, Furlin GP^a, Vergilio BR^a, Rocha V^b, Souza CA^a, Paula EV^a, Bendit I^b

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^c Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Relatar os resultados de dois estudos brasileiros de descontinuação de IM e avaliar os fatores que influenciam na remissão livre

de tratamento (RLT) e na sobrevida livre de tratamento (SFT). **Métodos:** Entre 09/2016 e 01/2019, 60 pacientes com LMC foram incluídos em dois estudos prospectivos de fase II, braço único: EDI-PIO UNICAMP (NCT02852486) ($n = 30$) e USP (NCT03239886) ($n = 30$). Critérios de inclusão: idade > 18 anos, fase crônica, mínimo de 3 anos de terapia IM, RM profunda por ≥ 2 anos (MR4.0 no estudo USP e MR4.5 no EDI-PIO). Pacientes do EDI-PIO utilizaram pioglitazona 30 mg/dia mais IM por 3 meses antes da descontinuação. Após, os pacientes foram monitorados por RQ-PCR quantitativo mensal no 1º ano, a cada 2 meses no 2º ano e a cada 3 meses a partir do 3º ano. Critérios para reinício de IM: perda de MMR, perda de resposta citogenética, perda de resposta hematológica, progressão da doença ou perda confirmada de MR4.0 (critério do EDI-PIO). RLT foi calculada a partir da data de descontinuação até o primeiro evento (perda de resposta; morte por qualquer causa ou último acompanhamento); a SLT foi calculada a partir da data de descontinuação do IM até a reintrodução ou último acompanhamento (censura de óbitos não relacionados à LMC). **Resultados:** Data de corte da análise Fev/2019. Na 1ª análise, foram analisados 48 pacientes que descontinuaram IM em MR4.5: EDIPIO ($n = 30$) e USP ($n = 18$). Características: 57% vs. 67% masculino, mediana de 55 (29-77) e 56 (33-95) anos (29-95) na descontinuação; 16 e 33% uso prévio de Interferon; duração mediana de IM de 10 (3-16) vs. 10 (5-15) anos; duração mediana da MMR 95 (30-149) vs. 93 (57-130) meses; duração MR4.0 de 90 (26-135) vs. 89 (30-123) meses; e da MR4.5 76 (23-135) vs. 75 (30-102) meses. Um paciente morreu em RMM por insuficiência cardíaca. RLT foi de 61% (IC 95% 47-75) aos 20 meses. 16/48 (33%) reiniciaram IM (2 com perda confirmada de MR4.0 e 14 com perda de MMR) numa mediana de 20 (1-26) meses. Todos recuperaram MMR após reintrodução do IM, numa mediana de 2 meses (0-4). Não houve transformação para fases avançadas. Na regressão de Cox, a duração da RMM foi associada a uma RLT mais longa: 0,96 (beta-) (IC 95%: 0,94-0,99, $p = 0,006$). Sexo, idade no momento do diagnóstico, idade de descontinuação, tratamento com pioglitazona, escores Sokal e EUTOS, tipo de transcritos BCR-ABL, duração da terapia IM, duração de MR4.0 e MR4.5 e uso prévio de Interferon não afetaram a RLT. Na segunda análise, todos os 60 pacientes foram incluídos. SLT foi de 56%, sendo maior nos pacientes que interromperam o IM em MR4.5 vs. MR4.0 (63% vs. 33%, $p = 0,04$). Fatores independentes para SLT na análise multivariada: duração da RMM [HR: 0,97 (beta-), IC 95%: 0,95-0,98, $p = 0,001$] e Sokal intermediário/risco alto [HR 3,14; 95% IC: 1,08-9,11, $p = 0,035$]; 24/60 pacientes (40%) reiniciaram IM. Eventos adversos ocorreram em 38 (63%) pacientes, 30% atribuídos à síndrome de retirada. **Conclusões:** Ambos os estudos demonstraram a factibilidade e segurança da descontinuação de IM em pacientes com RM profunda sustentada. A duração da MMR foi associada a uma taxa mais alta de RLT e SLT. A descontinuação do IM foi mais bem-sucedida em pacientes com MR4.5 estável.

428 EFEITOS DO NT157 EM VIAS DE SINALIZAÇÃO TIROSINOQUINASE EM CÉLULAS BCR-ABL1 T315I

Silvestrini VC^{a,b}, Fenerich BA^a, Silva ABA^c, Silva JLC^c, Lanfredi GP^a, Masson AP^a, Traina F^{b,c}, Faça VM^{a,b}

^a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Centro de Terapia Celular, Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivos: A leucemia mieloide crônica (LMC) é caracterizada pela presença da oncoproteína BCR-ABL1, ativação constitutiva da atividade da tirosinoquinase e transformação neoplásica de células-tronco hematopoéticas. Apesar do tratamento com inibidores tirosinoquinase terem representado um avanço no tratamento da LMC, até 20% dos pacientes apresentam resistência ao tratamento. A mutação T315I em BCR-ABL1 produz resistência à maioria dos inibidores tirosinoquinase disponíveis e, dessa forma, o racional lógico para complementação terapêutica baseada em alvos moleculares coadjuvantes da ação transformante de BCR-ABL1 se torna necessária. Estudos voltados para alvos que não se liguem diretamente à proteína BCR-ABL1 identificaram os substratos do receptor de insulina (IRS) como regulados, representando uma estratégia terapêutica para LMC. O objetivo do trabalho foi avaliar alterações proteômicas em amostras primárias de pacientes com mutação

T315I submetidos ou não ao tratamento com inibidor de IGF1R-IRS1/2, NT157. **Material e métodos:** Células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) de um paciente com LMC com BCR-ABL1 T315I foram tratadas com 6,4 μM NT157 por 48 horas e submetidas a avaliação da viabilidade celular (MTT) e apoptose. Para avaliar mudanças na expressão de todas as proteínas celulares, foi realizada análise proteômica global na Universidade de Cornell (EUA) utilizando o sistema cromatográfico acoplado a espectrômetro de massas de alta resolução Q-Exactive HF. Os dados foram processados pelo software Maxquant e Perseus através de Label Free Quantification e a avaliação das vias celulares envolvidas foram realizadas usando o banco de dados Panther. **Resultados e discussão:** O tratamento com NT157 6,4 μM por 48 horas diminuiu significativamente a viabilidade celular e aumentou a apoptose em células primárias. A percentagem de células apoptóticas (anexinas V positivas) para células expostas a NT157 6,4 μM foi aumentada em 82% após 48 horas. Na análise proteômica global, foram identificadas 1.237 proteínas comuns entre o controle e o tratamento com NT157, que incluíram 95 proteínas reguladas acima de 2 ou abaixo de 0,5 vezes. Dentre essas proteínas, 37 foram diminuídas e 58 aumentadas, relacionadas principalmente à modulação de diversos processos metabólicos e do sistema ubiquitina proteassoma. Entre as proteínas mais reguladas foram identificadas MGAM, TCN1, MMP9 (Foldchange de 12, 8 e 7) e FTH1, SQSTM1, CES1 (Foldchange de 0,24, 0,24 e 0,09). Quando analisadas separadamente, as proteínas identificadas no controle e no tratamento com NT157 diferiram na via de sinalização da integrina, no sistema ubiquitina proteassoma e na sinalização WNT. Particularmente, a proteína MAP2K3 da via da Insulina/IGF foi identificada no tratamento com NT157 e não foi identificada no controle. **Conclusões:** O inibidor farmacológico de IGF1R-IRS1/2 NT157 apresentou efeitos antineoplásicos notáveis em células primárias de pacientes LMC BCR-ABL1 T315I, incluindo redução da viabilidade celular e aumento da apoptose. O tratamento com NT157 modulou proteínas envolvidas em diversos processos metabólicos. A inibição da sinalização de IGF1R/IRS apresenta potencial terapêutico no contexto da resistência a inibidores tirosinquinase induzidos por BCR-ABL1 T315I.

429 ERDHEIM CHESTER EM PACIENTE COM POLICITEMIA VERA: RELATO DE CASO

Monteiro CMLB, Garibaldi PMM, Donadel CD, Terra POC, Silva JPL, Tomazini V, Stocco DC, Rodrigues LGF, Silva BGPP, Pontes LLF

Divisão de Hematologia e Hemoterapia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: Erdheim Chester é uma doença histiocitária rara, com menos de 500 casos relatados na literatura, de etiologia desconhecida, que cursa com lesões osteoescleróticas, podendo envolver outros tecidos, como coração, grandes vasos da base, retroperitônio e sistema nervoso central (SNC), incluindo órbitas e hipófise. É mais comum em adultos do sexo masculino e apresenta associação com neoplasias mieloproliferativas em cerca de 10% dos casos. Relataremos o caso clínico de uma paciente com diagnóstico de policitemia vera e Erdheim Chester acompanhada pela equipe de Hematologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP). **Relato de caso:** M.I.F.F., sexo feminino, 61 anos, com diagnóstico prévio de policitemia vera, encaminhada para a oftalmologia do HCRP por proptose bilateral dolorosa há 7 anos e redução de acuidade visual. Neste período, iniciou também seguimento com hematologia do HCRP. Ao exame físico, apresentava proptose bilateral, sem outras alterações. Em exames laboratoriais apresentava poliglobulia, leucocitose e trombocitose (Hb 16,5 g/dL, Ht 53%, VCM 97 fl, Leucocitos 14.300/mm³, Neutrófilos 12.700/mm³, Linfócitos 1.100/mm³, plaquetas 542 mil), além de mutação da JAK2 V617F, eritropoetina baixa e panmielose em biópsia de medula óssea compatível com o diagnóstico externo de Policitemia Vera, sendo mantido tratamento com hidroxiureia e AAS. Realizada ressonância magnética (RNM) de órbita, que mostrou formação expansiva retrobulbar bilateral. Diante disso, foi realizada biópsia da lesão com achado de infiltrado de histiócitos xantomatosos, com imuno-histoquímica positiva para CD68 e CD163 e negativa para S-100 e CD1a, sugestivo de Erdheim Chester. Também foram realizadas RNM de tórax, abdome e pelve com achado de infiltrado envolvendo aorta, veia cava superior, átrio direito e rins compatível com a doença. Cintilografia de corpo inteiro apresentou aumento da remodelação óssea nos ossos longos. Devido a acometimentos ocular e

mediastinal com envolvimento de coração e vasos da base, foi iniciado tratamento com interferon alfa e prednisona. Dois anos após início de tratamento, paciente mantém bom controle de sintomas e de mieloproliferação da Policitemia Vera e sem piora ou surgimento de novas manifestações associadas ao Erdheim Chester. **Discussão:** O diagnóstico é realizado com biópsia do tecido envolvido associada a quadro clínico compatível. Além disso, cerca de metade dos casos apresenta mutação de BRAF V600E. Nem todos os pacientes têm indicação de tratamento, que é reservado para casos sintomáticos, com disfunção orgânica ou envolvimento de SNC. Pode ser realizado com interferon alfa peguillado, glicocorticoides ou inibidor da BRAF (vemurafenibe) para aqueles que apresentam a mutação. É uma doença incurável, com mau prognóstico, cujos pacientes devem ser acompanhados regularmente para pesquisa de toxicidade ao tratamento ou compressão de estruturas nobres. **Conclusão:** Erdheim Chester é uma entidade rara e pouco conhecida, que cursa com maior incidência de neoplasias mieloproliferativas que a população em geral. No presente trabalho, relatamos o caso de uma paciente com policitemia vera, diagnosticada com Erdheim Chester, que corrobora com os dados presentes na literatura.

430 ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA OR EARLY/PREFIBROTIC MYELOFIBROSIS: WHY DOES IT MATTER?

Mukarzel B^a, Guaraná M^b, Castilho ME^a, Lattaro MCF^c, Campos VF^c, D'azambuja D^c, Milito CB^c, Monte-Mór BCR^d, Pires ARC^c, Solza C^a

^a Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^c Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^d Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^e Laboratório Fonte, Niterói, RJ, Brazil

Introduction: Since 2016, the World Health Organization (WHO) classification for myeloproliferative neoplasms (MPNs) recognizes the prodromal stage of overt primary myelofibrosis (PMF), pre-fibrotic/early PMF (pre-PMF), as an entity that requires distinction from essential thrombocythemia (ET). What is seen in practice is that clinical and laboratorial features can be very similar, and distinction between both entities is sometimes difficult. These cases highlight the importance of bone marrow (BM) biopsy analysis by well-trained pathologists, which will allow for identification of pre-PMF hallmarks: pronounced proliferation of granulopoiesis; reduction of erythroid precursors; megakaryocytic proliferation, and atypia. This distinction was claimed to be important because ET and pre-PMF patients have clearly distinct prognosis. In one study, the authors concluded that in pre-PMF compared with ET the 10-year survival rates (76% and 89%, respectively), 15-year survival rates (59% and 80%, respectively), leukemic transformation rates at 10 years (5.8% and 0.7%, respectively) and 15 years (11.7% and 2.1%, respectively), as well as rates of progression to overt myelofibrosis at 10 years (12.3% and 0.8%, respectively) and 15 years (16.9% and 9.3%), were significantly worse. The respective death, leukemia, and overt myelofibrosis incidence rates per 100 patient-years for pre-PMF compared with ET were 2.7% and 1.3% (RR, 2.1; p < .001), 0.6% and 0.1% (RR, 5.2; p = .001), and 1% and 0.5% (RR, 2.0; p = .04). Regarding the importance of the clear distinction between these two entities, numerous renowned groups have been reviewing BM biopsies that were classified as ET before the significant changes in the histologic criteria, which took place in 2016. They observed that changing the diagnosis of patients who were first classified as ET to pre-PMF had a great impact in before done statistics, confirming one more time the importance of this distinction. **Objective:** To distinguish WHO-defined ET from pre-PMF by subjecting a large number of ET occurrences to a review of BM morphology in the light of the 2016 WHO criteria. **Patients and methods:** We included 95 patients from two hematology centers (Pedro Ernesto University Hospital [UERJ] and Clementino Fraga Filho University Hospital [UFRJ]) diagnosed with ET between 2008 and 2019. BM biopsy was revised by specialized pathologists and classified according to the WHO 2016 histopathological criteria for ET and pre-PMF. **Results:** Of the 95 bone marrow biopsies that were reviewed, 16 (16.8%) were reclassified from ET to pre-PMF, and 2 undiagnosed patients, precisely because they did not meet the criteria for ET, were diagnosed as patients with pre-PMF. Clinical and laboratory data as well as survival time were also included in a database for further analysis. **Conclusion:** In light of our results, and

the difference in overall survival and transformation for AML already described among patients with ET and pre-PMF, we believe it is very important that hematology services review their patients with an ET diagnosis by 2017, using the WHO 2016 criteria.

431 ESTUDO COMPARATIVO DA PRESENÇA DE MICROMEGACARIÓCITOS CIRCULANTES EM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA E DOENÇA MIELOPROLIFERATIVA

Nascimento SB, Praxedes MK, Verícimo MA, Kang HC

Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

Introdução: Os micromegacariócitos (mMk) são comumente reconhecidos em sangue periférico e medula óssea de pacientes com SMD, e geralmente demonstram um fator prognóstico desfavorável à sobrevida. Nas neoplasias mieloproliferativas, a morfologia dos megacariócitos na medula óssea é considerada normal no estado pré-fibrótico, por isso existem poucos estudos sobre o assunto. Na rotina hematológica observa-se frequentemente nesses pacientes a presença de células com morfologia compatível com micromegacariócitos e micromegacarioblastos, mas por serem facilmente confundidas com outros tipos celulares em uma contagem diferencial rápida, não chamam a atenção para uma análise individualizada. **Objetivo:** Realizar um estudo comparativo da presença de micromegacariócitos na circulação de portadores de Síndrome Mielodisplásica e Síndrome Mieloproliferativa e verificar se está presente ao diagnóstico, na circulação periférica e na medula óssea. **Material e métodos:** O estudo envolveu pacientes atendidos pelo serviço de oncologia do Hospital Universitário Antônio Pedro, da Universidade Federal Fluminense (HUAP-UFF) com neoplasia mieloproliferativa, síndrome mielodisplásica ou aqueles com suspeita dessas doenças que foram encaminhados para mielograma ao diagnóstico. O lisado de sangue periférico e da medula, coletados para os hemogramas de rotina ou mielograma, foram incubados com os anticorpos monoclonais anti-CD34, anti-CD41 e anti-CD45, para marcação de células indicativas micromegacariócitos. Posteriormente, as amostras foram lidas por citometria de fluxo. Os esfregaços de medula óssea foram avaliados sobre a presença dessas células, por microscopia de luz e fluorescência. **Resultados:** Até o momento, foram lidas três amostras de sangue periférico de pacientes com NMP e três de SMD, a média de idade foi de 69,7 anos para SMD e 65,2 anos para NMP. O maior número de células sugestivas de mMk foi encontrada na amostra de NMP, com 28,8% e 22,3% na amostra SMD. Dentre as amostras de medula óssea, foram coletadas cinco SMD e apenas uma NMP; o maior e o menor resultado para SMD foram 43,4% e 1,7%, para a amostra NMP foi 2,8%. Foram encontradas células sugestivas de mMk tanto por fluorescência quanto por microscopia de luz, em ambas as neoplasias. **Discussão:** Apesar dos poucos indivíduos estudados, podemos observar a presença de mMk tanto em SMD quanto em NMP; o paciente com maior número dessas células foi o mais grave, precisando de constantes transfusões e com maior número de blastos na medula, o que é compatível como observado por Huang et al. (2017), que confirmou a importância dos mMk na diferenciação de SMD e anemia aplásica; as células eram mais presentes em pacientes com SMD, principalmente em casos com medulas hipocelulares, ressaltando o seu valor diagnóstico. **Conclusão:** Os mMk podem ser observados nas SMD e nas NMP, tanto em sangue periférico quanto em medula óssea, podendo ter a mesma distribuição nas duas neoplasias e ser indicativo de mau prognóstico. No entanto, o grupo amostral necessita ser aumentado e mais estudos precisam ser realizados.

432 ESTUDO DO PERFIL CLÍNICO E MUTACIONAL DOS PACIENTES ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS DA EPM/UNIFESP

Furtado VM, Vassalli LC, Cunha JE, Kerbauy DMB, Chauffaille ML, Sandes AF

Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Avaliar sobrevida, evento trombótico (ET) e perfil mutacional dos pacientes acompanhados no ambulatório de neoplasias mieloproliferativas (NMP) da EPM/UNIFESP nos últimos 5 anos. **Material e métodos:** Revisão e coleta de dados de prontuários. **Resultados:** Ao todo, 46 pacientes receberam o diagnóstico de Policitemia Vera (PV), 69 de

Trombocitemia Essencial (TE) e 109 de Mielofibrose (MF). A mediana de idade para PV foi de 60a (8-84 a), TE 58 a (20-89 a) e MF 64a (32-92 a). Dentre os pacientes com PV, 90% são JAK2+. Na TE 60% dos pacientes são JAK2+, 21% CALR+ e 11% são triplo-negativos (TN). Já nos pacientes com MF, 60% são JAK2+, 16% CALR+, 3% MPL+ e 7% são TN. Os casos restantes apresentam perfil mutacional desconhecido. Nenhum dos casos apresenta a mutação JAK2 éxon. Os ETs aconteceram em 34,7% dos casos de PV, 23% na TE e 22,2% na MF. De acordo com o estado mutacional, TE apresentou ET em 26,8% dos casos JAK2+, 20% dos casos CALR+ e 10% dos casos TN ($p > 0,05$); enquanto na MF, os ET ocorreram em 28,1% dos casos JAK2+, 5,5% dos casos CALR+ e 37,5% dos casos TN ($p = 0,04$ JAK2xCALR; $p = 0,037$ CALRxTN; e $p > 0,05$ JAK2xTN). Foram 5 óbitos entre os pacientes com PV, 1 na TE e 20 na MF. O tempo de sobrevida (Kaplan-Meier) estimado para PV é de 293 meses (70% vivos em 10 a), TE 239,8 meses (97% vivos em 10 a) e MF 153 meses (73% vivos em 10 a). Dentre os casos de MF que faleceram, 5/43 eram classificados como baixo risco, 9/52 como risco int-1, 5/12 como int-2 e 1/2 era de alto risco de acordo com o DIPSS. Os casos MF JAK2+ apresentaram maior taxa de óbitos e sobrevida menor que os casos CALR+ (JAK2 – óbitos 13/65, sobrevida 138 meses; CALR – óbitos 0/18). Curiosamente, apesar de o grupo de MF TN ser considerado de sobrevida desfavorável, nenhum dos casos de MF TN foi a óbito durante o seguimento (óbitos 0/8). **Discussão:** NMP são doenças clonais hematopoéticas caracterizadas pela proliferação de células de uma ou mais linhagem mieloide. São caracterizadas por 3 mutações somáticas (condutoras) que são responsáveis pelo gatilho e sinalização intracelular que culmina no fenótipo mieloproliferativo. O perfil mutacional dos nossos pacientes corresponde ao descrito na literatura. Na PV, mais de 95% dos pacientes são JAK2V617F+ e 3% dos casos têm mutação no éxon 12. Na TE, 50% dos pacientes são JAK2+, 30% são CALR+, 3% são MPL+ e 12% são TN. Na MF, a presença da mutação JAK2 é encontrada em 50%-60% dos pacientes, CALR em 24%, MPL-W515 em 8%, e 12% TN. A prevalência de eventos trombóticos é maior na PV do que na TE e MF, variando 34%-39% nos pacientes com PV e 7%-26% nos pacientes com TE. A sobrevida nos pacientes com MF varia de acordo com a fase da doença em que foi feito o diagnóstico e com o escore de risco. A sobrevida média aproximada pelo DIPSS é de 14,2, 4 e 1,5 anos, respectivamente para os riscos int-1, int-2 e alto risco. Para o baixo risco, a sobrevida média não foi alcançada. Na MF, pacientes CALR+ apresentaram melhor sobrevida, enquanto casos TN apresentam o pior prognóstico. Curiosamente, nossos pacientes com MF TN apresentaram excelente evolução, não sendo observado nenhum óbito durante o acompanhamento. Entretanto, o grupo TN apresentou a maior taxa de ET dentro deste grupo. **Conclusão:** O conhecimento do perfil local dos pacientes com NMP torna possível traçar melhores estratégias de tratamento com o intuito de melhorar qualidade de vida desses pacientes e sobrevida.

433 EVOLUÇÃO DE UMA CITOPENIA IDIOPÁTICA DE SIGNIFICADO INDETERMINADO PARA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÔNICA

Moura ATG^a, Duarte FB^a, Santos TEJD^a, Machado RPG^b, Nogueira PMM^a, Machado CMG^a, Sousa ABVG^a, Lemes RPG^a

^a Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: A citopenia idiopática de significado indeterminado (ICUS) é uma condição temporária que pode evoluir para síndrome mielodisplásica (SMD), permanecer estável ou regredir, mas a progressão para leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) não é comumente descrita. **Objetivo:** Descrever o caso de um paciente com ICUS que evoluiu para LMMC. **Métodos:** Foram avaliados 71 prontuários de pacientes do ambulatório de SMD de um centro de referência em Fortaleza, Ceará, Brasil. Do total, 17 (24%) foram classificados com ICUS, 46 (64,8%) com SMD, 4 (5,6%) com anemia aplásica, 3 (4,2%) com doença mieloproliferativa e 1 (1,4%) com LMMC. **Resultados:** Paciente do sexo masculino, 70 anos, admitido no serviço em 2007 com trombocitopenia persistente (plaquetas = 81.000/ μ L). Outras causas de citopenia foram descartadas. Ao diagnóstico o mielograma apresentou-se normocelular, sem displasia significativa e o cariótipo normal, sendo diagnosticado com ICUS após nove meses de observação. O paciente permaneceu estável até 2017, quando apresentou plaquetas com 8542/ μ L, hemoglobina 12,4 g/dL e monocitose persistente (1025/ μ L) por mais de três meses. Outras causas foram excluídas e

um novo mielograma mostrou medula hiper celular com proliferação de células atípicas, 6% de blastos (incluindo promonócitos) e mielofibrose grau III. Houve progressão do ICUS para o subtipo LMMC-1 (OMS)/(MD)-LMMC (FAB) após 10 anos. Tratamento com Azacitidina 117 mg SC/dia/07 dias de 30/30 dias e Hidroxiureia 1g/kg foi iniciado. O paciente foi considerado ineligível para transplante e morreu após o quarto ciclo de azacitidina por infecção. **Discussão:** Várias condições clínicas diferentes podem levar à citopenia persistente. Um desafio diagnóstico é quando o paciente não preenche critérios mínimos para SMD, mas sofrem de citopenia constante (> 6 meses). Portanto, foram importantes repetidas investigações de medula óssea e extensa busca por outras doenças. Devido ao número muito baixo de pacientes descritos até o momento, não há variáveis prognósticas robustas que possam ser úteis na previsão do desfecho clínico ou do período de latência em pacientes com ICUS. **Conclusão:** O acompanhamento em longo prazo em pacientes com ICUS é importante para reconhecer o desenvolvimento da progressão.

434 EXPERIENCE OF GENERIC IMATINIB AS A FIRST-LINE THERAPY FOR PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN A SINGLE REFERENCE INSTITUTION

Pereira GC, Silva FB, Oliveira LES, Garibaldi PMM, Figueiredo-Pontes LL, Simões BP, Palma LC, Traina F

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Background: The treatment of chronic myeloid leukemia (CML) was revolutionized by the approval of Gleevec (imatinib mesylate) by the FDA in 2001. Low-middle-income countries, due to economic issues, started to produce a generic imatinib in 2013, but high-quality data about its security profile and efficacy are still needed. **Aims:** We aimed to evaluate the 6-year follow-up of CML patients treated with generic imatinib as first-line therapy. **Patients and methods:** Between December 2001 and July 2019, we evaluated a retrospective cohort of 39 patients diagnosed with CML at a single institution who had used only a generic formulation of imatinib as first-line therapy, and analyzed their response rate as a primary goal and adverse events as secondary goals. Responses were evaluated according to ELN 2013. Event-free survival was measured from starting date of treatment until loss of molecular response or death. **Results:** The cohort of 39 patients comprised 59% of men. The median age at diagnosis was 52 years (16-74). The median follow-up time was 24 months (8-68), and the median duration of generic imatinib therapy was 19 months (5-68). Most of the patients were diagnosed at chronic phase (92%), with only 2 accelerated phase and 1 myeloid blast crisis. Risk stratification according to EUTOS, Sokal, and Hasford scores was low in 92%, 67%, and 80%; intermediate in 0%, 30%, and 6%; and high in 8%, 3%, and 14%, respectively. The median number of different brands used per patient was 2 (1-5). Patients received 400 mg of generic imatinib daily; the dose was increased to 600 mg in 4 patients due to sub-optimal response. The rate of hematologic response was 97%, and median time to reach it was 1 month (1-7). The rate of response at 3, 6, and 12 months was 74%, 60%, and 92% for optimal cytogenetic response, and 69%, 61%, and 26% for optimal molecular response. The probability to reach deep molecular response at each year of follow-up was 41% at the 1st year, 52% at the 2nd year, 46% at the 3rd year, and 50% at the 4th and 5th years. The probability to reach a molecular response 4.5 at each year of follow-up was 10% at the 1st year, 23% at the 2nd year, 30% at the 3rd year, and 50% at the 4th and 5th years. Hematologic toxicities were frequent during the first three months of therapy. Non-hematologic adverse events were hypophosphatemia (62%), diarrhea (30%), cramps (30%), liver toxicity (28%), nausea (18%), bone pain (18%), edema (15%), and rash (8%). Two patients (5%) needed a dose reduction because of adverse events. Eight (20.5%) patients switched to second-line tyrosine-kinase inhibitors due to resistance or side effects. Three patients progressed after switching to another tyrosine kinase inhibitor. After a median follow-up of 24 months, the event free survival was 80%, and the overall survival was 100%. **Conclusion:** The rate of cytogenetic response, resistance, and intolerance after use of generic imatinib was not worse than the rates described in literature. However, deep molecular response rates were inferior, without compromising overall survival. Hypophosphatemia was observed in a high percentage of patients, although it has not been reported in other cohorts on generic imatinib. Prospective randomized

studies are needed to allow better conclusions about the efficacy and safety of generic imatinib.

435 FENFORMINA AUMENTA A FREQUÊNCIA DA POPULAÇÃO LSK, PROGENITORES MULTIPOTENTES E PROGENITORES MIELOIDES, MAS NÃO REDUZ A CARGA TUMORAL NO MODELO MURINO JAK2V617F DE NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA

Alves-Silva AB^{a,b}, Fenerich BA^{a,b}, Fernandes JC^{a,b}, Coelho-Silva JL^{a,b}, Fonseca NP^{a,b}, Martins DAP^{a,b}, Bianco TM^{a,b}, Scheucher PS^a, Rego EM^{b,c}, Chahud F^d, Machado-Neto JA^e, Figueredo-Pontes LL^{a,b}, Traina F^{a,b}

^a Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Centro de Terapia Celular, Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^d Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

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

Objetivos: A fenformina é uma biguanida semelhante à metformina que foi usada na década de 60 para tratar o diabetes, mas foi retirada da prática clínica devido a sua associação com acidose láctica. Tem sido relatado o efeito antineoplásico da fenformina, atuando principalmente através da ativação de AMPK e inibição de mTOR. O efeito anti-neoplásico da biguanida metformina foi recentemente demonstrado em modelos pré-clínicos de neoplasia mieloproliferativa (NMP) JAK2^{V617F}. Estes resultados lançam uma luz para resgatar a fenformina e avaliar o seu potencial para o tratamento de NMP. Nosso objetivo foi investigar os efeitos da fenformina na carga leucêmica e células-tronco em camundongos Jak2^{V617F}. **Material e métodos:** Para a indução do fenótipo, 5×10^6 células de medula óssea (MO) de camundongos Jak2^{V617F} CD45.2 (n = 2) foram transplantadas em camundongos Pep/Boy CD45.1 letalmente irradiados (n = 14). Após 4 semanas, avaliou-se o quimerismo por citometria de fluxo. Camundongos com quimerismo > 85% foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos; veículo/PBS (n = 7) e fenformina 40 mg/kg (n = 7), administrados diariamente via intraperitoneal. Após 7 semanas de tratamento, os animais foram eutanasiados e submetidos a avaliação dos parâmetros hematimétricos, esplenomegalia, hematopoese extramedular e frequências de células-tronco hematopoéticas (HSC) e células progenitoras (HSPC). A população de células hematopoéticas da MO foi avaliada por citometria de fluxo usando marcadores específicos para long-term HSC (LT-HSC) e short-term HSC (ST-HSC), progenitores multipotentes (MPP), progenitor mielóide (MP), subpopulações de células imaturas LSK e progenitores eritroides no baço e MO. Todos os experimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética Animal local. Mann-Whitney ou ANOVA com pós-teste de Bonferroni foram utilizados conforme apropriados; foi definido p < 0,05. Os valores são mostrados como média [desvio-padrão]. **Resultados e discussão:** No momento da randomização, todos os camundongos apresentaram quimerismo de células CD45.2 > 85% e fenótipo para policitemia vera. Ambos os grupos veículo e fenformina foram similares de acordo com quimerismo, peso, eritrócitos, Hb e Ht, todos p > 0,05. O tratamento diário com fenformina foi bem tolerado pelos camundongos JAK2^{V617F}. Após 7 semanas de tratamento, a fenformina aumentou significativamente o percentual da população de LSK (veículo: 0,262 [0,04] vs. fenformina: 0,382 [0,06], p = 0,002), população MP (1,505 [0,36] vs. 2,159 [0,29], p = 0,007) e MPP (0,126 [0,007] vs. 0,248 [0,04], p = 0,0006). Não foi observada diferença na população de LT-HSC e ST-HSC na MO nos grupos veículo e fenformina. O tratamento com fenformina não afetou as contagens de sangue periférico, peso do baço, frequência de precursores eritroides na MO ou baço, nem a capacidade clonogênica ex vivo de células progenitoras hematopoéticas, todos p > 0,05. O tratamento com fenformina não modulou a arquitetura do baço e da medula óssea. **Conclusão:** Os autores concluíram que a fenformina aumentou o percentual da população de células LSK, MPP e MP, mas não reduziu a carga leucêmica nos camundongos com NMP JAK2^{V617F}. A metformina deve ser a biguanida de escolha para estudos futuros em MPN clássica.

436 GRUPO SANGUÍNEO KELL E DOENÇA HEMOLÍTICA DO RECÉM-NASCIDO

Rosa DC, Garcia JRS, Souza IS, Oliveira BC, Saraiva TES, Freitas ACMS, Nasralla FD

Universidade Feevale, Nova Hamburgo, RS, Brasil

Presentes na membrana das células vermelhas estão diversos tipos de antígenos, em sua maioria de origem glicoproteica. Os sistemas de grupos sanguíneos consistem em um ou mais antígenos determinados por um único locus no gene ou por um grupo de genes homólogos relacionados entre si. Atualmente são reconhecidos 36 destes sistemas, entre eles o do grupo sanguíneo Kell. Com isso, o objetivo do presente trabalho é explicar este assunto e identificar as complicações clínicas a ele implicadas. Para tal realização foi efetuado pesquisa bibliográfica sobre o tema nas bases de dados PubMed, MEDLINE e SciELO, com restrição de período entre 2001 a 2019. O sistema do grupo Kell consiste em 36 antígenos, e seu gene polimórfico Kell está localizado no cromossomo 7q33, com 19 éxons. Todos os polimorfismos na proteína Kell são resultantes de trocas de aminoácidos provocados por mutações de bases nas regiões codificantes do gene. Existem diversos fenótipos relacionados ao grupo, devido a grande diversidade de antígenos, e não há exatidão em apresentar os mais comuns, pois eles variam entre diferentes populações e etnias consequentes de diversos polimorfismos. Sua ação está diretamente ligada à regulação do tônus muscular, através de sua ação vasoconstritora e sua glicoproteína é expressa principalmente nos testículos e na linhagem eritróide em sua destruição, acarretando em aumento de bilirrubina, anemia e pode levar à morte. KEL1 (K), KEL2 (k), KEL3 (kp^a) e KEL7 (Js^b) são antígenos cujo anticorpos podem causar reação hemolítica de severa a mediana. Estes constituem, então, antígenos com importante significado clínico em transfusões sanguíneas, capazes de causar reações transfusionais e também a Doença Hemolítica do Recém-Nascido (DHRN). Ao contrário do Rh e ABO, antígenos Kell são expressos na superfície de precursores eritrocitários e anti-K promove a destruição imunológica de células progenitoras eritroides K+ por macrófagos no fígado fetal. Na DHRN relacionada ao grupo Kell, as hemácias da criança expressam antígeno K que estão ligados por anti-K no soro da mãe, ou seja, quando há sensibilização materna é produzido anticorpos do tipo IgM, contudo este não atravessa a placenta, em uma segunda sensibilização são ativados os anticorpos IgG, com baixo peso molecular e capacidade transplacentária, resultando na ligação destes aos eritrócitos fetais. Os anticorpos Kell (anti-Kell) tem tendência a ocorrer em mães que já passaram por transfusões e também em mulheres sensibilizadas durante gestações anteriores. A incompatibilidade provocada por antígenos atípicos do sistema Kell, apesar de muito rara, pode originar quadros graves de DHRN ou morte intrauterina. Para detecção dos anticorpos deste sistema é realizado o teste de Coombs indireto e direto. O teste indireto é realizado no pré-natal e antes de uma transfusão sanguínea, detectando anticorpos contra células sanguíneas externas. Já o teste direto é realizado com amostra de sangue do neonato, na qual é identificado anticorpos ou proteínas complemento ligados a superfície dos eritrócitos. Conclui-se que esta aloimunização do sistema Kell, apesar de não ter alta frequência, ocorre frente a exposição do indivíduo a antígenos não próprios e durante a gestação pode levar a anemia fetal, sendo um dos causadores de doença hemolítica no período neonatal.

437 HEMATOPOESE EXTRAMEDULAR NO OMENTO: RELATO DE CASO

Junior VRS^{a,b}, Oliveira IM^a, Neto JAS^b, Moura MCN^c, Silva ACV^c, Vanderlei AM^d, Araújo PSR^a, Correia CWB^{a,b}, Correia MCB^{a,b,d}, Costa MFH^{a,b,c,d}

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

^b Liga Acadêmica de Hematologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^c Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

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

Introdução: Hematopoiese normalmente ocorre na medula óssea do indivíduo normal. A hematopoiese extramedular (HEM) é um achado que pode ser encontrado em crianças e raramente em adultos. HEM

em adultos é principalmente um achado anormal, sendo secundário a uma determinada doença ou condição, ou seja, mielofibrose ou, em casos raros, anemia hemolítica crônica, infecção ou processo inflamatório ou irradiação da medula óssea. Geralmente, se a HEM ocorrer em um adulto, sua localização é bem descrita na literatura e é mais comumente encontrada nas áreas do fígado, baço, linfonodos, rins e para-sacral. No entanto, locais raros para HEM, como o sistema nervoso central, pele, órbitas e omento foram descritos na literatura. **Caso clínico:** Mulher afro-americana de 62 anos que apresentou dor abdominal intermitente e desconforto por alguns meses. Na revisão dos sistemas, ela negou quaisquer doenças recentes, náuseas, vômitos, diarreia, febre, calafrios ou perda de peso. O exame físico não era digno de nota. Sua história médica e cirúrgica pregressa consiste em asma, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensão, colecistectomia em 1988 e laqueadura em 1986. A paciente é casada e tem 2 filhos, atualmente aposentada e nunca usou álcool ou substâncias ilícitas. A mãe da paciente morreu aos 69 anos de câncer endometrial, seu pai morreu com 72 anos de idade de doença cardíaca. O diagnóstico diferencial foi bastante amplo e incluiu massa maligna, mielofibrose, anemia hemolítica crônica ou hemoglobinopatias, inflamação/infecção e irradiação da medula óssea. As seguintes investigações foram realizadas: TC de abdome-pelve que mostrou uma massa de tecido mole de 2,1 centímetros (cm) dentro do omento. A biópsia guiada por TC da massa omental mostrou tecido adiposo maduro e omento de HEM. A biópsia e o aspirado da medula óssea, com citometria de fluxo, imunofenotipagem e teste de FISH, mostraram uma medula óssea normal. Os testes BCR/ABL, além de JAK2 no sangue periférico, foram negativos. O esfregaço de sangue periférico não mostrou hemólise e mostrou apenas glóbulos vermelhos hipocrômicos com leve leucocitose. Outros testes bioquímicos de rotina, incluindo testes de função hepática, pancreática e renal, imunoglobulinas séricas, eletroforese de proteínas sanguíneas e urinárias e outros marcadores tumorais estavam dentro da normalidade. Nenhum tratamento foi dado para o paciente, exceto cuidados de suporte e controle da dor. A paciente está viva e indo bem. **Discussão:** Este é o terceiro caso na literatura onde a HEM foi descrita no omento. HEM, se encontrado em adultos, é quase sempre secundário a outro transtorno. HEM idiopática sem causa clara quase nunca foi descrita. Até onde sabemos, este caso é o primeiro a descrever uma HEM omental sem causa patológica clara após descartar todos os transtornos comuns e condições clínicas que possam explicá-la. **Conclusão:** HEM é bem descrita em adultos, embora ainda seja uma doença muito rara. HEM ocorre comumente no baço, fígado ou raramente nos rins, no entanto, no nosso caso, a localização do HEM do paciente apareceu como uma massa no omento, um achado que é extremamente raro. HEM em adultos é quase sempre secundária a uma doença primária, principalmente mielofibrose, embora no nosso caso não tenha sido patogênico e sim um achado idiopático.

438 HEMATOPOESE EXTRAMEDULAR PARAVERTEBRAL EM PACIENTE COM PAQUIDERMOPERIOSTOSE

Filho JTDS^{a,b}, Morais RA^b, Ribeiro HAA^a, Fassbender IPB^a, Ribeiro JMMC^a, Júnior WDSF^a, Figueiredo LCS^a

^a Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

^b Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Fluminense (IFF), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

Introdução: A paquidermoperiostose (PDP) ou osteoartropatia hipertrófica primária (OHP) é uma desordem genética rara, mais prevalente no sexo masculino, caracterizada pela proliferação anormal da pele e dos tecidos ósseos, levando a deformidades osteoarticulares e alterações dermatológicas. Evoluções desfavoráveis eventualmente ocorrem com mielofibrose secundária, anemia e, raramente, hematopoiese extramedular. **Objetivos:** Relatar um caso clínico de paquidermoperiostose associada à hematopoiese extramedular. **Relato de caso:** Paciente masculino, 43 anos, branco, procurou atendimento com relato de dor de costas e lombalgia de fraca intensidade, sem limitação funcional, acompanhada de artralgia em mãos, punhos, joelhos, tornozelos e pés. Relato de acompanhamento irregular com reumatologista, tendo feito uso de metotrexato e prednisona. Ao exame apresentava baço palpável a 3 cm do rebordo costal, hiperidrose em mãos e pés, paquidermia com acentuação de sulcos faciais,

baqueteamento digital e unhas em vidro de relógio. Exames laboratoriais evidenciaram hemograma, função hepática, renal e tireoidiana normais, assim como os marcadores reumáticos e sorologias para hepatites. Apresentava VHS e PCR elevados, além de eletroforese de proteínas com aumento policlonal de gamaglobulinas. A eletroforese de hemoglobina era normal e mutação JAK2 V617F negativa. A ressonância magnética evidenciou lesão expansiva volumosa (21,5 x 11,7 x 7,7 cm) com sinal heterogêneo, localizada na região pré-sacral rechaçando o reto e a bexiga anteriormente, com extensão superiormente nas regiões paravertebrais e posteriormente para o espaço epidural no canal medular através dos forames neurais sacrais e lombares inferiores, assim como nódulos com características semelhantes nas porções paravertebrais do tórax e abdome superior, além de baço de volume aumentado (14 cm). A biópsia guiada da massa evidenciou presença de tecido hematopoético com representação das três séries: granulocítica, eritróide e megacariocítica, compatível com hematopoese extramedular (HEM). A medula óssea mostrou-se hipocelular (20%), com diminuição da série mieloide e aumento relativo da série eritróide e linfóide, com megacariócitos normais. O paciente iniciou tratamento com prednisona e hidroxiureia com controle dos sintomas clínicos e redução progressiva da HEM. **Discussão:** Manifestações clássicas da PDP incluem pele hipertrófica (paquidermia), geralmente da face e do couro cabeludo, baqueteamento digital, hiperidrose, periostose dos ossos tubulares associada à dor nas articulações e derrames sinoviais. Raramente a PDP pode evoluir com mielofibrose secundária e HEM acometendo fígado e o baço. Por outro lado, casos de HEM não hepatoesplênica são descritos em associação a mielofibrose, talassemia, esferocitose, anemia falciforme, anemia diseritropoética congênita, leucemia mieloide crônica, policitemia vera, síndrome mielodisplásica, osteopetrose, doença de Paget, doença de Gaucher e uso de fatores de crescimento mieloide. Somente 5 casos de PDP com HEM acometendo região vertebral e paravertebral foram descritos, ocorrendo grande risco de complicações associadas a compressão raquimedular. **Conclusão:** Apesar da raridade, deve-se sempre suspeitar de quadros de hematopoese extramedular não hepatoesplênica em pacientes com paquidermoperiostose que apresentem o surgimento de lesões expansivas identificadas aos exames de imagem.

439 HIPEREOSINOFILIA: RELATO DE CASO

Carvalho EAS, Nascimento JMTPD, Dutra MM, Silva NAHL, Casas PHFDCL, Chalup MMBS, Clementino NCD

Hospital Luxemburgo, Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivo: Demonstrar a condução de uma hipereosinofilia em um hospital terciário público. **Materiais e métodos:** Descrição da propedéutica e condução de uma paciente com hipereosinofilia. Dados retirados do prontuário e dos exames laboratoriais, revisão da literatura. **Resultados:** INM, 71 anos, sexo feminino, previamente hígida, internada devido a hiporexia, astenia, perda ponderal não quantificada, anemia e eosinofilia maior que 1500 em sangue periférico. À admissão: Hb 7,2; VCM 92; PLQ 22000; GL 56000; SEG 4000; EOS 42000. Foi realizada propedéutica medular, mielograma com 74% de eosinófilos preponderantemente maduros sem atípias, 2% de mieloblastos, série megacariocítica reduzida pouco plaquetogênica, série eritrocitária reduzida. Imunofenotipagem de medula óssea com mais de 50% de eosinófilos não clonais e 2,1% de mieloblastos, cariótipo 46XX [20], biologia molecular para BCR-ABL, PDGF alfa e beta negativas, não realizada pesquisa de JAK2. Realizado ecodoppler cardiograma trans-torácico, que evidenciou disfunção diastólica grau I e PSAP 46 mmHg, TC de tórax sem infiltrados, porém com derrame pleural pequeno bilateral. Apesar da pesquisa de parasitoses negativa, foi tratada com anti-helmínticos, dose para tratamento de toxocaríase. Manteve estabilidade hemodinâmica, porém eosinófilos chegaram a 96.000, sendo iniciado empiricamente imatinibe 400 mg/dia de doação. Paciente manteve anemia e plaquetopênia, porém apresentou redução parcial dos eosinófilos que estabilizaram entre 15.000-22.000. Devido à resposta parcial ao imatinibe, mesmo em doses elevadas, optou-se por suspendê-lo e repetir propedéutica medular; paciente manteve cariótipo normal, imunofenotipagem sem clonalidade, porém com aumento dos mieloblastos para 5%. **Discussão:** Diante de uma eosinofilia, deve-se buscar causas secundárias, como parasitoses, atopias ou neoplasias malignas. Se excluídas, deve-se investigar causas he-

matológicas e avaliar repercussão orgânica. No caso apresentado, não foram encontradas causas de eosinofilia secundária. Propedéutica medular não sugeriu leucemia aguda com eosinofilia e os marcadores de eosinofilia associada à doença mieloproliferativa; BCR-ABL, PDGFR alfa e beta foram negativos. Apesar de PDGFR alfa negativo, optou-se por iniciar imatinibe devido à hipereosinofilia importante. O diagnóstico mais provável é uma leucemia eosinofílica crônica sem outra especificação, com resposta parcial ao imatinibe. Até o momento não houve critérios francos para iniciar corticoterapia, não sendo descartado seu início. **Conclusão:** As síndromes hipereosinofílicas são um desafio diagnóstico e terapêutico. Diante disso, devem-se correlacionar dados clínicos e exames complementares, além de conhecer suas principais etiologias.

440 HIPERTENSÃO PULMONAR E SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVA B EM USO DE BOSUTINIBE: RELATO DE CASO

Cortez A, Torres V, Duarte GO, Delamain MT, Lorand-Metze I, Pagnano KBB

Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: Os inibidores de tirosina quinase (ITKs) revolucionaram o manejo dos pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC). Tem-se notado os potenciais efeitos cardiovasculares dos ITKs de segunda geração. Não há relatos na literatura a respeito de hipertensão pulmonar (HP) com o uso exclusivo do bosutinibe, apenas em pacientes previamente tratados com dasatinibe. Este relato de caso traz uma apresentação clínica não usual de HP relacionada ao uso de bosutinibe, com melhora após suspensão do tratamento. Além do evento adverso documentado, a paciente, que se encontrava em resposta molecular e citogenética completa, desenvolveu uma síndrome linfoproliferativa B na vigência do tratamento com bosutinibe. **Relato de caso:** Paciente de 76 anos, sexo feminino, com diagnóstico de LMC, sem antecedentes de doença cardíaca ou pulmonar. O ecocardiograma pré-tratamento era normal. Iniciou tratamento com bosutinibe 500 mg em primeira linha, obtendo resposta citogenética completa aos 5 meses e resposta molecular (RMM) aos 6 meses. Após 6 anos de tratamento contínuo, passou a apresentar dispnéia progressiva, sendo solicitado ecocardiograma que evidenciou HP (PAP 61 mmHg). O bosutinibe foi suspenso após 4 meses sem a terapia-alvo, foi repetido ecocardiograma e constatada normalização da hipertensão pulmonar. A medicação foi reintroduzida em dose reduzida, retorno da hipertensão pulmonar (PAP = 45 mmHg) após 6 meses. Nesse contexto, frente à causalidade estabelecida entre o uso da medicação e o quadro clínico, optou-se por suspensão definitiva do bosutinibe. Como a paciente já apresentasse resposta molecular profunda sustentada, optou-se por não iniciar outro ITK. Antes da descontinuação do bosutinibe, a paciente já apresentava linfocitose persistente, acima de 5000/mm³, que se acentuou após a suspensão do ITK (na última avaliação 13160/mm³). A citometria de fluxo do sangue periférico evidenciou 61,4% linfócitos B com fenótipo: CD 45+/CD 19+/CD20+forte/CD79b+/IgM + forte/LAIR fraco e expressão monoclonal de imunoglobulina de membrana (cadeia leve Kappa), compatível com síndrome linfoproliferativa B crônica. Paciente em seguimento clínico e laboratorial com hemograma e PCR quantitativo para BCR-ABL, com transcritos indetectáveis na última avaliação, sem critérios para tratamento da LMC ou da síndrome linfoproliferativa. **Discussão:** A HP relacionada ao uso do dasatinibe tem sido descrita desde 2009 com relatos de resolução completa do quadro após suspensão do mesmo. O bosutinibe apresenta baixa incidência de eventos adversos cardiovasculares. Há descrições de piora da HP desencadeada por dasatinibe em indivíduos que trocaram a terapia para bosutinibe. O presente caso mostra paciente sem doença pulmonar prévia, sem uso de ITK anterior em tratamento de longa data com bosutinibe que desenvolveu HP relacionada à droga. Outro achado relevante, neste caso, é o desenvolvimento de síndrome linfoproliferativa B na vigência do bosutinibe. A associação entre LMC e distúrbios linfoproliferativos na vigência ou após suspensão de ITKs tem raras descrições na literatura. Essa evolução clínica não usual enfatiza necessidade de avaliação cardíaca pré-uso dos ITK de segunda geração e acompanhamento durante o tratamento, sendo recomendado ecocardiograma sempre que houver sintomas cardiopulmonares.

441 IMPACTO DAS COMORBIDADES NA SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA TRATADOS COM INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE

Engelbrecht F^a, Miranda ECM^b, Delamain MT^b, Duarte GO^b, Souza CA^b, Paula EV^b, Pagnano KBB^b

^a Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: O tratamento com inibidores de tirosina quinase mudou drasticamente a sobrevida de pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC), que atualmente se aproxima da sobrevida da população em geral. A presença de comorbidades também pode afetar o resultado do tratamento. **Objetivo:** Investigar o impacto das comorbidades na sobrevida de pacientes com LMC tratados com inibidores de tirosina quinase. **Métodos:** Foram coletados de prontuários médicos dados clínicos e laboratoriais de pacientes com LMC tratados em um único centro, de janeiro de 2011 a dezembro de 2018. Dados sobre comorbidades foram coletados no momento do diagnóstico, antes do início do tratamento, e usados para calcular o escore de comorbidades de Charlson (CCI). Pelo diagnóstico de LMC, a pontuação mais baixa possível foi 2. Os pacientes foram tratados com imatinibe 400-600 mg e apenas um tratado com dasatinibe em primeira linha. O seguimento foi feito de acordo com as recomendações da *European Leukemia Net*. As probabilidades de sobrevida global (SG) foram calculadas usando o método de Kaplan Meier, e definidas pelo tempo entre diagnóstico e morte por qualquer causa, independentemente do tratamento. O modelo de Cox foi usado para as análises multivariadas. Todos os cálculos foram feitos usando a versão 24.0 do software SPSS. **Resultados:** Foram incluídos 273/310 pacientes nas análises, dos quais 37 foram excluídos por já estarem em tratamento em outro serviço. Características dos pacientes: 57,3% eram homens, idade mediana ao diagnóstico de 49 anos (14-86); 263 (96%) estavam na fase crônica da doença e 11 (4%) na fase acelerada; Sokal baixo risco 36,8%; intermediário 31,8% e alto risco 31,4%; EUTOS baixo risco 81,7% e alto risco 18,3%; a mediana de seguimento foi 92 meses (1-223). As comorbidades mais frequentes encontradas foram hipertensão arterial (27,2%); diabetes mellitus (7,5%); tabagismo ao diagnóstico (15,3%). A pontuação do escore de Charlson foi 2 (n = 131); 3 (n = 52); 4 (n = 46); 5 ou maior (n = 45). A SG em 10 anos para pacientes com CCI 2, 3 e 4 e maior ou igual a 5 foram 81% (intervalo de confiança 95% [IC]: 73%-89%), 77% (95% CI: 63%-100%), 69% (95% CI: 53%-85%), e 62% (95% CI: 38%-86%), respectivamente. A probabilidade de SG de acordo com o escore de Sokal foram 86% (baixo risco) vs. 73% (intermediário) vs. 68% (alto risco), p = 0,002 e para o escore de EUTOS 79% (alto risco) vs. 61% (alto risco), p = 0,004. A SG foi menor em pacientes com hipertensão arterial (63% vs. 80%) (p = 0,018). Na análise multivariada, considerando escore de Charlson, Sokal, Eutos, hábito de fumar, diabetes e hipertensão, os fatores de risco mais importantes para óbito foram Sokal alto e intermediário e hipertensão (Wald test, p = 0,003 e 0,049), respectivamente. Contabilizamos 58 óbitos, 22 não relacionados a LMC e 2 de causas desconhecidas. **Conclusões:** As comorbidades representam uma importante causa de mortalidade na LMC, além dos fatores de risco conhecidos relacionados à doença, como índice de Sokal e Eutos. Índices de Charlson mais elevados e hipertensão foram relacionados a uma menor sobrevida.

442 IMPACTO FINANCEIRO DA DESCONTINUAÇÃO DE IMATINIBE – UM ESTUDO FARMACOECONÔMICO

Centrone R^a, Bonafe I^a, Miranda ECM^b, Seguro FS^c, Magalhães GH^d, Clementino N^e, Moellmann-Coelho A^f, Luise I^g, Conchon M^h, Gonçalves NN^b, Bortololini Jⁱ, Fogliatto LMⁱ, Souza CA^b, Pagnano KBB^b, Bendit I^c

^a Instituto Hemomed, São Paulo, SP, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^c Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^d Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^e Grupo Oncoclínicas, Belo Horizonte, MG, Brasil

^f Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), São Paulo, SP, Brasil

^g Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^h Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil

ⁱ Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON), Florianópolis, SC, Brasil

^j Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: O PCR quantitativo (PCR-Q) para BCR-ABL é um teste essencial para monitoramento do Sistema Único de Saúde (SUS). **Objetivos:** Determinar a proporção de pacientes com RM4.5 usando imatinibe (IM), sustentada por no mínimo dois anos em uma análise de vida real e o impacto financeiro de uma eventual descontinuação. **Material e métodos:** Ao todo, 151 casos diagnosticados com LMC em fase crônica em tratamento com Glivec, entre jan/2010 e dez/2011 foram analisados. IM genérico tem sido usado desde junho de 2013 no tratamento de pacientes do SUS. O tempo de tratamento foi determinado pela mediana de idade ao diagnóstico (46 anos) e a expectativa de vida (75 anos), determinada por dados do IBGE – 2015 (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). O custo de tratamento estimado com Glivec mensal foi de USD 3.257,54 e o custo com IM genérico foi de USD 365,48; o valor unitário do PCR-Q foi estimado em USD 117,49. Pacientes que tiveram troca para ITK de segunda geração ou com idade > 75 anos foram excluídos da análise. Em uma primeira análise, foi calculado o custo do total do tratamento até a idade mediana de expectativa de vida, em um cenário sem descontinuação. Uma análise secundária consistiu em um cálculo hipotético de descontinuação, na qual 50% destes pacientes permaneceriam em resposta molecular profunda na ausência de tratamento, baseada em dados de literatura. O custo do tratamento entre 2010 e dez/2013 foi estimado pelo custo de Glivec e depois desse período, com o custo do genérico, incluindo 04 exames de PCR anuais. Na análise do grupo hipotético de descontinuação, foram considerados o custo de exames de PCR: mensais no primeiro ano, bimestrais no segundo ano e trimestrais até os 75 anos de idade. **Resultados:** No total, 151 casos foram analisados, com mediana de idade ao diagnóstico de 45 anos. Destes, 56 (37%) obtiveram RM4.5 estável, numa mediana de 71 meses, com mediana de seguimento de 8 anos. Na última data de seguimento, 108 pacientes ainda estavam em tratamento, 10% (11/108) com Glivec e 90% (97/108) com IM genérico. Dos 56 pacientes, foram excluídos: 4 com idade maior que 75 anos; 13 que trocaram para ITK de segunda geração, e um que foi submetido a transplante alogênico. Destes, 38/56 (25%) pacientes obtiveram RM4.5 em uso de IM, elegíveis para análise. Análise 1: A projeção de custo total de tratamento de 38 pacientes elegíveis, com uso contínuo de IM e exames de monitoramento semestrais, em uma mediana de seguimento de 29 anos de tratamento foi de USD 9.363.866,00. Análise 2: Projeção de custo após descontinuação de IM genérico, estimando-se que 50% dos pacientes reiniciariam o tratamento. Análises, então, o tratamento contínuo de 19 pacientes com exames de monitoramento trimestrais, considerando-se os custos de PCR mensais no primeiro ano, bimestrais no segundo ano e trimestrais até os 75 anos. O gasto total deste grupo seria de USD 7.823.515,00. A eventual descontinuação resultaria em uma economia de USD 1.540.340,00 em 29 anos. Com este valor, seria possível custear testes para 219 pacientes em um período de 29 anos, ou 12.110 exames de PCR por ano. **Conclusões:** O PCR-Q é fundamental no manejo da LMC e no monitoramento da descontinuação em pacientes elegíveis. Os resultados farmacoeconômicos demonstrados podem modificar a política de saúde pública atual e viabilizariam a cobertura destes exames essenciais ao monitoramento.

443 INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Oliveira BC, Rosa DC, Garcia JRS, Souza IS, Saraiva TES, Freitas ACMS, Nasralla FD

Universidade Feevale, Nova Hamburgo, RS, Brasil

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma desordem mieloproliferativa, na qual os pacientes apresentam leucocitose com desvio à esquerda, com granulócitos diferenciados e esplenomegalia. Geralmente são assintomáticos, fazendo com que a descoberta da doença muitas vezes demore para acontecer. O curso da doença geralmente ocorre em três etapas: fase crônica – onde normalmente ocorre o diagnóstico –, fase acelerada e fase blástica. Em 1960, foi identificado o cromossomo Philadelphia (Ph), resultante da translocação entre os genes ABL do cromossomo 9 e BCR do cromossomo 22, gerando um oncogene híbrido BCR-ABL. O cromossomo Ph é encontrado em 95% dos pacientes com LMC e codifica uma proteína com ação anormal tirosina quinase, responsável pelo desenvolvimento da doença. Em condições normais, a tirosina quinase regula diversas atividades no ciclo celular. A proteína alterada pelo oncogene, ao se ligar com trifosfato de adenosina (ATP), transfere fosfato para resíduos de tirosina em proteínas específicas.

Após as fosforilações, essas proteínas criam uma cascata de ativação que resulta em um crescimento descontrolado. As novas drogas usadas na terapia ocupam o local de ligação ao ATP, fazendo com que não haja doação de fosfato e, conseqüentemente, não há ativação da cascata de sinalização, inibindo a divisão celular. A descoberta desse mecanismo foi fundamental para o desenvolvimento de terapias-alvo para paciente com LMC. Dessa forma, buscou-se fazer uma revisão bibliográfica em artigos publicados nas bases de dados Pubmed, Scielo e Google Scholar, a partir do ano de 2009, sobre os inibidores da tirosina quinase no tratamento da LMC. A análise dos dados revelou que o fármaco imatinibe, primeiro inibidor da tirosina quinase desenvolvido, revolucionou o tratamento da LMC. O imatinibe é um inibidor competitivo do sítio do ATP na enzima BCR-ABL. Este bloqueio previne a transdução de sinais de energia necessários para a proliferação celular e apoptose. Apesar do tratamento da LMC com imatinibe tenha alcançado ótimos resultados, cerca de 20% a 30% dos pacientes podem apresentar resistência. Na resistência primária, o paciente não apresenta resposta desde o início do tratamento, enquanto, na resistência secundária, o paciente inicialmente apresenta resposta, porém esta é perdida ao longo da evolução. Entre os mecanismos de resistência, mutações no oncogene BCR-ABL representam a causa mais comum. Para tratar os pacientes resistentes ou intolerantes ao imatinibe, novas gerações de inibidores da tirosina quinase foram desenvolvidas – dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe e ponatinibe. Dentre os inibidores das novas gerações, o ponatinibe é indicado para o tratamento de pacientes que se mostraram resistentes ou intolerantes a terapias anteriores com quaisquer inibidores de tirosina quinase. Pôde-se concluir que é de extrema importância o monitoramento da resposta ao tratamento com imatinibe afim de se protocolar a melhor opção terapêutica. Novos estudos são necessários a fim de se melhor compreender os mecanismos de resistência e, assim, formular novos fármacos e aprimorar ainda mais os tratamentos para LMC.

444 KNOCKOUT OF RESISTANCE-RELATED MICRORNAS SENSITIZES CML CELLS TO IM THERAPY

Bertzoti-Coelho MG^a, Hanniford D^b, Souza LEB^c, Cacemiro MC^a, Cominal JG^a, Barretto GD^a, Hernando E^b, Castro FA^a

^a Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b NYU Langone Medical Center, New York, United States

^c Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm and central to the CML pathogenesis is the BCR-ABL1 oncogene that encodes the Bcr-Abl protein with a constitutively tyrosine-kinase (TK) activity, responsible for abnormal cell growth, proliferation and resistance to cell death. The failure of CML patients to the TK Inhibitors treatment has raised the need for more knowledge regarding the CML pathogenesis and progression, as well as the description of new therapeutic targets and biomarkers besides the classic BCR-ABL1. MicroRNAs are post-transcriptional gene regulators that play important roles in the control of development, differentiation, proliferation, and apoptosis. Changes of expression levels of miRNAs compared to the corresponding normal tissues have been pointed as drivers in the development of malignancies. Thus we aimed to identify the miRNAs related to the resistance phenotype to Imatinib Mesylate (IM) in CML. To establish the signature of the most relevant microRNAs contributing to the resistance of CML cells to IM treatment, we performed a phenotypic screen based on the pLX-miR Library in LAMA-84 sensitive (S) and resistant (R) CML-cell lines. The pLX-miR Library is a miRNA-focused CRISPR-Cas9 library that contains 8382 sgRNAs, of which 7382 sgRNAs target 1594 annotated human primary miRNAs and 1000 sgRNAs are non-targeting control sgRNAs with no target sites in the human genome. First, we infected LAMA-84S and LAMA-84R cells with Cas9 vector and, once established the LAMA-84S-Cas9 and LAMA-84R-Cas9 cell lines, those cells were transduced with the pool of sgRNAs lentivirus in three separate biological replicates. All the replicates were grown in parallel for four weeks and genomic DNA was harvested at time zero, time one (after 2 weeks of grown) and time two (by the end of the four weeks of grown). DNA samples were then submitted to Next-Generation Sequencing to quantify the frequency of each sgRNA in the three time-points studied. The algorithm used for

counting and analysis was the Model-based Analysis of Genome-wide CRISPR/Cas9 Knockout (MAGECK). We ranked the sgRNAs which frequency of expression was lost over the three time-points of the screen among the replicates of LAMA-84R cells, but not of LAMA-84S cells. In this sense, we could select the five microRNAs most related to the resistance of LAMA-84R cells to IM therapy: miR-181a-1, let-7e, miR-484, miR-616, and miR-96. Our next step is to validate these findings through the individual knockout of each of the five selected microRNAs and elucidate what biological processes and signaling pathways are responsible to sensitize the cells after the knockout of those microRNAs. With these results, we hope to contribute overcoming the resistance of CML patients to the IM therapy and description of new therapeutic targets.

445 LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA BCR-ABL+/JAK2- EVOLUINDO COM MIELOFIBROSE JAK2 +

Nascimento MCAD, Mascarenhas CF, Barbosa LGR, Santos JS, Garcia MM, Castanhel CD, Souza ABC, Nogueira MKA, Mattos ER, Higashi M

Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

Objetivos: Descrever um caso de paciente com leucemia mieloide crônica (LMC) BCR-ABL positivo, que evoluiu com mielofibrose JAK 2 positivo, que era negativo no diagnóstico. **Material e métodos:** Estudo realizado por meio da coleta de dados do prontuário. **Resultados:** Trata-se de ALPL, 48 anos, que em 2012 foi encaminhada ao Hospital Amaral Carvalho/Jaú, devido a leucocitose com desvio escalonado. Encontrava-se assintomática na admissão, com esplenomegalia de grande monta. Realizou avaliação medular, compatível com doença mieloproliferativa crônica, sem fibrose. Colheu BCR-ABL, que foi positivo, JAK 2, que resultou negativo e cariótipo com 55% de cromossomos Philadelphia. Iniciou tratamento com imatinibe, com resposta citogenética completa e molecular maior, porém, a esplenomegalia não teve regressão total. Em 2014 apresentou trombose de veia porta, iniciando anticoagulação até 2016, quando realizou ultrassonografia abdominal, com veia porta já recanalizada, hipertensão portal e aumento da esplenomegalia, sendo suspensa anticoagulação. Paciente manteve imatinibe até 2017, quando iniciou anemia e perda de um log no transcrito BCR-ABL, optando-se por nova avaliação medular, evidenciando fibrose, e JAK 2+, sendo solicitada pesquisa de mutação, que resultou em BCR/ABL variante, sendo considerada fase acelerada, e, por isso, iniciou-se dasatinibe, momento que foi solicitada avaliação para transplante de medula óssea; porém, evoluiu com hemorragia digestiva alta maciça e óbito antes do transplante. **Discussão:** A leucemia mieloide crônica é um distúrbio mieloproliferativo clonal que surge de uma translocação entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22: t (9; 22). O cromossomo Filadélfia resultante dá origem à proteína de fusão BCR-ABL, uma tirosina quinase constitutivamente ativa que impulsiona a sobrevivência e a proliferação e é responsável pela leucemogênese. Ao diagnóstico, pode haver presença concomitante de BCR-ABL e JAK2 positivo. O tratamento da LMC baseia-se na utilização de inibidores de tirosina quinase (TKIs), que alteraram dramaticamente a história natural da doença nos últimos anos. A fibrose de medula óssea no momento do diagnóstico de LMC, ou o seu desenvolvimento posterior durante o curso da doença, é um fator de mau prognóstico, e pode correr em 40% dos pacientes. Mielofibrose na LMC pode ser possivelmente mediada pelo fator de crescimento derivado de plaquetas, que é produzido por megacariócitos (clonais) e estimula os fibroblastos. Há relatos de que o uso de TKI possa reverter a mielofibrose instituída na LMC. Durante busca ativa na literatura, foi encontrado um caso como o da paciente deste relato, que apresentava JAK2 negativo ao diagnóstico, com posterior positividade (sobrepresença de LMC com Mielofibrose primária), o que muito provavelmente foi a causa da ausência de resposta à fibrose com o uso de TKI, com aumento progressivo da esplenomegalia, com hipertensão portal e suas complicações. **Conclusão:** A LMC, embora seja uma doença de bom prognóstico, pode apresentar graus variados de mielofibrose ao diagnóstico, o que diminui consideravelmente a sobrevida dos pacientes, portanto, é importante estar atento não apenas às respostas moleculares/citogenéticas, mas também à clínica do paciente, com avaliação medular diante de qualquer suspeita de fibrose concomitante, e pesquisa de JAK 2, mesmo que negativa ao diagnóstico, pois podemos não ter dados na literatura justamente pela falta de solicitação do exame, tanto ao diagnóstico como posteriormente.

446 LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA CROMOSSOMO PHILADELPHIA-POSITIVO: UM RELATO DE CASO

Lima FLO^a, Almeida FC^a, Góes FSR^b, Rocha LS^b, Oliveira YS^b, Santos JMS^a, Leite PMHAC^a, Costa EAS^c

^a Discentes da Faculdade Nobre de Feira de Santana (FAN), Feira de Santana, BA, Brasil

^b Discentes da Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana (UNEF), Feira de Santana, BA, Brasil

^c Docentes da Faculdade Nobre de Feira de Santana (FAN), Feira de Santana, BA, Brasil

Introdução: A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é um distúrbio proliferativo do sistema hematopoiético, caracterizado pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), o qual é gerado por translocação e resulta na produção da proteína BCR-ABL, sendo esta capaz de desenvolver inicialmente a neoplasia. Sua incidência se dá em um a dois casos para cada 100 mil pessoas, por ano. Classicamente, a LMC apresenta três fases distintas: a fase crônica, a fase acelerada e a crise blástica, porém, esta leucemia é diagnosticada na maioria dos casos durante a fase crônica. Caracteriza-se como fase crônica, quando se é observado em desvio para a esquerda da linhagem mielóide, com existência de mielócitos e metamielócitos imaturos, basófilos e eosinófilos. **Relato de caso:** Trata-se da descrição do caso de um paciente do sexo feminino, 48 anos, parda, vendedora, natural de Feira de Santana, Bahia. Procurou o hospital no ano de 2006, e até o momento mostrava-se hígida. Relatou sentir fraqueza, náuseas e fadiga, observou o aparecimento de hematomas pelo corpo, sangramento na boca, gengiva e nariz, além de perda de peso e aumento do volume abdominal. Foi submetida a exames laboratoriais e de imagem; hemograma apontava a contagem total de leucócitos de 201.000/mm³, sendo então solicitado mielograma e exames citoquímicos, quando obteve o diagnóstico de LMC cromossomo Philadelphia positivo, em fase inicial. Para o tratamento foi prescrita a utilização do Mesilato de Imatinibe (400 mg). Seis anos após o tratamento, a paciente apresentou alterações laboratoriais compatíveis com a recidiva da LMC, obtendo controle hematológico. **Objetivo:** Descrever o caso de uma paciente acometida pela LMC, com ênfase na abordagem diagnóstica, terapêutica e remissão da patologia. **Métodos:** As informações foram obtidas por meio da entrevista com a paciente, análise dos métodos diagnósticos e revisão de literatura nas principais bases de dados: Scielo, Bireme e Lilacs, baseando-se em publicações entre os anos de 2007 a 2019. **Discussão:** O hemograma é um exame de rotina que pode sinalizar precocemente as alterações e auxiliar no diagnóstico, tendo em vista que 50% dos pacientes portadores da LCM são assintomáticos. Ao hemograma, a paciente em questão demonstrava a presença de blastos (8%) no dia 8 de novembro de 2006, sofrendo declínio de 5% na análise do dia 23 de novembro de 2006 (3% de blastos), podendo não ser mais visto nos leucogramas do ano de 2012 e 2019. Mielócitos, metamielócitos e bastonetes mostraram taxas significativas no início da patologia, desaparecendo com o passar dos anos até sua remissão. Cabe destacar os valores de hemácias e hemoglobina, que no decorrer da patologia demonstrava valores diminuídos, alcançando valores normais após estabilização da paciente. **Conclusão:** A LCM se desenvolve devido a diversos fatores, sejam eles endógenos ou exógenos. Na paciente em questão, o diagnóstico acochado foi imprescindível para a regressão da doença.

447 LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA E LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA EM OCORRÊNCIA SIMULTÂNEA: RELATO DE CASO

Almeida PHCO^a, Pimenta MBF^b, Fialho MCE^c, Pimenta FCF^c, Teixeira DCQ^b

^a Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

^b Faculdade de Medicina Nova Esperança, João Pessoa, PB, Brasil

^c Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivo: Relatar caso clínico acerca da evolução de Leucemia Mieloide Crônica para Leucemia Linfóide Crônica. **Método:** Estudo de prontuários médicos e revisão de artigos em bases de dados. **Resultado:** Paciente sexo masculino, 56 anos, casado, administrador de empresas, natural e residente da Paraíba, com diagnóstico de LMC desde 2003, após história de esplenomegalia, leucocitose em exame de check-up e cariótipo positivo para BCR/ABL, e em uso de imatinibe 400 mg, apre-

sentou em exame de acompanhamento cefaleia, sudorese e leucocitose no hemograma. Na consulta, foram solicitados novos exames, como hemograma, cujo resultado veio inalterado, Tomografia Computadorizada de face e sumário de urina normais, além de BCR/ABL sob controle. Realizou-se biópsia de medula óssea que sugeriu infiltrado linfóide intersticial reacional, confirmado pela análise imunohistoquímica CD20 e CD3 positivos. Exames laboratoriais mostraram: Eritrócitos: 4,14 milhões; Hb: 13,4; Ht: 40,4; VCM 97,3; Leucócitos: 17.400; segmentados 40% e Linfócitos 8526; Plaquetas: 324.000; Glicemia: 115; Ureia 35; Creatinina: 1,45; Ácido úrico: 4,7; Taxa de filtração glomerular: 54 mL/min/1,73 mm²; DHL: 556 U/L; TGO: 45 U/L; TGP: 41. **Discussão:** A leucemia mieloide crônica (LMC) é a desordem mieloproliferativa caracterizada pela translocação do cromossomo 9 e o 22, de cuja fusão resulta a formação do BCR/ABL. Tal proteína promove a ativação de tirosinoquinases as quais norteiam a formação descontrolada de células mielóides. Já a Leucemia Linfóide Crônica (LMC) ocorre devido à acumulação de linfócitos B na medula óssea, e os pacientes acometidos têm mais predisposição a desenvolver doenças malignas secundárias, devido à resposta imune debilitada ou ao efeito leucemogênico da quimioterapia. Apesar de serem as leucemias mais comuns da atualidade, a coexistência entre LMC e LLC é extremamente rara, podendo ser classificada em 3 tipos: LMC precedendo a LLC, LLC precedendo a LMC ou ocorrências simultâneas. Estudos mostram que o BCR-ABL secreta interleucinas como o IL-3, que estimula a produção de linfócitos B pela medula óssea CD34+ e CD38-, o que, em alguns casos, pode justificar essa relação. **Conclusão:** Após avaliação global e diagnóstico confirmado pela biópsia de medula óssea e imunofenotipagem, paciente inicia tratamento para LMC se encontra em acompanhamento, seguindo em uso de imatinibe 400 mg. Chamamos atenção ao aparecimento da LLA após 16 anos no início da neoplasia primária.

448 LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM CRISE BLÁSTICA LINFOIDE DE LONGA EVOLUÇÃO: RELATO DE CASO

Cardoso MS, Brito FDN, Serejo MN, Blunck SS, Miranda CCA

Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil

Relato de caso: Paciente masculino, 65 anos, branco, casado, procedente e residente de São Paulo, ex-etilista e ex-tabagista, foi diagnosticado em 1993 com Leucemia Mieloide Crônica (LMC), sendo tratado, inicialmente, com hidroxiureia. Evoluiu em 1994 para fase acelerada, sendo realizado em 1995 o 1º Transplante de Células-tronco Hematopoéticas (TCTH) alogênico aparentado HLA-idêntico. Após 6 anos, apresentou recaída em fase crônica. Realizou tratamento com interferon de janeiro a julho de 2001. Em agosto deste ano, apresentou recaída molecular, retornando tratamento com interferon até fevereiro de 2002. Entrou em remissão da doença. Em 2011, iniciou imatinibe. Em 2013, evoluiu com crise blástica linfóide B e o tratamento baseou-se no protocolo HCVAD associado ao dasatinibe. No final do mesmo ano, apresentou a 1ª recaída, mantendo-se em crise blástica linfóide B, e foi submetido a 3 ciclos do esquema BFM 86. Em 2014, foi diagnosticado com a mutação v299l e iniciado nilotinibe, seguido pela realização do 2º TCTH alogênico com a mesma doadora. Permaneceu em remissão até dezembro de 2018, quando recaiu pela 2ª vez. Foi iniciado HCVAD, programação de 6 ciclos (realizou o 5º ciclo, bloco par entre junho-julho 2019) e mantido nilotinibe. A DRM de 3 meses após início do tratamento foi negativa e a de 6 meses, positiva (0,35%). Pesquisa de mutação inconclusiva. Encontra-se em programação para o 3º TCTH alogênico. **Discussão:** A LMC é uma neoplasia mieloproliferativa crônica cuja evolução natural é tipicamente trifásica: uma fase crônica indolente inicial, seguida por uma fase acelerada e, então, para uma transformação altamente agressiva, a crise blástica, que pode ser mielóide ou linfóide (B ou T). A crise blástica linfóide B é responsável por aproximadamente 30% dos casos e frequentemente responde a tratamentos usados para leucemia linfoblástica aguda com cromossomo Philadelphia positivo. Estudos demonstram remissão hematológica, citogenética e molecular após tratamento com regimes como o HCVAD associado a uso de inibidores de Tirosina-quinases (ITK's). Em pacientes com resistência ao imatinibe, o nilotinibe demonstrou segurança e eficácia, além de manter atividade com a presença da mutação v 299l. Os pacientes submetidos a TCTH alogênico apresentam maior sobrevida em relação àqueles tratados apenas com quimioterapia. Apesar disso, o prognóstico dos pacientes ainda é reservado, com resposta transitória à terapia e rápida progressão de doença, permanecendo um desafio

na prática médica onco-hematológica. A recidiva após TCTH alogênico poderia ser explicada pela alteração do microambiente no receptor ocasionada por irradiação ou quimioterapia, levando a prejuízo na vigilância imunológica, desregulação de citocinas ou homeostase para a hematopoese. O desequilíbrio homeostático entre as células-tronco e o estroma acabaria resultando na proliferação anormal das células doadoras. Neste caso, apesar de o diagnóstico ter sido realizado antes da era dos ITK's e contrariando a sobrevida ruim após transformação blástica, o paciente manteve-se vivo por 26 anos, sobrevivendo a várias recaídas e a dois TCTH's alogênicos. Embora não possamos explicar tal fato, podemos inferir que a transformação blástica da LMC não é uma entidade homogênea e algumas aberrações genéticas secundárias podem conferir prognósticos mais favoráveis, sendo necessária a realização de mais estudos sobre o tema.

449 LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM PACIENTE JOVEM

Zogbi GF^a, Rodrigues JC^a, Nicolau JE^b

^a Acadêmicos de Medicina, Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), Santos, SP, Brasil

^b Médico Hematologista, titular da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), Santos, SP, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença hematológica marcada como um distúrbio mieloproliferativo, a qual apresenta, entre outras características, o Cromossomo Filadélfia (Ph), consistindo em uma deleção no braço longo do cromossomo 22. Costuma afetar sobretudo idosos, comumente apresentando bons resultados clínicos com taxas de sobrevida de 50% em 5 anos. Via de regra, 80% dos pacientes que apresentam LMC com diagnóstico adiantado conseguem responder bem ao tratamento, obtendo uma resposta citogenética completa, dependendo do esquema terapêutico usado pela equipe médica. A terapêutica apresenta grande complexidade, apresentando cada vez mais novidades no âmbito farmacológico, sendo que os inibidores de tirosina quinase são um exemplo de terapia moderna disponível. **Objetivo:** Relatar um caso diferenciado de LMC, por acometer uma idade incomum e pela presença de uma esplenomegalia volumosa mais acentuada, quando comparada à de outros pacientes com LMC. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 16 anos, vem encaminhado sob suspeita diagnóstica de leucemia mieloide crônica, confirmada pela análise de sangue periférico, com presença de blastos. Ao exame físico mostrou volumosa esplenomegalia, mostrando-se 15 cm abaixo do rebordo costal direito e 23 cm para a esquerda, ultrapassando a linha média e tocando o processo xifoide. Apresentava múltiplas equimoses na perna esquerda. Laboratorialmente apresentava anemia, hiperleucocitose (208.000), blastocitose, linfocitose, hepatomegalia e plaquetose. **Discussão:** LMC é uma patologia relativamente rara em jovens, sendo mais restrita à faixa acima dos 60 anos, apresentando poucos casos desta patologia em pacientes abaixo da segunda década de vida. O tratamento é complexo e muitas vezes difícil de ser feito devido aos efeitos colaterais que o paciente possa apresentar, comumente representados por rash cutâneo, sintomas gastrintestinais, edema, cefaleia, mialgia e, possivelmente, mal-estar. A terapia também acarreta em leucopenia, anemia e plaquetopenia, as quais podem ser intensificadas pelas próprias características clínicas da doença.

450 LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA REFRATÁRIA A INIBIDORES DE TIROSINOQUINASE, COM EVIDÊNCIAS DE OLIGOCLONALIDADE E EVOLUÇÃO CLONAL: RELATO DE CASO

Borducchi DMM, Silva GC, Tanaka LPKO, Franchini RF, Landau R, Mauad VAQ

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

Objetivos: O objetivo deste relato foi demonstrar a apresentação e a evolução de diferentes perfis clonais e cariotípicos na história natural e patogenia dessa neoplasia, bem como ressaltar a importância da identificação do perfil mutagênico da LMC em caso de resistência medicamentosa a MI e a importância do tratamento farmacológico personalizado. **Material e métodos:** Relato de um caso e revisão não sistemática da literatura. **Resultados:** Paciente do sexo masculino, 19 anos, admiti-

do em serviço de hematologia apresentando leucocitose anômala. Ao exame físico, apresentava fadiga, cefaleia e baço palpável. Em avaliação inicial cariotípica apresentava múltiplos perfis cariotípicos distintos, apontando para oligoclonalidade. O cromossomo Ph foi observado em 2 clones distintos. Análise molecular demonstrou proteína BCR-ABL. Frente confirmação diagnóstica, iniciado imatinibe sem resposta, entrou-se com dasatinibe em segunda linha. Porém, evoluiu a crise blástica, sendo internado para quimioterapia intensiva e pesquisa de mutação. Descobriu-se mutação T315I, que confere resistência a todos os TKI disponíveis no sistema único de saúde. À época, apresentava modificação no perfil oligoclonal inicialmente evidenciado. A despeito de aparente remissão inicial, com recuperação medular, novamente se evidenciou clone Ph+. Antes da continuidade do tratamento apresentou nova crise blástica, às custas de células com cariótipo normal. **Discussão:** Este caso demonstrou, durante seu segmento, evidências claras de evolução e seleção clonal. A natureza oligoclonal, particularmente a existência de dois clones Ph+ distintos, um dos quais entrou em remissão completa, sugere perfis Ph distintos, indicador de mau prognóstico. Apresentações como essa dão importantes pistas na fisiopatologia e biologia das células tumorais e a LMC se mostra um excelente modelo para esses estudos, pela sua alta taxa de proliferação e cronicidade de apresentação. **Conclusão:** Aqui, relatamos um caso de paciente jovem com desfecho desfavorável. Análise criteriosa e entendimento do que esse caso revela é de grande interesse e demonstra a natureza oligoclonal da patologia, bem como revela em um caso de vida real, mecanismos de evolução e seleção clonal, e a importância da identificação precoce, nessa patologia, de perfis de resistência a TKI.

451 LINFOCITOSE T RELACIONADA AO USO DE DASATINIBE NO TRATAMENTO DE LMC: RELATO DE CASO

Dutra MM, Silva NAHL, Nascimento JMTPD, Carvalho EAS, Clementino NCD, Chalup MMBS

Instituto Mário Penna, Hospital Luxemburgo, Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivos: Relatar a ocorrência de Linfocitose T relacionada ao uso do Inibidor de Tirosinaquinase de segunda geração Dasatinibe, administrado no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica, bem como seu impacto na doença mencionada. **Material e métodos:** Relato de caso de paciente de 64 anos, sexo masculino, com diagnóstico de leucemia mieloide crônica em 2013, que evoluiu com linfocitose clonal durante o tratamento de 2ª linha com Dasatinibe, e revisão de literatura. **Resultados:** Paciente iniciou tratamento para Leucemia Mieloide Crônica em dezembro de 2013 com Imatinibe. Em junho de 2017 evoluiu com perda de resposta molecular, sendo iniciado tratamento de segunda linha com Dasatinibe. O paciente evoluiu com linfocitose persistente maior que 5.000/mm³ em sangue periférico. Realizada imunofenotipagem de sangue periférico em janeiro de 2018, que evidenciou Linfócitos T com imunofenótipo alterado, com perda de CD7 em 20% e aumento da expressão de CD5, além de aumento do número de células Natural killers com imunofenótipo sem alterações. Além disso, em junho de 2018 paciente cursou com derrame pleural, sendo adotada a conduta de suspensão do Dasatinibe por 3 semanas e prescrição de furosemida e corticoide, com resolução do quadro. Entretanto, em março de 2019 houve recorrência do derrame pleural, com nova suspensão temporária de Dasatinibe e uso de corticoide e furosemida. **Discussão:** A linfocitose durante o tratamento de LMC com Dasatinibe é um evento raro que pode ser correlacionada com resposta favorável; os pacientes atingem respostas moleculares mais profundas em comparação aos pacientes que não cursam com linfocitose. Ela pode ser definida como um aumento da contagem absoluta de linfócitos no sangue (maior que 3,6 x 10⁹ L) em pelo menos duas ocasiões após pelo menos 4 semanas de uso de Dasatinibe. Embora a patogênese não tenha sido totalmente elucidada, é sabido que os inibidores de tirosinaquinase de segunda geração inibem quinases que não são inibidas pelo Imatinibe, sem afetar a viabilidade das células T. Além disso, o Dasatinibe age ativando ou modulando a proliferação e função das células Natural killers. É relatado ainda aumento da frequência de derrame pleural nesses pacientes, inclusive associada como um preditor desse evento. **Conclusão:** Embora os mecanismos fisiopatológicos que expliquem a linfocitose clonal no contexto do uso de Dasatinibe não estejam totalmente elucidados, o fenômeno é clinicamente relevante devido a sua resposta antileucêmica e impacto na sobrevida dos doentes.

452 MANEJO DE LMC COM PROGRESSÃO PARA FASE ACELERADA DIAGNOSTICADA DURANTE A GESTAÇÃO: RELATO DE CASO

Tagliari G^a, Baldanzi GR^a, Boaron MB^a, Ganassoli R^a, Ferreira SA^a, Funke VAM^b, Almeida PTR^a

^a Hemobanco - Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia Ltda., Curitiba, PR, Brasil

^b Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, PR, Brasil

Introdução: A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) diagnosticada na gestação é uma condição incomum e não há protocolos ou estudos prospectivos que definam seu manejo. **Objetivo:** Relatar um caso de LMC diagnóstica durante a gestação com progressão para fase acelerada, tratada com leucaférese e quimioterápicos. **Relato de caso:** Paciente com 31 anos, encaminhada ao hematologista com 9 semanas de idade gestacional devido a leucocitose. Exames iniciais: leucócitos 231.000/mm³, hemoglobina 7 g/dL, plaquetas 704.000/mm³, medula óssea compatível com LMC, PCR BCR-ABL positivo, baço palpável a 15 cm do RCE, risco intermediário pelo escore de Sokal. Iniciado tratamento com leucaférese semanal. Na 12^a semana a paciente mantinha leucócitos acima de 200.000/mm³; foram aumentadas as sessões de leucaférese para 2 vezes por semana e acrescentou-se interferon-alfa (IFN- α) 5 milhões UI 3 vezes por semana com progressão para doses diárias. Na 18^a semana houve aumento da dose deste para 8 milhões UI/dia, devido a contagens de leucócitos acima de 100.000/mm³. Na 23^a semana apresentou síncope, dispnéia e anemia com necessidade transfusional. Devido aos sintomas, hiperleucocitose, trombocitose e risco de vida materno foi iniciado hidroxureia (HU) 1 g/dia. A partir de então, houve redução dos leucócitos, porém aumento progressivo das plaquetas, alcançando contagem de 1.278.000/mm³ na 30^a semana. Devido ao paciente ter evoluído para fase acelerada e estar no 3^o trimestre de gestação, após amplo processo de consentimento com orientação sobre os riscos fetais, foi iniciado imatinibe 400 mg ao dia e corticoide para maturação pulmonar fetal. Na 34^a semana foi realizada cesárea por indicação obstétrica. O recém-nato apresentou 1.905 g, apgar 8 no 1^o e 5^o minutos e ausência de malformações. A paciente apresentou resposta molecular ótima 3 meses após o início do ITK. **Discussão:** O manejo da LMC durante a gravidez é um desafio devido aos efeitos potenciais da terapia na mãe e no feto. Os ITKs não inibem somente a proteína BCR-ABL, mas atuam também em outras quinases que são conhecidas por terem importantes funções no desenvolvimento gonadal, implantação e desenvolvimento fetal. Assim, o uso dessas medicações, particularmente no 1^o trimestre da gestação, gera risco de malformações congênitas. A HU é um agente citotóxico que inibe a síntese de DNA, sua toxicidade embrionária é bem conhecida em animais, porém não tão clara em humanos. O IFN- α tem alto peso molecular e não inibe a síntese de DNA, assim, é considerado seguro no 2^o e 3^o trimestres da gestação. No caso relatado, a terapia de escolha no 1^o trimestre foi a leucoférese pela segurança fetal e materna; as sessões se estenderam durante todo o período de hiperleucocitose. O IFN- α foi iniciado no 2^o trimestre pela hiperleucocitose da paciente e segurança nessa fase da gestação. A HU e o imatinibe, apesar do risco fetal, foram importantes para controle das contagens hematológicas e reduzir a progressão da LMC. A gestação foi interrompida considerando os riscos materno e fetais. **Conclusão:** Enquanto não há protocolos que estabeleçam o melhor manejo da LMC na gestação, a escolha da terapia baseada na idade gestacional e na gravidade da doença, e a integração entre equipes de hematologia, hemoterapia, obstetrícia e paciente podem gerar resultados favoráveis, como no caso apresentado.

453 MASTOCITOSE SISTÊMICA AGRESSIVA: RELATO DE CASO

Pereira LKR

Hospital da Irmandade da Santa Casa de Poços de Caldas, Poços de Caldas, MG, Brasil

Objetivo: Relatar um caso raro de mastocitose sistêmica agressiva (MSA). **Material e métodos:** As informações contidas neste trabalho foram obtidas a partir de revisão do prontuário e entrevista com a paciente. **Caso clínico:** Paciente do sexo feminino, 59 anos, apresentando quadro de prurido em membros superiores e inferiores havia 3 anos, além de lesões cutâneas e plaquetopenia moderada. Nos últimos me-

ses evoluiu também com leucocitose, sudorese noturna e perda de peso. Não apresentava febre, adenomegalias, reações alérgicas ou reação anafilática. Ao exame físico apresentava fígado palpável a 4 cm do rebordo costal direito, máculas hiperocrômicas em nádega direita e manchas eritemato-arroxeadas em face dorsal dos antebraços bilateralmente. Os exames laboratoriais revelaram uma anemia discreta com Hb 10,9 g/dL, leucocitose de 34.800/m³ com predomínio de neutrófilos e plaquetopenia de 90.000/m³. A desidrogenase láctica era elevada com valor de 747 UI/L. Restante da bioquímica normal e sorologias negativas. BCR-ABL1 negativo no sangue periférico. Tomografia (TC) de abdome evidenciou hepatoesplenomegalia moderada, sem adenomegalias. TC de tórax e pescoço sem alterações. Devido à suspeita de mastocitose sistêmica (MS), foi solicitada dosagem sérica de tripsina que veio elevada, com valor de 141 ng/mL. A biópsia de medula óssea revelou uma medula hiperplásica para a idade (100%), com aumento da série granulocítica, diminuição da série eritrocítica e aumento discreto da série megacariocítica. Foram vistos numerosos mastócitos ovalados e fusiformes formando densos agregados intertrabeculares e peritrabeculares. A imuno-histoquímica evidenciou triptase difusamente positiva nos mastócitos, além de positividade para CD117 e CD25. Feito assim o diagnóstico de MAS devido à presença de citopenia (plaquetopenia) por infiltração medular maciça. Optou-se por iniciar tratamento com cladribina, com programação de realizar de 4 a 6 ciclos, seguido por transplante de medula óssea alogênico. Até o momento a paciente já realizou 2 ciclos de cladribina, com intervalo de 6 semanas entre eles, com redução parcial do prurido e da hepatoesplenomegalia e melhora significativa da leucocitose e plaquetopenia. Está aguardando o resultado da pesquisa da mutação do KIT D816V. Por estar sendo tratada pelo SUS, não será possível oferecer tratamento com midostaurin. **Discussão:** A MS é uma doença rara, sendo diagnosticada pela presença de infiltrados densos multifocais de mastócitos na medula óssea ou em outro órgão extracutâneo. Mais de 25% dos mastócitos no infiltrado devem ser imaturos, fusiformes ou ter morfologia atípica. Além disso, expressam CD25, com ou sem CD2, além dos marcadores habituais de mastócitos. A triptase é persistentemente elevada e geralmente detecta-se mutação pontual no códon 816 do KIT. Deve-se diferenciar a MS da mastocitose cutânea. Dentre os diversos subtipos de MS, é importante estabelecer se o caso se trata de MS indolente, MS associada a neoplasia hematológica, MSA ou leucemia de células mastocitárias. O tratamento varia de acordo com cada subtipo. **Conclusão:** A MS é uma doença rara e com poucos relatos de caso na literatura. Neste trabalho relatamos um caso de MSA com indicação de tratamento devido a plaquetopenia secundária à infiltração medular.

454 MASTOCITOSE SISTÊMICA AGRESSIVA: RELATO DE CASO

Graça AP, Marques FM, Souto EX, Moraes PHA, Eguez DAG, Melillo KP, Perobelli LLM

Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de Mastocitose Sistêmica Agressiva. **Relato de caso:** Paciente masculino, 47 anos, hipertenso em uso regular de medicação e controle adequado, procura atendimento médico por queixa de anemia há 1 ano. Relatou também perda ponderal de 15 kg nos últimos 5 anos e exame de urina I com presença de hematúria. Negou outras queixas ou alterações. Ao exame físico: esplenomegalia de cerca de 10 cm, com baço endurecido a palpação. Hemograma realizado em outro serviço: Hb 8,2 g/dL; Ht 27%; VCM 89 fL; Leucócitos 3820/mm³, Segmentados 2460/mm³; Plaquetas 198.000/mm³. Iniciada investigação hematológica, retornou a consulta com os exames: Hb 6,9 g/dL; Ht 23%; VCM 82 fL; Leucócitos 2.990/mm³, segmentados 1.914/mm³; Plaquetas 134.000/mm³; Coombs: negativo; Reticulócitos: 7,0% e 196.700/mm³; Eletroforese de hemoglobina normal; Eletroforese de proteínas normal; Desidrogenase láctica: 117 U/L; Haptoglobina 139,3 mg/dL; Ferro 29 μ dL; Ferritina 183,6 ng/mL; Vitamina B12 220 pg/mL; Sorologias negativas para HIV, Hepatites e HTLV. Ultrassonografia de Abdome: baço de dimensões aumentadas, contornos regulares e ecotextura homogênea, medindo 23,1 x 8,9 cm em seu maior eixo (índice esplênico uniplanar = 205,6) e fígado com sinais de hepatopatia crônica incipiente; Mielograma normocelular e com normomaturação em todas as séries, numerosos mastócitos e 2% de blastos. Biópsia de medula óssea com série eritrocítica hiperplásica; série granulocítica hipocelular; série megacariocítica hipocelular.

lar; fibrose discreta; células fusiformes e histiócitos; reticulogênese intensa. Imuno-histoquímica com positividade para MPO, glicoforina A, fator VIII, CD34, CD117, CD138, CD25. Avaliação molecular com c-Kit negativo. Foi iniciado corticoterapia com prednisona 1 mg/kg/dia. Após 2 meses, paciente apresentava ganho ponderal, melhora dos níveis hematómétricos (Hb 11,4 g/dL; Ht 32,7%; VCM 89 fL; Leucócitos 6.787/mm³, segmentados de 5.701/mm³; Plaquetas 161.000/mm³) e ao exame físico, baço palpável a 4 cm de RCE. Segue em acompanhamento ambulatorial, em desmame de corticoide, sob uso de cálcio e vitamina D. **Discussão/Conclusão:** Na mastocitose sistêmica agressiva, o curso clínico leva a lesão e disfunção de órgãos-alvo. A terapia deve ser direcionada para prevenir a liberação de mediadores de inflamação pelos mastócitos, além de controle de carga tumoral. No caso relatado, observamos o acometimento da medula óssea, resultando em anemia, além de alterações como hematúria, mostrando comprometimento geniturinário, perda ponderal por possível má absorção, sinal de disfunção de trato gastrointestinal. Optamos por realizar corticoterapia e obtivemos resposta rápida e eficaz no controle da patologia, e mantemos acompanhamento regular, com prescrição de cálcio e vitamina D, preconizados para minimizar riscos de fratura patológica.

455 MASTOCITOSE SISTÊMICA – DIFICULDADE NO DIAGNÓSTICO: RELATO DE CASO

Paula GC^a, Paula LMT^b, Mizaél RD^c, Juliani MGH^b, Miranda MD^d, Bonini M^b, Lopes DOP^b, Ramos LG^c, Medina GDS^b, Zinti K^b

^a Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP, Brasil

^c Universidade de Mogi das Cruzes (UMC), Mogi das Cruzes, SP, Brasil

^d Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), Santos, SP, Brasil

Mastocitose sistêmica (MS) é um distúrbio raro e heterogêneo, caracterizado pela exacerbada proliferação, ativação e depósito de mastócitos que são células do tecido conjuntivo, originado de células hematopoéticas da medula óssea em um ou em múltiplos tecidos, medula óssea, fígado, baço, linfonodos e incluindo a pele, o órgão mais acometido em quase 100% das formas pediátricas e mais de 80% da mastocitose do adulto. A incidência e a prevalência dessa enfermidade na população geral ainda não são conhecidas, mas o que se sabe é que ela tem um comportamento bimodal com o primeiro pico de aparecimento na primeira década de vida, e um segundo entre a quarta e quinta décadas. O diagnóstico é dificultado muitas vezes pela heterogeneidade da apresentação clínica, podendo variar de uma doença limitada à pele – mastocitose cutânea (MC), muito comum na infância e com regressão espontânea das lesões cutâneas, até casos com comprometimento extracutâneo – mastocitose sistêmica (MS), que vai desde formas indolentes até formas mais graves da doença. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a MS em 5 subtipos: formas indolente, latente, agressiva, associada à neoplasia hematológica e a leucemia de mastócitos, sendo a identificação do subtipo apresentado de extrema importância para o manejo terapêutico e o prognóstico da doença. Apresentamos um relato de caso. MAC 47 anos, sexo masculino, mulato, casado, comerciante, sem passado de exposição ocupacional a produtos químicos, natural e procedente de São Paulo, morador em Santana de Parnaíba, previamente hígido, procurou atendimento médico no mês de novembro de 2018, queixando-se de astenia intensa há 3 anos, acompanhada de mialgia importante localizada na região toracolombar de forte intensidade, de caráter limitante, que aparecia logo ao despertar pela manhã, com piora progressiva ao longo do dia e com discreta melhora ao anoitecer. Os hemogramas prévios revelaram a persistência de linfocitose (4.500 - 3.800 mm³) com monocitose > 1.000 mm³ persistente desde abril de 2016, com piora progressiva do quadro hematológico com presença de leucócitos 23.000 mm³ e piora da monocitose 8% (> 1.400 mm³), sem presença de formas jovens. Dos antecedentes pessoais, era tabagista, (1 maço/ano), hipertenso e hipotireoidismo controlado, com hipersensibilidade ao uso do Diprosan. Exame físico apresentava-se dentro da normalidade. Exames tomográficos e de rotina laboratoriais, marcadores tumorais entre outros, dentro da normalidade. O aspirado de medula óssea (MO) à época apresentava-se sem alterações clonais, assim como na imunofenotipagem, com cariótipo normal 46,XY. A biópsia de MO evidenciava MO hipocelular

para idade com discreta mastocitose leve formação de agregados de mastócitos de morfologia preservada e imunopositividade de CD117 (c-kit), Triptase de mastócitos de CD2 e CD25. A dosagem sérica da Tryptase aumentada confirmava o diagnóstico de MS. Embora classificado como MS, aguardamos, entretanto, o resultado do painel gênico mieloide estendido e da realização do teste de Hibridização *in situ* por Fluorescência (FISH) na pesquisa de neoplasia mieloproliferativa para exclusão do subtipo MS associado à doença clonal hematopoética de linhagem não mastocitária. Por ora, o paciente segue em acompanhamento hematológico, em uso de cromoglicato dissódico via nasal devido a sua ação estabilizadora, que impede a liberação de histamina, e outros mediadores responsáveis pelo processo inflamatório.

456 METFORMINA APRESENTA EFEITO ANTINEOPLÁSICO EM CÉLULAS COM MUTAÇÃO CSF3R T618I

Fonseca NP^a, Silva JLC^a, Fenerich BA^a, Fernandes JC^a, Silva ABA^a, Martins DAP^a, Garibaldi PMM^a, Pinto AL^a, Machado-Neto JA^b, Rego EM^c, Calado RT^a, Traina F^a

^a Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

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

^c Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: A alta frequência das mutações CSF3R T618I confere ativação indiscriminada do receptor de fator estimulante de colônias granulocíticas (G-CSFR) em pacientes com leucemia neutrofilica crônica, e é um importante marcador molecular para o diagnóstico diferencial e possível alvo para novas terapias. A autoativação de G-CSFR provocada por estas mutações estimula vias de sinalização pró-diferenciação, proliferação e sobrevivência como JAK/STAT, PI3K/AKT/mTOR e MAPK. O hipoglicemiante metformina tem sido associado à atividade antitumoral em tumores sólidos e neoplasias hematológicas, incluindo neoplasia mieloproliferativa JAK2^{V617F}. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos celulares e moleculares de metformina em leucemia neutrofilica crônica com CSF3R T618I. **Material e métodos:** Linhagem celular Ba/F3 transduzida para expressar a mutação clássica CSF3R T618I e células primárias de paciente com leucemia neutrofilica crônica foram tratadas *in vitro* com metformina (1 mM, 5 mM, 10 mM e 20 mM) ou ruxolitinibe (100 nM, 300 nM e 1.000 nM) por 24, 48 e 72 horas e submetidas a ensaios de viabilidade celular (MTT), IC₅₀ (CalcuSyn), apoptose (anexina V/7-AAD) e clonogenicidade (formação de colônias). Amostra de medula óssea do paciente com leucemia neutrofilica crônica foi submetida a investigação de mutações em 165 genes associados a aplasias e neoplasias hematológicas, através de sequenciamento de nova geração, e as sequências geradas foram classificadas utilizando critérios da American College of Medical Genetics (ACMG). A análise estatística foi realizada através do teste ANOVA e pós-teste Bonferroni. **Resultados e discussão:** Em células Ba/F3 CSF3R T618I, o tratamento com metformina teve efeito dose-dependente na redução da viabilidade celular ($p < 0,0001$) e na indução da apoptose ($p < 0,0001$). Os valores de IC₅₀ obtidos a partir dos ensaios de viabilidade foram 10,42; 3,73 e 6,46 mM para os tratamentos de 24, 48 e 72 horas. O tratamento com ruxolitinibe também promoveu a redução da viabilidade ($p < 0,0001$) e indução da apoptose ($p < 0,0001$). A caracterização do perfil mutacional identificou que o paciente apresentou a mutação clássica CSF3R T618I, o que foi confirmado por sequenciamento Sanger. Não foram encontradas mutações em ASXL1, TET2, SRSF2 e U2AF1. Em células primárias do mesmo paciente, a metformina reduziu a viabilidade e apoptose. O efeito mais proeminente da metformina foi observado na formação de colônias, no qual a metformina reduziu drasticamente o número de colônias quando comparado às células tratadas com veículo, e na mesma proporção comparada ao ruxolitinibe. As opções de tratamento para pacientes com neoplasias mieloides raras são limitadas e o recente avanço no entendimento do panorama molecular e de suas subjacentes alterações celulares ainda não foi refletido na prática clínica. **Conclusão:** Os resultados apresentados demonstram um efeito antineoplásico da metformina em modelos pré-clínicos de células com a mutação CSF3R T618I.

457 METFORMINA SUPRIME PROCESSOS CELULARES E MOLECULARES RELACIONADOS A MANUTENÇÃO E PROLIFERAÇÃO DA CÉLULA-TRONCO DA NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA

Coelho-Silva JL^{a,b}, Bianco TM^{a,b}, Silva ABA^{a,b}, Pereira-Martins DA^b, Fonseca NP^{a,b}, Weinhauser I^b, Rego EM^{b,c}, Chahud F^d, Machado-Neto JA^e, Figueirido-Pontes LL^{a,b}, Traina F^{a,b}

^a Divisão de Hematologia, Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Centro de Terapia Celular, Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Divisão de Hematologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^d Departamento Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

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

Objetivos: O racional pré-clínico para o tratamento com metformina em neoplasias mieloproliferativas (NMP) foi previamente estabelecido. As opções terapêuticas disponíveis são, em geral, sintomáticas, e não alteram o curso clínico natural. Atualmente, há o consenso que estratégias curativas devem atingir a célula-tronco da NMP. Interrogamos a ação da metformina sobre a função da célula iniciadora da NMP. **Material e métodos:** A indução de policitemia vera foi realizada através do transplante células totais de medula óssea (MO) do animal Jak2WT/V617F-CD45.2 em receptores Pep/Boy (CD45.1) letalmente irradiados. Após 4 semanas, os animais foram randomizados para os grupos tratados (n = 4) e veículos (n = 6) de acordo com o quimerismo em sangue periférico (SP) e peso. O tratamento consistiu em metformina (125 mg/kg/dia, I.P.) ou veículo (PBS) por 6 semanas. Os animais foram avaliados quanto a quimerismo e subpopulações celulares em SP, à frequência de progenitores eritroides no baço e MO, bem como à frequência de células-tronco e progenitoras hematopoéticas (CTPH) na MO por citometria de fluxo (LSK: Lin-Sca-1⁺C-Kit^{hi}/long-term CTPH[LT-CTPH]; LSKCD48-SLAM+/short-term CTPH[ST-CTPH]; LSKCD48+SLAM+/progenitor multipotente [MPP]: LSKCD48+SLAM-; progenitores mieloides [LK: Lin-Sca-1⁺C-Kit^{hi}/progenitor mielo-eritroide [MEP]: LKCD34-CD16/32-/progenitor mieloide comum [CMP]: LKCD34+CD16/32-/progenitor granulocítico [GMP]: LKCD34+CD16/32+). As células estromais da MO foram avaliadas segundo as frequências de macrófagos (F4/80+CD11b+), macrófagos inflamatórios (M1-F4/80+CD11b+CD11c+), arteríolas (Cd45/Ter119-CD31+Sca-1+), osteoblastos (Cd45/Ter119-CD51+Sca-1-) e células-tronco mesenquimais (Cd45/Ter119-CD51+Sca-1+). Células c-Kit da MO foram enriquecidas utilizando depleção imunomagnética e utilizadas para PCR array (cell cycle [PAMM-020Z] e apoptosis [PAMM-012Z], Qiagen). **Resultados:** O tratamento com metformina reduziu a contagem de plaquetas (média para veículo vs. metformina: 4.370×10^3 /uL vs. 3.451×10^3 /uL; p = 0,04) e o quimerismo CD45.1/CD45.2 no SP (92,7% vs. 88,9%; p = 0,03). Houve uma tendência de diminuição de progenitores eritroides imaturos no baço (Pró-eritroblastos: 0,91% vs. 0,53%; p = 0,06; progenitores eritroides precoces 37,4% vs. 32,4%; p = 0,11), acompanhado pelo aumento dos progenitores tardios (16,2% vs. 27,2%; p = 0,008). Metformina aumentou a frequência de ST-CTPH (0,06% vs. 0,29%; p = 0,001). Células mononucleares da MO (CMMO) de animais tratados com metformina apresentaram capacidade clonogênica diminuída (2,5 colônias/1000 CMMO vs. 8,6 colônias/1000 CMMO; p < 0,01). O tratamento com metformina não alterou as frequências de progenitores eritroides, LT-CTPH, MPP, MEP, GMP e CMP, bem como não alterou a frequência das células estromais na MO. Em células c-Kit, metformina reduziu e aumentou a expressão de 31 e 64 genes, respectivamente. Metformina reduziu a expressão de genes anti-apoptóticos (Bcl2 [Fold-change: 0,33] e Xiap [0,48]), reguladores do ciclo celular (Cdkn2a [0,21], Ccnd1 [0,27] e Ccn1a [0,42]), e aumentou a expressão de membros da família de Trp53 (Trp63 [4,1] e Trp53 [2,1]), genes pro-apoptóticos (Bid [2,5] e Bcl10 [1,9]) e genes de resposta a estresse celular (Atm [66,9] e Cdkn2a [3,1]). **Conclusão:** O tratamento com metformina reduz a hematopoese extramedular e a capacidade clonogênica, atuando sobre processos celulares e moleculares de manutenção da célula-tronco da NMP.

458 METILAÇÃO E EXPRESSÃO DE GENES HOXA EM MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

Robledo ML^a, Vieira RR^a, Benedito SS^a, Pires V^a, Diniz C^a, Daumas A^b, Solza C^c, Zalberg I^a, Mor BM^a

^a Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

^c Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Mielofibrose primária (MFP) é uma neoplasia mieloproliferativa associada a mutações em JAK2, CALR ou MPL. Mutações em genes reguladores epigenéticos como o ASXL1 estão associadas a maior probabilidade de transformação leucêmica e conferem mau prognóstico. **Objetivo:** Avaliar o efeito de mutações em ASXL1 no perfil de metilação e na expressão gênica de genes HOXA na MFP. **Material e métodos:** Pacientes com MFP diagnosticados pelos critérios da OMS e referidos ao laboratório de Biologia Molecular do CEMO-INCA foram incluídos nesse estudo. Como controle, foram utilizadas amostras de doadores. Granulócitos primários foram separados por gradiente de Ficoll e células-tronco/progenitores hematopoéticos (CTH) CD34+ foram obtidas a partir de PBMC por esferas magnéticas. As CTH foram submetidas a diferenciação granulocítica *in vitro* durante 21 dias em meio sem soro com citocinas. A cada 7 dias, as células foram caracterizadas por morfologia e imunofenotipagem. Além disso, foram utilizadas no estudo linhagens iPSC modelo de LMA pós-PMF com mutação em ASXL1 e controle, de onde se derivaram os corpos embrioides (EB). Após extração de DNA e conversão com bissulfeto de sódio, o estado de metilação de promotores dos genes HOXA foi analisado por PCR seguido de sequenciamento direto. Após extração de RNA, a expressão dos genes de interesse ASXL1, HOXA 6,7,9,10,11 e 13 foi determinada por qRT-PCR usando SYBR Green. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as variáveis e p < 0,05 foi considerado significativo. **Resultados:** Neste estudo, foram avaliadas 25 amostras de granulócitos primários de pacientes com MFP (21 ASXL1 WT e 4 ASXL1 mut) e 10 de amostras de controles; amostras ao longo da diferenciação granulocítica *in vitro*, amostras de iPSC e EB. Em granulócitos primários, foi observado que as CpGs 5 na região analisada do promotor de HOXA6 se apresentavam não metiladas, enquanto as 3 apresentaram-se parcialmente metiladas. Ao longo da diferenciação granulocítica a partir de CTH e da diferenciação para EB a partir das iPSC, observaram-se diferenças no estado de metilação de alguns sítios CpGs em regiões promotoras de HOXA 6, 7 e 9. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas no perfil de metilação entre amostras ASXL1 WT e mut. Do mesmo modo, não houve diferença significativa na expressão dos genes ASXL1 e HOXA entre granulócitos de pacientes com MFP ASXL1 WT e mut. **Discussão:** Expressão aberrante de genes HOXA é característica em algumas leucemias e poderia favorecer transformação na progressão da MFP que cursam com mutações em ASXL1. No entanto, nos granulócitos de pacientes MFP não observamos expressão alterada de genes HOXA nem sítios CpG diferencialmente metilados. Na diferenciação mieloide normal, é descrita na literatura uma diminuição gradual nos níveis de expressão de genes HOXA de estádios iniciais para os mais diferenciados. **Conclusão:** Neste trabalho, usamos diferentes modelos para estudar a metilação e expressão dos genes HOXA em células hematopoéticas primárias e derivadas *in vitro* de MFP e controles. Para avaliar o possível efeito de mutações ASXL1, pretendemos incluir mais pacientes no estudo.

459 MIELOFIBROSE PRIMÁRIA E ESPLENOMEGALIA RESISTENTE A HIDROXIUREIA EVOLUINDO COM HIPERTENSÃO PORTAL E PULMONAR

Negreiros ES, Roziq BOA, Negreiros FJ

Hospital de Amor Amazônia, Porto Velho, RO, Brasil

Objetivo: Relatar caso clínico de paciente com mielofibrose primária e esplenomegalia resistente a hidroxiureia cursando com hipertensão portal e pulmonar. **Material e métodos:** Análise retrospectiva de prontuário médico. **Relato de caso:** P.A.F, masculino 73 anos, previamente hígido, diagnóstico de mielofibrose primária MFP JAK 2 positivo, DIPSS plus intermediário 2. Ao diagnóstico apresentava anemia sintomática, leucocitose e esplenomegalia leve, com EPO limite inferior. Solicitado

ruxolitinibe e iniciado tratamento com hidroxíureia e eritropoietina. Evoluiu com melhora da anemia e controle da leucocitose, porém apresentava piora progressiva da esplenomegalia e, após 2 meses do início do tratamento, paciente evoluiu agudamente com edema de membros inferiores, ascite volumosa e desconforto abdominal. Suspendeu-se eritropoietina e foi iniciada investigação da síndrome edemigênica: sorologias, proteinúria e albumina normais, USG de abdome sem sinais de trombose com esplenomegalia maciça e hepatomegalia moderada. Após análise do líquido ascítico gradiente albumina soro ascite (GASA) > 1,1 sugestivo de síndrome de hipertensão portal, ADA normal, ausência de células neoplásicas, ecocardiograma FE normal e hipertensão pulmonar importante PSAP 76 mmHg. Frente à exclusão de outras causas de síndrome de hipertensão portal aguda, associou-se a piora da esplenomegalia ao uso de eritropoietina e progressão da doença com esplenomegalia maciça e metaplasia mieloide hepática. No momento, paciente em programação de realizar radioterapia esplênica, caso não consiga ruxolitinibe. **Discussão:** MFP ocorre devido à proliferação clonal de células-tronco hematopoéticas pluripotentes, deposição anormal de citocinas e fatores de crescimento anormal na medula óssea com consequente fibrose medular e hematopoese extramedular. Os principais sintomas são anemia, leucocitose, esplenomegalia e sintomas constitucionais. Hipertensão portal pode se desenvolver em alguns casos de MFP como consequência do aumento do fluxo esplênico, metaplasia mieloide hepática e trombose de veia esplênica. Em situações especiais pode ainda ocasionar hipertensão pulmonar. No cenário Sistema Único de Saúde (SUS), o tratamento da esplenomegalia em pacientes refratários a hidroxíureia é desanimador, com indisponibilidade de ruxolitinibe resta poucas opções terapêuticas. A esplenectomia é uma opção nos casos de esplenomegalia sintomática não controlada, sendo relacionada à morbidade de 31% e mortalidade de 9%, não sendo realizada algumas vezes devido à performance status do doente e possíveis complicações como sangramento, infecção e trombose. Baixas doses de radiação são uma possibilidade terapêutica e tratamento de escolha em pacientes com hematopoese extramedular em outros sítios que não fígado e baço e para MFP relacionada à hipertensão pulmonar, indicado no cenário do paciente estudado. Vigilância é necessária quanto à toxicidade hematológica após radioterapia esplênica, e acompanhamento com hemograma se faz necessário. **Conclusão:** O tratamento para MFP permanece insatisfatório, a maioria dos pacientes é de idosos e não candidatos ao transplante de medula óssea. Atualmente, não há medicação capaz de mudar a história natural da doença, e as opções fornecidas pelo SUS apresentam efeitos colaterais de difícil manejo.

460 MIELOFIBROSE PRIMÁRIA: UMA REVISÃO

Rosa DC, Garcia JRS, Souza IS, Oliveira BC, Saraiva TES, Freitas ACMS, Nasralla FD

Universidade Feevale, Nova Hamburgo, RS, Brasil

A mielofibrose primária (MFP) é um tipo de câncer classificado como a pior neoplasia mieloproliferativa com cromossomo Philadelphia negativo (Ph-). Tendo em vista essa grave doença, o objetivo deste trabalho foi caracterizá-la, com ênfase nos genes presentes. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica realizada por meio das bases de dados científicas PubMed, MEDLINE e SciELO, com critérios de inclusão artigos publicados entre 2016 e 2019, relacionados ao assunto. A MFP acomete pessoas a partir dos 50 anos e, como sua progressão é mais lenta, o prognóstico é de 10 anos de vida, em média. Inicialmente não apresenta sintomas, mas a anemia pode levar a fraqueza e cansaço, além de perda de peso e dor abdominal. Também pode-se apresentar febre, sudorese noturna, palpitações, falta de ar e hemorragias. Sua origem está na transformação neoplásica de células-tronco, que leva à hiperplasia de megacariócitos e de monócitos que liberam fator de crescimento fibrinogênico, ocorrendo um estímulo exagerado de tecido fibroso. Esse estímulo resulta na diminuição da produção de eritrócitos, alterando também sua forma e causando, além de anemia, hepatomegalia e esplenomegalia (devido à tentativa do corpo de equilíbrio da produção de células sanguíneas por estes órgãos). Os leucócitos e as plaquetas também podem apresentar oscilação de quantidade (ou muito alta ou muito baixa) e deformação. Com a progressão dessa doença, a fibrose toma conta da medula óssea, diminuindo a produção de todas as séries das células sanguíneas, transformando-se em uma anemia intensa, onde os leucócitos já não conseguem desempenhar o seu papel de defesa e as plaquetas o seu papel de coagulação, além de apresentar alto risco de

transformação leucêmica. O diagnóstico de MFP é feito depois da análise da lâmina de uma amostra de sangue, verificando os eritrócitos imaturos e deformados, juntamente da anemia, que sugere uma punção de medula óssea para confirmar. É realizado também raio-x e ressonância magnética para avaliar o fígado e o baço. Fazem parte de sua patogênese diversas mutações, as quais culminam para seu diagnóstico. A Organização Mundial da Saúde (OMS) caracteriza diferentes critérios para as duas classificações de MFP: pré-fibrótica e abertamente fibrótica. Dentre eles estão mutações nos genes JAK2 V617F (Janus Quinase 2), CALR (calreticulina), MPL W515L/K (vírus oncogene da leucemia mieloproliferativa), com frequência aproximada de 60%, 10% e 20%, respectivamente. Entretanto, 10% dos pacientes com MFP não desenvolvem nenhuma dessas três mutações e são considerados "tríplo-negativos". Entretanto, diversos genes foram reportados na MFP e ajudam na sua classificação de prognóstico, como EZH2, TET2, ASXL1 e DNMT3A (envolvem processos epigenéticos); SRSF2, SF3B1 e U2AF1 (mecanismo espliceossoma); TP53, IDH1/2 e IKZF (evolução da doença). Atualmente existem três sistemas de prognóstico: o Sistema Internacional de Pontuação de Prognóstico (ISPP), utilizado somente no momento de prognóstico; o Sistema Dinâmico Internacional de Pontuação de Prognóstico (DIPPS); e o DISS-plus, que podem ser utilizados a qualquer momento do acompanhamento. Conclui-se que a MFP é uma doença mieloproliferativa, na qual estão envolvidos diversos genes que são úteis para diagnóstico e prognóstico. Os genes mais comuns encontrados são o JAK2, CALR e MPL; o restante, apesar de serem promissores para prognóstico, são raramente encontrados, o que dificulta o acesso.

461 MONOCITOSE, FIBROSE MEDULAR E PRESENÇA DA MUTAÇÃO JAK2 – IMPORTÂNCIA DA CITOMETRIA DE FLUXO E DA CARGA ALÉLICA JAK2 V617F NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÔNICA JAK2+ E MIELOFIBROSE PRIMÁRIA COM MONOCITOSE

Herculani JEC, Vassall LC, Furtado VM, Figueiroa HTR, Guirão FP, Sandes AF

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Descrever e discutir sobre o desafio diagnóstico em pacientes com monocitose, associada a fibrose medular e mutação JAK2 e a importância dos exames complementares para distinção entre etiologias. **Material e métodos:** Coleta de dados em prontuário médico e revisão de literatura. **Resultados:** Homem, 79 anos, oligossintomático, apresentou esplenomegalia de 10 cm do rebordo costal e hemograma mostrando Hb 11,9 g/dL, Leucócitos 23,9 x 10⁹/L com desvio à esquerda, monócitos 3,1 x 10⁹/L (13%) e plaquetas 195 x 10⁹/L. Mantinha monocitose superior a 1 x 10⁹/L por mais de 6 meses. Optou-se por investigação medular, que mostrou mielograma sem alterações citomorfológicas significativas e estudo anatomopatológico apresentando celularidade aumentada para idade, panmielose, megacariócitos em número aumentado e formas atípicas, núcleos hipo e hiperlobulados, agregados e fibrose grau 3. Pesquisa do BCR-ABL1 negativa e mutação JAK2 V617F presente, com carga alélica de 36%. O estudo do compartimento monocítico em sangue periférico por citometria de fluxo mostrou a presença de 89% de monócitos clássicos (CD14+/CD16-), um achado não compatível com LMMC. Os achados citomorfológicos (ausência de displasia eritroide/mieloide e megacariócitos hiperlobulados), associados a elevada carga alélica JAK2 V617F (> 25%) e menos de 94% de monócitos clássicos favorecem o diagnóstico de mielofibrose primária fase fibrótica. **Discussão:** LMMC é uma neoplasia mieloide caracterizada por produção anormal e acúmulo de monócitos (monocitose absoluta ≥ 1 x 10⁹/L e monocitose relativa ≥ 10%) no sangue periférico. Contudo, monocitose é um achado não específico da LMMC e pode ser encontrada em outros tipos de neoplasias mieloides, como leucemia mieloide crônica e neoplasias mieloproliferativas (NMP) JAK2+. No entanto, a mutação JAK2 V617F pode ocorrer em 5%-10% dos casos de LMMC e estes pacientes geralmente apresentam sinais de mieloproliferação, incluindo fibrose medular. Dessa forma, o diagnóstico diferencial entre LMMC JAK2+ e NMP JAK2+ com monocitose é extremamente desafiador, especialmente em casos de MF, uma vez que eles apresentam anemia e megacariócitos atípicos. A carga alélica da mutação JAK2 auxilia no diagnóstico diferencial, uma vez que ela é baixa em pacientes com LMMC (< 25%) e elevada em pacientes com NMP. Mais recentemente, a citometria de fluxo de sangue periférico vem sendo utilizada para o diagnóstico

de LMMC. Em pacientes com monocitose absoluta, a presença de > 94% de monócitos clássicos (CD14+/CD16-) no sangue periférico pode identificar LMMC com uma sensibilidade de 90% e especificidade de 95%. Assim, em pacientes com monocitose em que a carga alélica JAK2 for elevada e que apresentem características laboratoriais associadas a MF (ausência de displasia medular e baixo número de monócitos clássicos), o diagnóstico final de MF primária com monocitose é confirmado. **Conclusão:** O presente caso ilustra os desafios diagnósticos de pacientes com monocitose e presença da mutação JAK2 e é um excelente exemplo de medicina de precisão, mostrando a importância da avaliação multidisciplinar com integração das características clínicas e achados morfológicos, imunofenotípicos e moleculares para o diagnóstico individualizado.

462 MONOSSOMIA DO CROMOSSOMO 7 EM PACIENTE COM DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DE LONGA DURAÇÃO E EVOLUÇÃO PARA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA E LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: RELATO DE CASO

Eguez DAG, Marques FM, Souto EX, Graça AP, Melillo KP, Perobelli LLM

Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A presença de anormalidades citogenéticas adicionais no diagnóstico da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e durante o tratamento com inibidores de tirosina quinase (ITK) pode estar associada a falha de tratamento e/ou transformação para estágio avançado (fase acelerada ou crise blástica). Ocorrem em 5% a 10% nas células Ph negativas e, na ausência de displasia, não parecem afetar adversamente a evolução clínica. Os pacientes com monossomia 7 que surge nas células Ph negativas podem evoluir para a Síndrome Mielodisplásica (SMD)/Leucemia Mieloide Aguda (LMA). **Objetivo:** Relatar um caso de paciente portadora de LMC em uso de ITK (4ª linha), com evolução para SMD (apresentando monossomia do cromossomo 7) e posterior progressão para LMA. **Relato de caso:** Paciente gênero feminino, 38 anos, com queixa de fraqueza e sangramento gengival, além de sangramento menstrual aumentado, de longa duração e perda de 12 kg em 6 meses. Diagnóstico de LMC desde 2002, com histórico de múltiplas terapias: interferon (meses), imatinibe (6 anos), dasatinibe (2 anos) e busotinibe (1 mês), em uso atual de nilotinibe (7 anos) Na admissão apresentava pancitopenia (Hb 6,9; Leuco 990; Plaquetas 12000); mielograma com 6% de mieloblastos e diseritropoese; imunofenotipagem com 9,3% de mieloblastos; biópsia de medula óssea hiperplásica e diseritropoese; cariótipo: monossomia do cromossomo 7; BCR/ABL 0,0050. Foi coletado HLA da paciente e seus irmãos, e a mesma foi encaminhada para avaliação com equipe de transplante de medula óssea. Inicialmente foi feito tratamento com decitabina (1 ciclo), sem resposta. Evoluiu posteriormente com piora das citopenias e aumento do número de blastos em medula óssea, sendo diagnosticada progressão para LMA. Iniciada quimioterapia de indução com idarubicina e citarabina (3+7), também sem resposta. Posteriormente evoluiu com quadro infeccioso grave (choque séptico de foco abdominal) e evolução para óbito, apesar de terapia antimicrobiana de amplo espectro. **Discussão/conclusão:** As anormalidades cromossômicas adicionais na LMC podem ser achados transitórios ou persistentes. Sua presença geralmente não afeta o curso da doença, mas em alguns casos, como o que relatamos, pode haver relação com a transformação para SMD e LMA. Assim, ressaltamos a importância do monitoramento citogenético com finalidade de detectar precocemente a progressão da doença para decisão terapêutica adequada como mudança de ITK ou encaminhamento para transplante alogênico de medula óssea.

463 MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS AND THE DIFFERENTIAL OF THE CYTOKINE NETWORKING

Cominal JG^{a,b}, Cacemiro MC^{a,b}, Berzoti-Coelho MG^{a,b}, Frantz FG^a, Covas DT^b, Figueiredo-Pontes LL^c, Rodrigues MCO^{b,c}, Malmegrim KCR^{a,b}, Castro FA^{a,b}

^a Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Hemocentro de Ribeirão Preto, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^c Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), and primary myelofibrosis (PMF) are myeloproliferative neoplasms (MPN) characterized by an increased proliferation of mature myeloid cells and their precursors in the bone marrow and peripheral. These disorders may progress to more aggressive diseases, as post-PV/post-ET myelofibrosis or acute myeloid leukemia. The disease pathogenesis involves the presence of driver mutations (JAK2, CALR or MPL), apoptosis deregulation and bone marrow alterations as inflammation, neoangiogenesis and myelofibrosis. Here we investigated in bone marrow plasma the levels for some cytokines, chemokines and growth factors, focusing in distinguishing these three clinical entities and evaluating the bone marrow implication for deregulation production of these inflammatory and angiogenic mediators. Nineteen PV (median age = 63 years), nineteen ET (median age = 61 year), eleven PMF (median age = 64 years) and seventeen HD (healthy donors, median age = 49 years) bone marrow volunteers were enrolled in this study. The volunteers were recruited at the Ribeirão Preto Medical School Hospital, University of São Paulo (HC-FMRP/USP). Bone marrow plasma samples were used to determine the levels of inflammatory and angiogenic mediators (IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-17a, CXCL8, CXCL10, CXCL12, CCL2, CCL5, TNF- α , IFN- γ , VEGFA, HGF and GM-CSF) by a customized multiplex Luminex assay kit. PV, ET and PMF groups showed higher levels of CXCL8, IFN- γ , IL-17a, CCL2, GM-CSF, and TNF- α , compared to the HD group. Comparison between the diseases reveals a differential cytokine networking, especially for the PV group, which showed higher levels of VEGFA, IL-10, IFN- γ , IL-17a, TNF- α , and HGF compared to the PMF group; and CXCL10 and HGF compared to the ET group. The ET group exhibited elevation of VEGFA and CCL5 compared to PMF. We also evaluated the patterns of cytokine production by a categorized analysis that identifies and classifies individuals as high and low producers for each inflammatory mediator. PV patients showed a strong inflammatory profile with remarkable neoangiogenesis. They are considered high producers for all evaluated mediators, indicating that these mediators are relevant for the disease process. ET patients are considered high producers for IL-1 β , IL-6, IL-12p70, CXCL8, CCL2, CCL5, VEGFA, and GM-CSF. In contrast, PMF exhibited high producers only for CXCL10 and CCL2, indicating that in this disease the hematological niche is less inflammatory and has no active neoangiogenesis. The individuals of the HD group were considered low producers for all evaluated mediators. Our results indicate that we could use HGF, CCL2, and VEGFA as differential biomarkers for these diseases. In conclusion, PV, ET, and PMF patients exhibit a bone marrow microenvironment with distinct cytokine networking, demonstrating that the onco-inflammation, neoangiogenesis, and hematopoiesis differ between each disease. The unique PV profile favors the tumoral cell, contributing to a pro-tumoral environment and disease pathogenesis.

464 NT157 REDUZ A ATIVAÇÃO DAS VIAS JAK/STAT E NF κ B E INDUZ APOPTOSE MEDIADA POR ESTRESSE CELULAR EM MODELO JAK2V617F

Fenerich BA^a, Fernandes JC^a, Fonseca NP^a, Silva ABA^a, Rego EM^b, Machado-Neto JA^c, Traina F^a

^a Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

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

Objetivos: Evidências indicam a participação da via IGF1R-IRS na fisiopatologia das neoplasias mieloproliferativas (NMP) com mutação JAK2^{V617F}. Em trabalho anterior, nosso grupo de pesquisa descreveu os efeitos antineoplásicos do inibidor farmacológico de IGF1R-IRS1/2, NT157 em linhagens JAK2^{V617F} positivas. Em células HEL e SET2, o composto NT157 promoveu redução da viabilidade, clonogenicidade e proliferação celular, aumentou a apoptose e resultou em parada do ciclo celular em G₂/M. Exposição ao NT157 resultou em inibição de múltiplos alvos, como STAT3/STAT5 e na modulação da expressão de 23 oncogenes e genes supressores tumorais, incluindo a redução de NF κ B e aumento de JUN e FOS. Tendo em vista os achados celulares e moleculares, o presente trabalho teve como objetivo expandir a avaliação dos

mecanismos de ação do composto por meio da expressão e ativação de proteínas das vias JAK/STAT, AKT/PKB, NFκB e marcadores de catástrofe mitótica. **Material e métodos:** Células HEL JAK2^{V617F} foram tratadas com veículo ou NT157 (0,2; 0,4; 0,8; 1,6 e 3,2 μM) por 24 horas. Alternativamente, as células foram expostas ao inibidor da atividade de STAT3, 5,15-DPP (10 e 50 μM). O extrato total foi submetido a extração de proteínas. A intensidade de expressão proteica foi normalizada pela expressão da proteína endógena α-tubulina. **Resultados e discussão:** O tratamento com NT157 resultou na inibição de JAK2 e AKT nas doses de 1,6 e 3,2 μM. Quando avaliada a via de NFκB, foi identificada uma redução de NFκB, inibição da fosforilação de IKKα/β, acompanhada de menor expressão de IKKα total. É descrito que a ativação constitutiva de NFκB está relacionada com a fisiopatologia da NMP, e que a inibição combinada JAK2/NFκB representa uma potencial estratégia terapêutica. Dados prévios indicaram aumento da expressão gênica de FOS e JUN. É descrito que a ativação da proteína quinase JNK fosforila o complexo AP-1, formado pelos transcritos de FOS e JUN, mediando apoptose induzida por estresse. Para testar esta hipótese, foi verificada a expressão e ativação proteica de c-Jun e JNK. O tratamento com NT157 provocou aumento de c-Jun (total e fosforilado) e a ativação de JNK. Para verificar a genotoxicidade do composto e indução de catástrofe mitótica, previamente evidenciada pelo acúmulo de células em G₂M, foi avaliada a ativação de H2AX. Células JAK2^{V617F} apresentaram aumento da fosforilação deste marcador de dano no DNA a partir da dose de 0,8 μM, corroborando os achados anteriores. Nossos resultados prévios indicam que NT157 inibiu concomitantemente STAT3 e STAT5. Para demonstrar que em células JAK2^{V617F} os efeitos antineoplásicos de NT157 são independentes de STAT3, foi verificada a fosforilação de H2AX, bem como a clivagem de caspase 3 em células tratadas com 5,15-DPP. A inibição de STAT3 isoladamente não induziu a fosforilação de H2AX e apoptose, reforçando a hipótese de que os efeitos antineoplásicos de NT157 podem estar relacionados à inibição de STAT5, fator de transcrição diretamente relacionado a expansão mieloide induzida por JAK2^{V617F}. **Conclusão:** A ampliação do estudo da expressão e ativação proteica possibilitou a identificação de novos mecanismos de ação de NT157 em modelo celular JAK2^{V617F}. A monoterapia com NT157 inibiu JAK2 e AKT, induziu catástrofe mitótica e modulou vias relacionadas ao processo apoptótico, reduzindo a ativação de NFκB e promovendo apoptose induzida por estresse celular via complexo AP-1.

465 O OUTRO LADO DA MOEDA: PREVALÊNCIA DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA CANDIDATOS À INTERRUPTÃO DE TERAPIA COM INIBIDORES DE TIROSINO QUINASE (ITQ) EM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA BRASILEIRO E O IMPACTO NOS CUSTOS PARA O SUS

Marchesini R, Medeiros GRO, Menezes I, Funke VAM, Azambuja AP

Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: Nos últimos anos, a expectativa de vida da maioria dos pacientes com diagnóstico de LMC tem se aproximado à de indivíduos saudáveis da mesma faixa etária, devido à eficácia da terapia ITQ aliada ao monitoramento molecular. Estudos recentes comprovam a segurança da parada do tratamento após obtenção de remissão molecular profunda (RMP). **Objetivos:** Avaliar a proporção de pacientes com respostas moleculares maiores (RMM) e RMP sustentadas entre a população atendida por um ambulatório de referência em LMC do serviço público, em sintonia com estudos já publicados de remissão livre de tratamento (RLT). **Material e métodos:** Foram avaliados os pacientes atendidos no ambulatório de LMC do CHC-UFPR durante um período de doze meses, de 09/07/18 a 08/07/19, que apresentassem pelo menos um resultado de quantificação de transcritos BCR-ABL por PCR. Buscou-se resultados de exame de BCR-ABL quantitativos realizados no laboratório de Biologia Molecular do CHC-UFPR a partir de 09 de julho de 2016, através do Sistema de Informação Hospitalar. Os pacientes foram classificados conforme o nível de resposta molecular em RMM (definida como razão BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% pelo sistema internacional, EI), RM4 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01%) e RM4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,032%) de acordo com o último resultado de biologia molecular e ainda pela presença ou não de respostas moleculares sustentadas nos últimos três anos. **Resultados:** No período de doze meses, 312 pacientes com diagnóstico de LMC foram atendidos no ambulatório. Na quantificação de transcritos BCR-ABL mais recente destes pacientes, 258 (82,7%) atingiram RMM; sendo que 183 (58,7%) atingi-

ram RM4 e 157 (50,3%) RM4.5. Quando avaliados os resultados dos últimos três anos de acompanhamento, 200 pacientes (64,1%) apresentavam ao menos RMM sustentada no período, com 132 pacientes (42,3%) mantendo-se em remissão molecular profunda (ao menos RM4), sendo que 99 pacientes (31,7%) apresentavam RM4.5. **Discussão:** Estudos prévios de RLT demonstram que a estratégia de interrupção ou descalonamento de terapia ITQ em pacientes com RMP sustentada é viável e segura. Análises de custos de alguns destes estudos deixam claro que a economia gerada pela interrupção da medicação suplanta os custos do monitoramento frequente por PCR, podendo variar em magnitude a depender do ITQ utilizado ou do uso de medicação genérica. Os resultados da nossa análise demonstram que existe uma grande proporção de pacientes atendidos em serviço público que se enquadram nos critérios de resposta molecular sustentada necessários para seguir protocolos de descontinuação de terapia, porém seguem tomando as drogas pela falta de acesso ao BCR-ABL quantitativo na frequência necessária, uma vez que não há ressarcimento do exame pelo SUS. **Conclusão:** A presente análise retrospectiva de prevalência de respostas moleculares profundas em pacientes com LMC demonstra a existência de uma população considerável de pacientes atendidos em serviço público com potencial para seguir para interrupção de terapia, estratégia que se justifica economicamente no contexto em que estes pacientes estão inseridos.

466 O USO DE PIOGLITAZONA PRÉ-DESCONTINUAÇÃO DE IMATINIBE NÃO AFETOU A EXPRESSÃO GÊNICA DE PPAR-, STAT5, HIF2 E CITED2 EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA COM RESPOSTA MOLECULAR PROFUNDA

Lopes ABP, Miranda ECM, Povoia V, Vergilio BR, Furlin GCP, Delamain MT, Duarte GO, Souza CA, Paula EV, Pagnano KBB

Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Relatos preliminares demonstraram que a pioglitazona, uma droga anti-diabética que é agonista do *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR-γ), é capaz de reduzir a expressão de STAT5 e seus alvos a jusante HIF2α e CITED2, principais guardiões da quiescência das células-tronco leucêmicas (CTL). A saída da quiescência torna as CTLs mais sensíveis ao imatinibe (IM), como foi demonstrado em estudos anteriores, nos quais pacientes com LMC obtiveram resposta molecular completa após o uso de pioglitazona. Nesse contexto, foi desenhado o Estudo Piloto de Descontinuação de Imatinibe em Pacientes com LMC com Resposta Molecular Profunda - Avaliação da Pioglitazona na Remissão Livre de Tratamento (EDI-PIO) (NCT02852486). **Objetivo:** Avaliar a expressão gênica de PPAR-γ, STAT5, HIF2α e CITED2 antes e após o uso de pioglitazona em pacientes com LMC com critérios para descontinuação do tratamento. **Pacientes e métodos:** Critérios de inclusão: LMC em fase crônica, tratada com IM por pelo menos 3 anos, com resposta molecular profunda estável (RM4.5) há pelo menos 2 anos. Os pacientes receberam pioglitazona 30 mg/dia, via oral, durante 3 meses antes da interrupção do tratamento. Os níveis de BCR-ABL foram medidos por PCR quantitativo em tempo real, mensalmente no primeiro ano após a descontinuação, a cada dois meses no segundo ano e, depois, a cada três meses nos anos seguintes. IM foi reiniciado na recidiva molecular (perda da resposta molecular maior ou perda confirmada de RM4.0). RNA foi extraído de leucócitos totais de sangue periférico, pré e pós-pioglitazona, e aos 3 e 6 meses após a descontinuação do IM. Foram utilizando primers específicos para PPAR-γ, STAT5, HIF2α e CITED2 para a (reação em cadeia de polymerase quantitativa (RT-qPCR). A expressão gênica foi calculada usando a equação $2^{-\Delta\Delta CT}$. GAPDH foi usado como gene controle. A análise estatística foi realizada usando ANOVA. A remissão livre de tratamento (RLT) foi calculada a partir da interrupção de IM até recaída molecular, reintrodução de IM por qualquer causa, progressão para fases avançadas ou morte por qualquer causa. **Resultados:** Entre junho de 2016 e janeiro de 2019, 32 pacientes com LMC em fase crônica foram recrutados, dos quais 30 pacientes foram incluídos na análise de expressão gênica. A mediana de idade foi de 55 anos no início do estudo; 56,7% eram homens, 50% Sokal de baixo risco e a mediana de tratamento com IM foi de 117 meses (41-191). A mediana acompanhamento foi de 20 meses. A RLT foi de 60% em 24 meses. Onze pacientes recaíram e o IM foi reintroduzido. Não houve recaída hematológica ou progressão para as fases avançadas. Não houve diferença significativa na expressão de STAT5, PPAR-γ, HIF2α e CITA2 pré e pós-pioglitazona, aos 3 e 6 meses após a descontinuação de IM. Nenhuma diferença

foi encontrada na comparação entre o grupo recidivado vs. não recidivado. **Conclusões:** A pioglitazona não afetou a expressão gênica de STAT5, PPAR- γ , HIF2 α e CITED2 no grupo de pacientes com resposta molecular profunda. O estudo ACTIM demonstrou uma redução na expressão de STAT5 em medula óssea, mas após 6 meses de uso de pioglitazona, em pacientes com RMM, sem RM4.0. As taxas de RLT permanecem semelhantes às relatadas em outros estudos de descontinuação.

467 OCORRÊNCIA DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM UMA PACIENTE COM POLICITEMIA VERA: RELATO DE CASO

Torres V^a, Cortez A^a, Duarte G^a, Delamain M^a, Freitas L^b, Bonfio J^b, Lorand-Metze I^a, Pagnano K^a

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Departamento de Anatomia Patológica, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

A policitemia vera (PV) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica (NMP) caracterizada por mieloproliferação clonal derivada de células-tronco, resultando em eritrocitose, leucocitose e trombocitose, associada a uma mutação adquirida da tirosina quinase JAK2. No seu curso clínico há um risco variável de transformação em mielofibrose com metaplasia mieloide, síndrome mielodisplásica e, com menor frequência, em leucemia aguda, especialmente leucemia mieloide aguda. A evolução para leucemia mieloide crônica (LMC) é rara. Relatamos aqui um caso com documentação citogenética e molecular de uma paciente com PV que, seis anos após o diagnóstico, desenvolveu LMC. **Relato de caso:** Paciente feminina, caucasiana, de 70 anos, foi encaminhada para o nosso serviço em julho de 2011 para seguimento, com diagnóstico de PV desde 2009. A paciente apresentava a mutação JAK2 V617F ao diagnóstico de PV e cariótipo normal, com morfologia da medula óssea compatível com PV. Foi tratada com Hidroxiureia, mantendo bom controle da doença, com necessidade de apenas uma sangria terapêutica durante todo seguimento. Seis anos após o diagnóstico, evoluiu com anemia e leucocitose. Foram solicitados cariótipo, pesquisa de BCR-ABL e biópsia de medula óssea. No cariótipo apresentava a presença do cromossomo Filadélfia em 85% das 20 metáfases e a pesquisa do rearranjo BCR-ABL foi positiva (b3a2). Foi iniciado tratamento com imatinibe, que manteve por 5 meses, obtendo resposta molecular maior. No entanto, foi necessária a troca para nilotinibe por toxicidade cutânea grau 2, obtendo resposta molecular completa após dois meses. **Discussão:** O caso relatado preenche os critérios para PV em 2011, quando foi iniciado o acompanhamento da paciente. Ao diagnóstico o cariótipo era normal, mas o rearranjo BCR-ABL não foi pesquisado. O quadro clínico mudou seis anos depois e foi feito o diagnóstico de LMC pelo cariótipo e pela presença do rearranjo BCR-ABL. Embora seja raro, há relatos de concomitância da mutação BCR-ABL e JAK2 V167F na literatura e é importante reconhecer e investigar essa associação, seja ao diagnóstico ou na evolução, particularmente quando o padrão da doença se modifica, pois isso implica em mudanças no plano terapêutico. Além da concomitância das mutações, há relatos na literatura de pacientes que foram diagnosticados com uma NMP e, durante o seguimento clínico, evoluíram para outra NMP. Por essa razão, a mutação BCR-ABL e JAK2 V167F devem ser sempre investigadas ao diagnóstico sempre que possível, quando houver mudança no padrão da doença. No cenário das NMP, é possível a transição de um subgrupo para o outro, seja como parte da evolução natural, ou devido a tratamentos mielossupressores. É possível que as duas mutações já coexistissem ao diagnóstico de PV embora o cariótipo fosse normal, e que o clone com o rearranjo BCR-ABL tenha obtido vantagem proliferativa no curso da doença. O avanço no conhecimento dos mecanismos moleculares envolvidos na patogênese das NMP poderá esclarecer a associação entre essas patologias.

468 PANCITOPENIA SECUNDÁRIA AO USO DE IMATINIBE EM PACIENTE COM DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: RELATO DE CASO

Graça AP, Marques FM, Souto EX, Toreli ACM, Eguez DAG, Melillo KP, Perobelli LLM

Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa que representa 15% a 20% das leucemias em adultos, e

tem como base terapêutica os inibidores de tirosina quinase (TKIs). O mesilato de imatinibe foi o primeiro TKI utilizado e se mantém até os dias atuais como a terapia de primeira escolha para LMC. De acordo com estudos, algum grau de citopenia pode ocorrer em cerca de 10% destes pacientes, e pancitopenia em cerca de 2,0%. **Objetivo:** Relatar um caso de toxicidade tardia, expressa por pancitopenia grave secundária ao uso do mesilato de imatinibe, em paciente com LMC. **Relato de caso:** Paciente masculino, 26 anos, diagnosticado com LMC em março de 2018, Sokal 1,09 (intermediário), Hasford 1089,6 (intermediário), em uso regular de mesilato de imatinibe desde maio do mesmo ano, procura pronto atendimento por queixa de adinamia e odinofagia há 1 dia e febre não aferida. Relata também gengivorragia e hematomas difusos pelo corpo há 15 dias. Exame físico: sinais de amigdalite bacteriana. Hemograma (HMG): Hb 8,9 g/dL; Ht 26,6 g%; Leucócitos 2.710/mm³, Segmentados 569/mm³; Plaquetas 6.000/mm³, PCR 46,3 mg/L. HMG anterior (3 meses antes): Hb 13,4 g/dL; Ht 38,4%; Leucócitos 5.022/mm³, Segmentados 1.959/mm³; Plaquetas 116000/mm³. Mielograma: medula óssea (MO) com hipocelularidade moderada; série granulocítica com hipoplasia e 0,4% de mieloblastos; linfocitose acentuada (67,6% de linfócitos atípicos) e plasmócitos de 2,8%; série megacariocítica com hipoplasia acentuada, aumento moderado de elementos intersticiais. Biópsia de MO hipocelular (40% de células hematopoéticas, irregularmente distribuídas); série eritrocítica normocelular com maturação presente; série granulocítica hipocelular com maturação presente; série megacariocítica hipocelular com maturação presente; proporção G:E = 1:3; fibrose ausente; hemossiderina ausente; ausência de granulomas. Foi instituído tratamento antibiótico com cefepime, suspensão do mesilato de imatinibe e iniciada investigação hematológica por pancitopenia. Paciente evoluiu com piora de níveis hematimétricos e necessidade transfusional quase diária de hemácias e plaquetas. Iniciado filgrastim 300 mcg/dia. Após 15 dias da suspensão do uso do TKI paciente passou a apresentar melhora da pancitopenia, com alta hospitalar e programação de seguimento ambulatorial. HMG após 3 meses sem TKI: Hb 14,4 g/dL; Ht 44%; Leucócitos 32.300/mm³, com desvio até promielócitos; Plaquetas 123000/mm³. Reavaliação laboratorial: Cariótipo: 65% de metáfases com cromossomo Filadélfia e BCR-ABL: 18,96. Optou-se por reintrodução de TKI, com dasatinibe 40 mg/dia. Paciente apresentou melhora de leucometria, porém, queda dos níveis plaquetários – 24000/mm³, sendo reduzida dose. Segue em acompanhamento ambulatorial em conjunto com setor de transplante de MO, em busca de doador compatível. HMG atual: Hb 13,9 g/dL; Ht 42,3%; Leucócitos 6.654/mm³, Segmentados 2.529/mm³; Plaquetas 73.000/mm³. **Discussão/Conclusão:** Com o surgimento dos TKIs houve uma drástica melhora na sobrevida dos pacientes com LMC, porém podem ocorrer efeitos adversos da medicação. No caso relatado, temos um paciente que, com este tratamento, cursou com citopenias graves após meses de uso da medicação e, quando suspensa a terapia, apresentou progressão da LMC, denotando prognóstico desfavorável.

469 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, HEMATOLÓGICO E MOLECULAR DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA NA FUNDAÇÃO HEMOPA NO PERÍODO DE 2016 A 2019

Oliveira MB^{a,b}, Parente JSC^{a,c}, Barile KADS^{a,b}, Castro JAA^a, Amaral CEM^{a,b}

^a Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA), Belém, PA, Brasil

^b Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém, PA, Brasil

^c Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brasil

Objetivo: O objetivo do trabalho foi avaliar o perfil epidemiológico, hematológico e molecular de pacientes diagnosticados com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) pela Fundação HEMOPA, no período de janeiro de 2016 a julho de 2019. **Métodos:** Os dados de interesse da pesquisa foram presença dos transcritos leucêmicos B2A2, B3A2 e B2A2/B3A2 do gene BCR-ABL e achados hematológicos, que incluem contagem de plaquetas, valor de hemoglobina, número de leucócitos total, contagem diferencial de eosinófilos e basófilos. Os dados foram coletados do sistema informatizado LABMASTER utilizado na Fundação HEMOPA. Não foram utilizados dados sobre identificação nominal, iniciais dos indivíduos, bem como número de registro presente no sistema. Adicionalmente, foram coletados dados referentes a gênero e idade. Foi

utilizada a estatística descritiva, determinando-se as frequências absolutas e percentuais das variáveis qualitativas. Para as variáveis quantitativas, foram calculados os valores de média e mediana (medida de tendência central), desvio-padrão e valor mínimo e máximo (medida de variação), de acordo com as características das variáveis em estudo. **Resultados:** No período em estudo, foram realizadas 220 reações de PCR em Tempo Real para BCR/ABL, nas quais 62 pacientes foram diagnosticados com LMC; 63% eram do sexo masculino e 37% do sexo feminino; a mediana de idade foi de 39 anos; 47% apresentaram o transcrito B2A2, 29% o transcrito B3A2 e 24% o transcrito B2A2/B3A2. Com relação aos índices hematológicos, a média de leucócitos foi de 207.024 mm³, 85% apresentaram eosinofilia, 93% basofilia, 48% apresentaram trombocitose e 79% manifestaram anemia. **Discussão:** Em estudos anteriores, a maior frequência de pacientes diagnosticados com LMC eram do sexo masculino, o que está de acordo com o presente estudo. Com relação à mediana da idade, estudos anteriores relevaram que a idade está dentro do intervalo do que foi observado no presente trabalho. Entretanto, os estudos anteriores mostraram que o transcrito B3A2 apresentou a maior frequência, no entanto, o trabalho mostrou que o transcrito leucêmico mais frequente é o B2A2, o que pode ter relação com a população estudada. **Conclusão:** No estudo, nossos achados relevam que o tipo de transcrito leucêmico mais frequente não reflete com os relatos na literatura e, portanto, necessitam de mais estudos. Com relação a idade e gênero, o trabalho condiz com os estudos realizados anteriormente.

470 POLICITEMIA SECUNDÁRIA A CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS PRODUTOR DE ERITROPOETINA

Filho JTDS^{a,b}, Lacerda AP^a, Pires AZ^a, Silveira ALO^a, Sales LR^a, Dias YP^a

^a Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

^b Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Fluminense (IFF), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

Introdução: Policitemias secundárias são condições patológicas nas quais ocorre produção aumentada de hemácias, em consequência ao aumento da secreção renal de eritropoetina (EPO). Policitemia paraneoplásica associada à produção excessiva de EPO é um evento raro, ocorrendo em cerca de 3% carcinomas de células renais (CCR). **Objetivo:** Relatar um caso de policitemia secundária à produção de EPO em paciente com carcinoma renal de células claras. **Relato de caso:** Paciente feminina, 65 anos, branca, procurou avaliação hematológica com relato de dispnéia aos médios e grandes esforços há cerca 6 meses, associado a episódios de cefaleia holocraniana, tontura, discreta sensação de parestesia em extremidades de mãos e pés, evoluindo com hipertensão arterial sistêmica de difícil controle. Apresentava massa volumosa em topografia de hipocôndrio e flanco esquerdo, de difícil delimitação em decorrência da obesidade abdominal. Encontrava-se em tratamento com flebotomias periódicas em consequência a policitemia sintomática. Exames de investigação laboratoriais evidenciaram contagem de hemácias de 8,15 milhões/mm³, hemoglobina 17,2 g/dL, hematócrito 57,9%, reticulócitos 2,2%, ferro sérico 53 mcg/dL, ferritina 65,1 ng/mL, LDH 646 U/L, ureia 25,8 mg/dL, creatinina 0,7 mg/dL, mutação JAK2 V617F negativa e elevação de eritropoetina 82,5 mIU/mL (referência: 4,3 a 29,0 mIU/mL). A tomografia computadorizada de abdome evidenciou rim esquerdo com contornos lobulados e densidade heterogênea, com volumoso nódulo heterogêneo captante de contraste localizado em seu polo superior medindo 10,3 x 8,5 cm com área de necrose central. A paciente foi submetida a nefrectomia de rim esquerdo, com exame histopatológico compatível com carcinoma renal de células claras (CRCC). Após procedimento cirúrgico, evoluiu progressivamente com resolução da policitemia e normalização do hemograma. **Discussão:** A relação entre o CRCC e a policitemia secundária vem progressivamente sendo esclarecida. Trata-se de uma neoplasia geralmente associada a alterações genéticas, sendo 70% associada a mutações do gene Von Hippel-Lindau (VHL). O microambiente tumoral, geralmente hipóxico, leva as células a adquirirem modificações adaptativas, como o aumento na expressão do fator de transcrição induzido por hipóxia (HIF), que tem uma subunidade α e outra β . Os níveis de HIF- α são determinados pela tensão intracelular de oxigênio, sendo que, em condições normais, o VHL funcional decodificará uma proteína responsável pela sua rápida inativação. Em casos de mutação do gene VHL, esse processo estará comprometido, culminando no acúmulo do HIF- α no intracelular, ati-

vando elementos responsivos à hipóxia do DNA, levando à transcrição de moléculas que promovem a angiogênese, proliferação celular, resistência a drogas e progressão tumoral. Uma dessas moléculas induzidas pela hipóxia é a EPO. Entretanto, apesar da frequente expressão de EPO nos CCR, aproximadamente 35% dos pacientes desenvolvem anemia, enquanto apenas 1%-5% apresentam policitemia paraneoplásica. **Conclusão:** Neoplasias renais produtoras de EPO sempre devem ser investigadas em casos de policitemia cuja etiologia primária é afastada.

471 POLICITEMIA VERA: UMA REVISÃO

Rosa DC, Garcia JRS, Souza IS, Oliveira BC, Saraiva TES, Freitas ACMS, Nasralla FD

Universidade Feevale, Nova Hamburgo, RS, Brasil

A policitemia vera (PV) é um distúrbio mieloproliferativo crônico clonal, que ocorre devido a mutação nas células-tronco, que faz aumentar descontroladamente o valor da série vermelha, deixando o sangue mais espesso e dificultando sua passagem pelos vasos, alterando a circulação do paciente. O objetivo do presente trabalho foi analisar a doença e abordar suas características para diagnóstico e tratamento. A pesquisa foi realizada por meio de revisão bibliográfica nas bases de dados científicas PubMed, MEDLINE e SciELO, com critérios de inclusão artigos publicados entre 2008 e 2019, relacionados ao tema Policitemia Vera e seu diagnóstico. É uma doença rara que acomete pacientes acima dos 60 anos e, em longo prazo, pode evoluir para mielofibrose e até leucemia mieloide aguda. Como sintomas, apresenta queimação na palma da mão e na planta do pé, acompanhada de vermelhidão, prurido na pele, dor de cabeça, perda de peso, distúrbios na visão, esplenomegalia, trombose, fraqueza e cansaço. O diagnóstico é feito através do hemograma, que mostra eritrocitose e trombocitose, associado a distúrbios microvasculares e aumento da viscosidade sanguínea. É comum os pacientes apresentarem predisposição de trombose arterial e venosa. A Organização Mundial da Saúde (OMS) determina critérios para o diagnóstico: Aumento da hemoglobina (> 16,5 g/dL para homens e > 16 g/dL para mulheres), aumento do hematócrito (> 49% para homens e > 48% para mulheres) ou aumento na massa das células vermelhas (> 25% do valor referência) (1); biópsia de medula óssea mostrando hiperplasia celular para idade com crescimento trilinear, incluindo eminente proliferação eritróide, granulocítica e megacariocítica (2); presença de mutações nos genes JAK2 (Janus Quinase 2) V617F ou éxon 12 de JAK2 (3); baixo nível de eritropoetina (critério menor). O diagnóstico se dá pelas combinações 1 + 2 + 3 ou 1 + 2 + menor. O tratamento para quem não apresenta muitos sintomas, em uma forma mais leve da doença, é apenas o acompanhamento médico e a flebotomia, para diminuir o espessamento do sangue. Com relação a medicamentos, utiliza-se a hidroxiureia para diminuir a quantidade de plaquetas. É utilizado também o Ruxolitinibe em pacientes que são intolerantes, rejeitam o uso da hidroxiureia, ou ao tratamento citorredutor de primeira linha, e alguns médicos indicam o AAS e a heparina, para evitar o risco de trombose. Também pode ser feito um transplante de medula óssea. Conclui-se que, dentro dos critérios apresentados, se destaca a biologia molecular, que pode ser utilizada para determinar se há alteração no gene JAK2, visto que, apesar de não se saber as causas específicas da origem de PV, cerca de 90% dos pacientes apresentam mutação neste gene. A mutação específica JAK2 V617F ou mutação no éxon 12 de JAK2 estão presentes em virtualmente todos os pacientes com PV, simplificando o diagnóstico. Embora não haja cura para PV, quando seguido à risca o tratamento, são mantidos sob controle os índices variantes, evitando-se, assim, o aumento de risco de complicações.

472 POLIGLOBULIA SECUNDÁRIA À SÍNDROME DA APNEIA E HIPOPNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO

Prates JA, Camargo NS, Campos AG, Batista IA, Rabelo IB

Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de poliglobulia secundária à Síndrome da Apneia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono (SAHOS). **Materiais e métodos:** Consulta de prontuário médico e da base de dados PubMed. **Relato de caso:** Homem, 64 anos, com diagnóstico de poliglobulina há 15 anos, submetido a flebotomias sem periodicidade definida de acordo com cri-

térios mal estabelecidos previamente e sem investigação etiológica anterior. Negava episódios tromboembólicos venosos ou arteriais, prurido e eritromelalgia. Portador de diabetes mellitus tipo II, hipertensão arterial sistêmica e hipotireoidismo tratados adequadamente; sedentário, negava etilismo, tabagismo ou uso de outras drogas. Exame físico normal. Hemograma: Hb 18,8 g/dL, Ht 54,9%, índices hematimétricos normais; leucócitos 7700/mm³ com diferencial normal; plaquetas 284.000/mm³; última flebotomia há 45 dias da consulta com nossa equipe. Diante da pesquisa da mutação do gene JAK 2 V617F negativa, optamos por não prosseguir investigação medular até afastar causas secundárias. Ecocardiograma e TC de tórax e abdome sem alterações. Clearance de creatinina 68 mL/min; eritropoietina sérica 42,7 mUI/mL (4,3 a 29,0); gasometria arterial: pH 7,44; pCO₂ 27,8; pO₂ 82; HCO₃⁻ 18,4; BE -4,1; Sat O₂ 96,6%. Função tireoideana normal. A polissonografia evidenciou distúrbio respiratório obstrutivo do sono grave. Após início de ventilação não invasiva (CPAP noturno, pressão inspiratória 10 mm/H₂O), o paciente manteve-se assintomático, sem necessidade de flebotomias terapêuticas, com Hb 15,3 g/dL e Ht 50%, tendo pouca variação nos oito meses de seguimento até o momento. **Discussão:** A eritrocitose, evidenciada a partir de um hematócrito venoso maior que 52% em homens por mais de dois meses, pode ser dividida em primária e secundária, cuja produção aumentada pode estar associada a fatores genéticos ou externos. Cerca de metade dos casos de poliglobulia são de causa secundária; 5% a 10% destes estão associados a SAHOS. História de ronco, despertares noturnos, fragmentação do sono, sonolência diurna, cefaleia matinal, desconcentração, obesidade e percepção ao exame físico de palato mole baixo podem sugerir SAHOS. Esta é uma das causas de eritrocitose secundária adquirida e deve sempre ser investigada neste contexto. O diagnóstico de SAHOS é confirmado quando a polissonografia em laboratório evidencia mais que 15 eventos obstrutivos por hora sem sinais ou sintomas clínicos ou mais de cinco eventos obstrutivos por hora relacionados a sintomas específicos (sonolência diurna, asfixia ou companheiro de quarto relatando ronco alto ou períodos de apneia durante o sono). As principais complicações das poliglobulias estão relacionadas a fenômenos tromboembólicos e a terapêutica adequada envolve tratamento da causa base da poliglobulia. **Conclusão:** As policitemias têm múltiplas etiologias e o diagnóstico assertivo implica diretamente no prognóstico, qualidade de vida e sobrevivência do paciente.

473 QUAL O MELHOR INIBIDOR DE TIROSINO QUINASE PARA O TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA LEVANDO-SE EM CONTA A SUSPENSÃO DO MEDICAMENTO NOS PACIENTES COM RESPOSTA MOLECULAR PROFUNDA? UM ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE NO BRASIL

Costa MR^a, Lira RG^b, Schaffel R^c

^a Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Estudante do terceiro período, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Serviço de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: O tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC) se baseia no uso dos inibidores de tirosino quinase específicos para BCR-ABL (TKI). O imatinibe, TKI de primeira geração, é muito utilizado, porém dasatinibe e nilotinibe, TKIs de segunda geração, proporcionam respostas moleculares profundas (DMR) mais rapidamente e em maior proporção, mas seu uso é frequentemente reservado à segunda linha de tratamento devido ao maior custo. Atualmente, existem evidências de que metade dos pacientes que atingem DMR pode suspender o tratamento com TKI e permanecer em remissão, o que pode diminuir o custo do tratamento. O objetivo deste estudo foi avaliar como a possibilidade de remissão livre de tratamento (TFR) afeta o valor do tratamento dos três TKIs aprovados para primeira linha no Brasil, sob a perspectiva do sistema de saúde complementar brasileiro e qual é a estratégia com o melhor custo-efetividade. **Material e métodos:** Um modelo de Markov foi construído para avaliar a relação de custo-efetividade do uso de imatinibe vs. nilotinibe e imatinibe vs. dasatinibe como tratamento de primeira linha da LMC em um horizonte temporal de 10 anos, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro. O modelo incluiu seis estados de saúde: tratamento LMC-crônica de 1ª linha, trata-

mento LMC-crônica de 2ª linha, TFR, retratamento após TRF, progressão da LMC e morte por LMC. As probabilidades de transição entre os estados do modelo foram obtidas a partir de revisão da literatura indexada. O custo do tratamento incluiu aqueles diretos médicos relacionados aos medicamentos (obtidos a partir da tabela CMED, considerando-se o preço de fábrica sem impostos), o custo dos testes BCR-ABL, aos exames de rotina e consultas (obtidos por meio de pesquisa de mercado). O desfecho considerado para cálculo da razão de custo-efetividade incremental (ICER) foram anos de vida livre de progressão (PF-LYs). Uma taxa de desconto de 5% foi aplicada aos custos e desfechos. **Resultados:** O uso de nilotinibe ou dasatinibe como primeira linha de tratamento resultou em ganho de anos livre de progressão quando comparados ao imatinibe, porém com maiores custos. A ICER obtida para o nilotinibe foi R\$ 118.167,95/PF-LYs adicional, e para o dasatinibe R\$ 325.420,30/PF-LYs. A análise de sensibilidade mostrou que variações do preço dos medicamentos afetam significativamente os resultados. Uma redução de 25% no preço do nilotinibe torna este medicamento mais custo-efetivo que o imatinibe para utilização como primeira linha de tratamento. **Discussão:** A queda do preço do imatinibe resultante do aparecimento de genéricos e similares fez deste o melhor TKI no tocante à custo-efetividade no tratamento da LMC de acordo com nosso modelo, seguido de nilotinibe e depois do dasatinibe. Parte do aumento do custo dos TKIs de segunda geração se deve ao ganho de TFR. Outra parte é relativa ao maior custo dos mesmos. **Conclusão:** Os modelos de custo-efetividade são fundamentais para balizar estratégias de uso de medicamentos de alto custo e com eficácia semelhante como o caso dos TKIs em LMC em um país com importantes restrições orçamentárias como o Brasil. Para que os TKIs de segunda geração se tornem custo-efetivos, uma redução de preço parece necessária.

474 RARA TRANSCRIÇÃO E14A3 (B3A3) BCR-ABL EM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: RELATO DE CASO

Fontes AM, Igarashi EKS, Camargo FS, Silveira MP

Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS), Pouso Alegre, MG, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) com a rara transcrição e14a3. **Material e métodos:** Paciente do sexo masculino, 60 anos, natural de Pouso Alegre, procurou o cardiologista para fazer exames de controle, quando foi evidenciada leucocitose de 60.390 com desvio escalonado à esquerda até mieloblasto. Negava sintomas B, não tinha queixas ou alterações no exame físico. Foi encaminhado para uma avaliação com o hematologista, que iniciou investigação de doença mieloproliferativa. Foi realizada pesquisa de translocação BCR-ABL por RT-PCR qualitativo, cujo resultado apresentou ausência de transcrito da fusão BCR-ABL e o material demonstrou uma amplificação inespecífica na reação, sendo encaminhado para o sequenciamento de Sanger, que mostrou a presença do transcrito raro e14a3, também conhecido como b3a3. **Resultados:** Foi confirmada a hipótese diagnóstica como Leucemia Mieloide Crônica e14a3 e iniciado o tratamento com Imatinibe 400 mg. Com um mês de tratamento o paciente evoluiu com pancitopenia, com Hb 11 g/dL, Ht 43%, Plaquetas 58.000 e LT 3.113 (72% segmentados, 2% eosinófilos, 2% basófilos, 19% linfócitos, 5% monócitos). Retornou em 15 dias já com melhora das citopenias, evoluindo para remissão hematológica. **Discussão:** A LMC representa um distúrbio mieloproliferativo relevante, com uma incidência de 1-2 casos por 100.000 adultos, o que representa 15% dos casos de leucemia recém-diagnosticados. É ligada a uma anormalidade cromossômica específica, o cromossomo Philadelphia (Ph), que é o produto de uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, que resulta em fusão do gene BCR-ABL, encontrado em pelo menos 95% das LMC. A fusão e14a3 é rara e pode ser subnotificada como resultado de conjuntos de primers comercialmente disponíveis e desenvolvidos em laboratórios e que falham na detecção de pontos de interrupção do gene ABL. Existem múltiplos métodos para detectar a translocação de BCR-ABL, incluindo Citogenética, Southern Blot, Híbridação Fluorescente In Situ (FISH) e Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa (RT-PCR), incluindo RT-PCR quantitativa (qRT-PCR). A qRT-PCR é a prática padrão para monitorar a resposta ao tratamento. A identificação do tipo de transcrição é indispensável para o tratamento. Sugere-se que os transcritos BCR-ABL e14a3 ocorram em pacientes mais jovens (mediana da idade de 44 anos) em comparação aos pacientes com transcrição comum no momento do diagnóstico, sendo mais comum no sexo masculino, com uma forma menos agressiva da doença e menores contagens

de leucócitos. Embora existam dados limitados sobre como o transcrito e14a3 responde à terapia, acredita-se que ele tenha um curso clínico menos grave devido à falta de um domínio SH3, normalmente localizado no éxon 2 do ABL, que foi demonstrado *in vivo* como essencial para leucemogênese. Sabe-se ainda que citogenética e FISH podem ser bem-sucedidos na detecção do transcrito BCR-ABL e14a3. Com a falha da RT-PCR, devido à falta de primers específicos, torna-se dispensável a repetição a cada 3-6 meses, como recomendado pela NCCN. **Conclusão:** Este caso representa um paciente com quadro raro de transcrição e14a3 (b3a3) BCR-ABL em LMC, no qual fica demonstrada a dificuldade dessa detecção pelos métodos técnicos normalmente utilizados, e assim a possibilidade da ocorrência de subdiagnósticos, além do seguimento terapêutico e reavaliação.

475 RELATO DE CASO: CARCINOMA ESPINOCELULAR (CEC) ASSOCIADO AO USO DE RUXOLITINIBE EM PACIENTE COM MIELOFIBROSE SECUNDÁRIA

Medeiros GRO, Menezes I, Marchesini R, Costa L, Asega HCL, Riani LR, Spinelli BFB, Funke VAM

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: O tratamento com ruxolitinibe, um inibidor de JAK 1 e 2, é atualmente indicado tanto para a mielofibrose primária quanto para a secundária. Seus benefícios principais são a melhora dos sintomas constitucionais e redução de esplenomegalia, e os efeitos colaterais mais frequentes incluem a ocorrência de citopenias e infecções. Além disso, um aumento da incidência de câncer de pele não melanoma tem sido relatado, principalmente naqueles com histórico prévio destas neoplasias. **Objetivo:** Descrever um caso de possível associação entre o uso de ruxolitinibe e desenvolvimento de CEC agressivo em paciente com mielofibrose secundária. **Descrição:** M.I.N.S., feminina, 79 anos, diagnóstico de Policitemia Vera após episódio de trombose venosa profunda em membro inferior esquerdo em 2001, com pesquisa da mutação JAK2 V617F positiva. Iniciou tratamento com hidroxiureia, com bom controle da doença. Suspeita de progressão para mielofibrose em 2017 devido a leucocitose, aumento de LDH, esplenomegalia e anemia, com necessidade de redução de dose de hidroxiureia. Foi confirmado o diagnóstico após biópsia de medula óssea demonstrando MF-3 (WHO 2017). Seguiu com aumento progressivo das dimensões do baço, além de sintomas constitucionais e úlceras em membro inferior esquerdo com necessidade de suspensão da hidroxiureia. Dessa forma, optou-se por iniciar o tratamento com ruxolitinibe em julho de 2017. Apresentou resposta satisfatória, com melhora da qualidade de vida e redução expressiva da esplenomegalia. Em novembro de 2018, a paciente buscou a equipe da dermatologia devido a lesão exofítica vulconiforme de 1 cm em 2º quirodáctilo esquerdo, presente há cerca de 3 anos, porém com crescimento e piora do aspecto, sem melhora após crioterapia. Realizada biópsia da lesão, com diagnóstico de CEC bem diferenciado. Optou-se por realizar infiltração local com metotrexato, não tolerado devido à dor, seguido por posterior shaving com eletrocoagulação da base, com boa resposta inicial. Contudo, evoluiu com recidiva da lesão, dor local intensa e crescimento rápido. Considerando a possibilidade de ocorrência de CEC agressivo, paciente foi encaminhada à cirurgia oncológica, sendo aventada a necessidade de amputação do quirodáctilo. Considerou-se ainda suspensão do ruxolitinibe, porém, em virtude da resposta clínica satisfatória e ausência de outras opções de tratamento para mielofibrose, mantivemos a medicação. **Discussão:** A associação entre câncer de pele não melanoma e o uso de ruxolitinibe tem sido demonstrada na literatura, correspondendo a uma taxa de 17,1% de carcinomas basocelulares (CBCs) ou carcinomas espinocelulares (CECs) nos pacientes tratados com ruxolitinibe, comparados a apenas 2,7% dos pacientes em uso da melhor terapia disponível. O caráter mais agressivo de tais neoplasias também já foi reportado e tem provável associação com a alteração imune desencadeada pela medicação. Até o momento, não há definição na literatura sobre o manejo desses casos, porém é preconizado que em pacientes com história de câncer de pele não melanoma seja realizada avaliação periódica da pele a cada 6 meses nos primeiros anos e anualmente, se não houver evidência de lesões adicionais. O relato deste caso reforça a importância de vigilância apropriada e de novos estudos sobre o papel dos inibidores de JAK no desenvolvimento de malignidades cutâneas.

476 RESPOSTA MOLECULAR MAIOR OBTIDA EM PACIENTE IDOSA COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA TRATADA COM DOSE BAIXA DE IMATINIBE

Cliquet DB^a, Cliquet MG^{a,b}

^a Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital IGESP, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma das doenças do grupo das neoplasias mieloproliferativas e ocorre pela translocação do braço longo do cromossoma 9 para o cromossoma 22, que resulta no cromossoma Philadelphia (Ph1). A partir disso, esse “novo” gene produz uma proteína anormal (p210), uma tirosina quinase que estimula a produção de células mieloides exacerbadamente, em especial a série granulocítica. Há em consequência um aumento de leucócitos com neutrofilia e desvio à esquerda. A principal complicação desta doença é a perda de diferenciação celular denominada crise blástica, que ocorre quase que invariavelmente se o paciente não for tratado. O objetivo do tratamento é justamente o de se evitar essa crise blástica. Utilizam-se, para tal, os inibidores da tirosina quinase (imatinibe p.ex.), que vão reduzir a proliferação do clone maligno e com isso reduzir a relação entre as células malignas e as células normais. Atingindo-se uma relação de 1/1.000 ou 0,1%, a ocorrência de crise blástica é muito reduzida, e esta resposta passa a ser uma meta a ser atingida no tratamento de pacientes com LMC. Alguns pacientes, no entanto, apresentam toxicidade ao inibidor e a suspensão ou dose inadequada pode impedir que se atinja a resposta desejada. **Relato de caso:** Relatamos o caso de uma paciente de 88 anos com hemograma apresentando leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda até mieloblastos. Realizada a pesquisa da translocação BCR/ABL (p210) que resultou positiva e iniciado tratamento com mesilato de imatinibe na dose de 400 mg VO por dia. A paciente apresentou toxicidade gastrointestinal com vômitos e diarreia após 1 semana de uso, necessitando ser internada por desidratação e confusão mental. Suspensão de imatinibe e, após a alta, evoluiu com melhora, mas se recusou a continuar o tratamento com o imatinibe. Três meses depois, com o aumento dos leucócitos a paciente concordou em reiniciar o tratamento com 100 mg/dia com melhora da leucocitose e sem apresentar eventos adversos. Com essa dose, teve resposta parcial com 11% de BCR/ABL após 6 meses. Concordou então em tomar a dose de 200 mg/dia e, com isso, aos 12 meses apresentava 0,1% de BCR/ABL. Vem tomando essa dose há 24 meses, com boa tolerância e mantendo resposta molecular maior (3 log – 0,1%). **Conclusão:** O caso descrito mostra que em uma paciente que apresenta toxicidade ao imatinibe na dose convencional podemos tentar manter esta droga com doses menores, ao invés da troca por outro inibidor e, mesmo assim, obter resposta satisfatória.

477 TRANSLATION, CULTURAL ADAPTATION AND VALIDATION OF THE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM (MPN) SYMPTOM ASSESSMENT FORM TOTAL SYMPTOM SCORE (MPN-SAF TSS) QUESTIONNAIRE TO BRAZILIAN PORTUGUESE

Guaraná M^a, Soares A^b, Daumas AH^c, Monte-Mór BCR^d, Biasoli I^e, Solza C^b

^a Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^c Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brazil

^d Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^e Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Introduction: Myeloproliferative neoplasms (MPNs) are characterized by clonal proliferation of one or more hematopoietic cell lines in the bone marrow, with subsequent infiltration of spleen and peripheral blood. They include essential thrombocytopenia (ET), polycythemia vera (PV) and myelofibrosis (MF). In addition to major complications (hemorrhagic and thrombotic events), patients can present symptoms such as fatigue, night sweats, early satiety, itching, and abdominal discomfort, which can lead to reduced quality of life (QoL). In order to assess response to therapy, symptom burden and QoL among patients

with MPN, the “Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score (MPN-SAF TSS)” questionnaire was developed in the USA, in 2012. **Objective:** To translate and validate the MPN-SAF TSS questionnaire to Brazilian Portuguese. **Methods:** This 10-item questionnaire was translated from the English language using established forward-backward procedures, and its psychometric properties were evaluated in a sample of 101 MPN patients from two University Hospitals in Rio de Janeiro. The psychometric properties included reliability (internal consistency), convergent/divergent validities (item-item and patient-physician’s reports’ Pearson correlation) and construct validity (exploratory factor analysis). Moreover, validity was assessed through correlation between MPN-SAF TSS and the “European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 – (EORTC QLQ-C30)” items. **Results:** There were 41 (41%) patients with ET, 21 (21%) with PV and 39 (38%) with MF. The median age of all patients at diagnosis was 68 years (range, 20 to 90), and 59% were female. The median time from diagnosis until questionnaire administration was 4.7 years (range, 0 to 22y). Cronbach’s alpha (Internal consistency) for the overall questionnaire was 0.78, ranging from 0.73 to 0.79 for the questionnaire if each item was deleted. Validity analyses showed that the strongest item-item correlations were between fatigue and early satiety ($r = 0.51$), abdominal discomfort ($r = 0.53$), and inactivity ($r = 0.51$). Strong correlations were also found between physicians’ perceptions of itching ($r = 0.81$) and fatigue ($r = 0.70$) when compared to the same symptoms reported by patients. The Pearson coefficient correlation between MPN-SAF TSS global score and the EORTC QLQ-C30 functional scales (physical, role, emotional and global health/QOL) ranged from 0.51 to 0.64. Exploratory factor analysis showed that 7 of the 10 symptoms loaded in one single factor. **Conclusion:** The Brazilian Portuguese version of MPN-SAF-TSS showed good psychometric properties and can be considered a research tool to assess symptom burden in this group of patients.

478 TRATAMENTO DE NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA CRÔNICA COM TRANSLOCAÇÃO DO ETV6 COM INIBIDOR DE TIROSINA-QUINASE: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Bovolenta VDA, Hamerschlag N, Ribeiro AAF, Teixeira LLC, Nunes VRH, Nóbrega TDR, Pimentel ISE, Velloso EDRP, Brisolla HRGB, Santos FPS

Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Rearranjos do ETV6, amplamente estudados em casos de leucemia linfoblástica aguda B, são pouco investigados no contexto das malignidades mieloides. Descrições recentes de tratamentos de neoplasias mieloproliferativas crônicas com inibidores de tirosina-quinase relatam respostas significativas. Relatamos caso de neoplasia mielóide com mutação do ETV6 tratada com sucesso com inibidor da tirosina-quinase. **Relato de caso:** Paciente masculino, 39 anos, sem comorbidades, apresentando quadro de cansaço, perda de peso, sudorese noturna e esplenomegalia há 2 meses, associado a leucocitose de 47.000 células/ μ L com desvio escalonado à esquerda, eosinofilia e basofilia, sem alterações eritrocitárias e plaquetárias. O paciente já apresentava pesquisa de cromossomo Philadelphia negativa de serviço externo e fazia uso de hidroxiureia há 1 mês, sendo referenciado a nosso centro para investigação. Na admissão, já apresentava leucograma normalizado devido ao uso da hidroxiureia. Optou-se pela suspensão da medicação e realização de avaliação medular, que evidenciou medula de celularidade aumentada (90%) com hiperplasia da série granulocítica, sem aumento de células imaturas. O cariótipo mostrava cromossomo 12 derivativo da translocação entre seu braço curto e outro desconhecido, complementado por FISH utilizando a sonda Cytocell ETV6-RUNX1, que mostrou três sinais para o gene ETV6 (sugestivo de rearranjo do gene ETV6) em 85% dos núcleos interfásicos analisados. Foi realizado ainda FISH para rearranjo do gene PDGFRB e da fusão BCR/ABL1, ambos negativos, assim como a pesquisa molecular para a fusão BCR/ABL1. Diante do possível diagnóstico de neoplasia mieloproliferativa relacionada ao ETV6, optamos por teste terapêutico com imatinibe 400 mg/dia. O paciente já estava há 2 meses sem uso de hidroxiureia, com restabelecimento de leucocitose em torno de 50.000 células/ μ L. Evoluiu com queda parcial da leucocitose, sendo optado por aumento da dose de imatinibe para 800 mg/dia após 1 mês de uso.

Evoluiu então com melhora completa dos sintomas constitucionais, regressão da esplenomegalia e normalização da leucometria. Seis meses após o uso do inibidor de tirosina-quinase está programada nova avaliação medular para planejamento terapêutico. **Discussão:** Rearranjos do ETV6 são raramente encontrados em neoplasias mieloides, com frequências descritas de cerca de 1% em casos de leucemia mielóide aguda e cerca de 0,3% a 0,3% em casos de neoplasias mieloproliferativas, com mais de 30 parceiros de translocação possíveis. Há relatos recentes de tratamentos bem-sucedidos com inibidores de tirosina-quinase nesses casos, especialmente em casos de rearranjos ETV6-ABL1, ETV6-FLT3 e ETV6-PDGFRB. **Conclusão:** Ainda que de rara incidência em neoplasias mieloproliferativas, a identificação de rearranjos do ETV6 se mostra um promissor alvo terapêutico no tratamento dessas doenças. Maiores estudos para identificar perfis de resposta e doses ideais poderão ajudar nas decisões terapêuticas no futuro.

479 TROMBOCITEMIA ESSENCIAL: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Rosa DC, Garcia JRS, Souza IS, Oliveira BC, Saraiva TES, Freitas ACMS, Nasralla FD

Universidade Feevale, Nova Hamburgo, RS, Brasil

A Trombocitemia Essencial (TE) é classificada como uma doença mieloproliferativa e baseia-se no aumento sustentado na contagem de plaquetas por excessiva proliferação megacariocítica e superprodução de plaquetas. O objetivo deste trabalho foi apresentar as características desta doença, que culminam para seu diagnóstico e suas opções de tratamento. A pesquisa foi baseada em referencial bibliográfico da base de dados PubMed, MEDLINE e SciELO, com restrição de publicações entre 2015 e 2019 relacionadas ao assunto. Em suas características é encontrada série vermelha normal, sem alterações, e o cromossomo Filadélfia está ausente, bem como o rearranjo BCRABL1. A biópsia da medula óssea não mostra fibrose colágena. A mutação JAK2 V617F está presente em 50% dos casos, estes se assemelham à policitemia vera, com cifras do critrograma mais altas e certa leucocitose. A mutação afeta a função plaquetária, desencadeando estado pré-trombótico. Já a mutação do gene CALR (gene proteico ligado ao retículo endoplasmático) é vista entre 25% a 30% dos casos. Já a mutação do gene MPL W515/K, receptor da trombopoetina, aparece somente em 3,5% dos casos. Estas mutações são altamente consideradas para diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas, incluindo TE. A principal característica para o diagnóstico é a contagem das plaquetas acima de 450.000/L. Porém, outras causas de trombocitose, como carência de ferro, doença inflamatória ou neoplásica e mielodisplasia devem ser excluídas antes da conclusão do diagnóstico. Outros critérios de diagnóstico são: presença de uma mutação adquirida patogênica (JAK2 V617F ou CALR); ausência de Policitemia Vera, Mielofibrose Primária ou Leucemia Mielóide Crônica; aumento de megacariócitos com proeminência de formas grandes e hiperlobuladas. Na microscopia, plaquetas grandes anormais e pedaços de megacariócitos podem ser observados e a transformação leucêmica ocorre entre 5% e 10% dos pacientes. A maioria dos pacientes apresentam sintomas relacionados à trombose de vasos sanguíneos espessos ou hemorragias menores. Outros sintomas estão presentes, como dores de cabeça, vertigem, tontura, visão transitória, eritromelalgia, e são observados em 40% dos pacientes, contudo nem sempre são reconhecidos e adequadamente tratados. Pacientes com mutação JAK2 V617F podem apresentar síndrome de Budd-Chiari, porém raro, e casos com contagem de plaquetas normal podem permanecer por retenção destas no baço aumentado. O tratamento primário é focado na prevenção de complicações trombóticas. A hidroxiureia é a base da terapia citorredutora para TE quando indicada para pacientes com alto risco de trombose, assim como aspirina em baixa dose. O interferon-alfa também é eficaz e tem sido usado em pacientes jovens ou durante a gravidez, contudo mais estudos são necessários para este promissor tratamento. Já os inibidores de JAK2 V617F estão sendo testados. Raramente é usado plaquetaférese, citotóxicos, interferon e transplante de células-tronco. Concluímos que a TE é uma neoplasia mieloproliferativa com alto índice de sobrevivência, cerca de 15 anos, e com um alto número de opções de tratamento. Apesar de poder apresentar transformações leucêmicas, como Mielofibrose Primária e Leucemia Mielóide Aguda, seus índices são inferiores a 10% de incidência.

480 TUBERCULOSE ESOFAGIANA EM UM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM USO DE MESITLATO DE IMATINIBE: RELATO DE CASO

Rêgo MFND, Neto HFNDR

Hospital São Marcos, Recife, PE, Brasil

Objetivos: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa que resulta de uma translocação cromossômica (9; 22) (q34; q11) em células-tronco hematopoéticas. Essa translocação gera o gene de fusão BCR-ABL, com aumento da atividade da tirosina quinase em células hematopoéticas. Os inibidores de tirosina quinase (TKIs), como imatinibe, tratam com eficácia a LMC. A Tuberculose (TB) é causada principalmente pela disseminação aérea de espécies de *Mycobacterium*, a esofagiana é uma forma incomum de tuberculose extrapulmonar. Apresentamos um caso de paciente com LMC que foi diagnosticado com tuberculose durante o tratamento com TKI. Discutimos que, apesar da raridade, temos que considerar no diagnóstico diferencial de lesões esofágicas – a Tb, e se esses pacientes em uso de imatinibe estão em maior risco de desenvolver tuberculose.

Material e métodos: Masculino, 42 anos, diagnosticado em 18/12/2019 como LMC fase crônica, risco de Sokal alto em uso de mesilato de imatinibe 400 mg dia, que evoluiu em 08/2013 com quadro de odinofagia, seguido de disfagia e disfonía. **Resultados:** Diagnóstico: Hb 10,7 g/dL leucócitos 985.000 mm³, 5 % promielócitos, 4 % mielócitos, 4% metamielócitos, 11% bastões, 61% segmentados, 3% eosinófilos, 2% basófilos, 7% linfócitos, 2 % monócitos, 1% blastos plaquetas 781.000. Cariótipo -t(9;22) em 100% das células e presença do bcr-abl. Exames de 08/2013 – Videoesofagoscopia Digestiva Alta, úlcera profunda de bordas elevadas no esfôgado médio e esofagite crônica. Videolaringoscopia, pequena lesão arredondada, superfície granulosa no 1/3 superior da prega vocal direita; Histopatológico compatível com Tb. A coloração de Ziehl-Neelsen foi realizada e mostrou bacilo de Koch. Rx de tórax; HIV negativo. **Discussão:** Apesar de sua raridade, o diagnóstico de Tb esofágica deve ser considerado na análise diferencial de lesões esofágicas. Há vários relatos sugerindo que o imatinibe pode prejudicar o sistema imunológico, levando a uma variedade de infecções, com poucos relatos de associação com Tb. O controle da TB em indivíduos saudáveis é conseguido por meio da imunidade adquirida, através das células T específicas para antígenos e macrófagos. O fato de as tirosinas quinases desempenharem um papel importante na transdução do sinal do receptor das células T e de o imatinibe ter mostrado afetar a transdução do sinal do receptor das células T, apresenta um mecanismo pelo qual o imatinibe pode prejudicar o controle do *Mycobacterium tuberculosis*, deixando assim o hospedeiro suscetível à reativação da tuberculose. **Conclusão:** Apesar de sua raridade, Tb deve ser considerada no diagnóstico diferencial de lesões esofágicas e, como no estágio crônico da infecção, as células T CD8 + auxiliam macrófagos no controle de micobactérias intracelulares e, como o imatinibe afeta sistema imunológico e a resposta das células T em particular, isso poderia induzir a reativação de infecções como a tuberculose. Mais pesquisas são necessárias para avaliar se existe uma associação entre os efeitos do imatinibe no sistema imune e a reativação da tuberculose. Se este for o caso, o risco de infecção por tuberculose deve ser avaliado antes da terapia com imatinibe.

481 TYROSINE KINASE INHIBITORS AND PREGNANCY

Funke VAM^{a,b}, Coletto ELO^a, Levino CA^a, Brito GD^a, Spinelli B^b, Sola CB^b, Setubal DC^b

^a Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil

^b Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil

Introduction: Chronic myeloid leukemia (CML) is a chronic myeloproliferative neoplasm characterized by the presence of the BCR-ABL oncogene, which encodes a protein with tyrosine kinase activity. Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) are a molecular-targeted therapy and the first-line treatment. However, these drugs also act on proteins related to fetal development, leading to a potential teratogenic effect. Although the disease is more common between 40 and 60 years, its occurrence is reported in 48% of people in the reproductive phase. This study aimed to report the outcome of pregnancy in patients with CML who were on TKI treatment. **Patients and methods:** This is a cross-

sectional study with data collection from medical records of all female patients who became pregnant during treatment with ITK in a single reference institution. **Results:** Twelve patients got pregnant during treatment with TKIs, and two of them got pregnant twice. Therefore, in this study 14 pregnancies were considered for analysis. At the moment of conception, the median age was 34 years (range 19-41). Ten were in the chronic phase of CML, and four were in the accelerated phase. The median time of treatment with TKIs was 46 months (range 1-155), and the drugs used were Imatinib (n = 10), Dasatinib (n = 2), and Nilotinib (n = 2). Nine patients were in major molecular response (MMR). Thirteen pregnancies were not planned, and TKIs were interrupted after diagnosis of the pregnancy. One patient suspended ITK before getting pregnant. The median time of fetal exposure was 6 weeks (range 0-14). In one patient, CML was diagnosed during an initial routine prenatal visit. She used ITK for a month and received leukapheresis in the first trimester. After pregnancy was detected, TKIs were interrupted, and patients were treated with Interferon (n = 9) and Hydroxyurea (n = 3). Three received no therapy. Out of the 14 cases of pregnancy, eleven resulted in the birth of normal live infants. Among them, 91% were carried to term, and 0.9% were preterm with elective termination. One patient is still pregnant, and no fetal abnormality was identified. Two pregnancies ended in spontaneous abortion (≤ 12 weeks). The main complication was loss of MMR during pregnancy, which occurred in 55% of the patients who had MMR before. **Discussion:** Pregnancies among patients with CML who are on TKI treatment may result in favorable outcome, but the possible adverse effects of TKIs cannot be completely ruled out. Exposure to TKIs during pregnancy may be associated with increased risk of spontaneous abortion or fetal abnormalities. **Conclusion:** This study demonstrates the need to emphasize contraceptive methods or planned pregnancy among women in the fertile phase with CML using TKIs.

482 USO DE RUXOLITINIBE EM PACIENTE COM MIELOFIBROSE PRIMÁRIA DE RISCO INTERMEDIÁRIO-2: RELATO DE CASO

Cunha GR^a, Silva JBCB^b, Sales GM^c

^a Faculdade São Leopoldo Mandic, Campinas, SP, Brasil

^b Clínica Medeiros, Campinas, SP, Brasil

^c Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), Campinas, SP, Brasil

Mielofibrose primária (MFP) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica, caracterizando-se por proliferação clonal de células mieloides com graus variados de maturação morfológica. A desregulação da via de transcrição de fatores de crescimento mediada pela Janus kinase (JAK) é a anomalia molecular mais frequente nas neoplasias mieloproliferativas, e perturbações desta via estão presentes na MFP, mesmo na ausência da mutação do gene V617F. A sobrevida média após o diagnóstico é de quatro anos para pacientes de risco intermediário e de dois anos para pacientes de alto risco, sendo menor para pacientes com anemia e com necessidade de suporte transfusional. Ruxolitinibe é inibidor seletivo e potente de JAK1/JAK2, com capacidade de induzir respostas rápidas e duradouras em pacientes com MFP. **Objetivo:** Relatar caso de paciente com MFP que estava sendo tratada com hidroxiureia e que evoluiu com necessidade de troca para ruxolitinibe. **Material e métodos:** Foram analisados dados do prontuário da paciente e revisão da literatura. **Resultados/Relato de caso:** MDP, feminino, 69 anos, portadora de MFP de risco intermediário-2, diagnosticada após investigação de astenia, sintomas constitucionais, leucocitose e plaquetose, encaminhada a hematologia após esplenectomia por esplenomegalia volumosa. Apresentou em imuno-histoquímica de material de biópsia esplênica focos extramedulares de hematopoese e intenso processo fibrótico em material de biópsia de medula óssea, além de pesquisa negativa para o gene de fusão BCR-ABL e para mutação de JAK2. Realizou tratamento com hidroxiureia por três anos, com boa adesão terapêutica, necessitando aumento consecutivo de doses para controle de hiperplasticidade, chegando ao uso de 2 g/dia. Evoluiu com anemia sintomática secundária ao agente citotóxico e pela progressão da doença quase 3 anos após o diagnóstico, e piora progressiva de sintomas constitucionais, sendo necessária redução da dose de hidroxiureia, o que levou à perda de resposta ao tratamento com retorno de leucocitose e plaquetose de forma persistente. Foi então iniciado ruxolitinibe na dose de 20 mg a cada 12 horas, ocorrendo melhora dos sintomas constitucionais e da astenia nos primeiros 30 dias de trata-

mento. Apresentou também melhora da plaquetose. A paciente mantém seguimento clínico, não tendo apresentado toxicidade à terapêutica instituída ou progressão da doença até o momento. **Discussão:** Ao iniciar o uso do ruxolitinibe no caso apresentado foi perceptível rapidamente a melhora na qualidade de vida da paciente, pois houve desaparecimento dos sintomas constitucionais que a incomodavam, de acordo com o que apontam os dados do estudo CONFORT-II. Além disso, o incremento dos índices da hemoglobina, promovendo também melhora clínica da astenia, foi algo concordante com o CONFORT-I e II. A paciente em questão é esplenectomizada previamente, e assim não tivemos o critério do baço para avaliar resposta, mas foi observada melhora nos níveis de plaquetas, além da hemoglobina, já citada. **Conclusão:** Tal evolução clínica e laboratorial sugere maior controle da doença e possivelmente aumento da sobrevida.

483 USO DO SISTEMA DE PROGNÓSTICO PERSONALIZADO PARA PACIENTES COM MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

Reis R^a, Boroni M^b, Mukarzel B^c, Machado A^c, Solza C^c, Daumas A^d, Zalcberg I^a, Reis BC^a

^a Divisão de Laboratórios do Centro de Transplante de Medula Óssea, Laboratório de Biologia Molecular, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

Introdução: A mielofibroose primária (MFP) é uma neoplasia mieloproliferativa (NMP) caracterizada por expansão clonal de uma célula-tronco hematopoética mutada. A progressão da MFP está associada à transformação leucêmica e, atualmente, a única modalidade de tratamento com potencial curativo é transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas. Sistemas de estratificação de risco como DIPSS e IPSS consideram características clínicas e laboratoriais para classificar pacientes com MFP em baixo, intermediário 1 e 2, e alto risco. Recentemente, diversos estudos mostraram o impacto prognóstico de alterações genômicas, incluindo regiões de deleções, número e combinação de mutações somáticas em genes como CALR, ASXL1, IDH1/2, etc. Em 2018, Grinfeld J et al. estabeleceram um modelo para estratificação de risco personalizado de pacientes com NMP, integrando dados clínicos, laboratoriais e moleculares. Este novo modelo permitiu discriminar melhor os desfechos de pacientes classificados em uma mesma categoria, especialmente os de risco intermediário. **Objetivos:** Aplicar o sistema de estratificação de risco personalizado em pacientes com MFP referidos ao Laboratório de Biologia Molecular do CEMO-INCA. **Material e métodos:** Foram incluídos 33 pacientes diagnosticados com MFP de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde 2008, provenientes de dois centros no Rio de Janeiro (HUPE e HUAP). Os dados clínicos e hematológicos ao diagnóstico foram coletados em uma ficha clínica elaborada pelo grupo. Amostras de sangue periférico foram submetidas a gradiente de Ficoll para separação da fração granulocítica e DNA foi extraído utilizando kit Maxwell. Com relação às variáveis moleculares, as mutações de diagnóstico em JAK2, CALR e MPL foram avaliadas, respectivamente, por PCR alelo específico, análise de fragmentos e sequenciamento direto. Além disso, por sequenciamento de próxima geração (NGS) foram encadeados todos os éxons de 37 genes associados a neoplasias mieloides. Ao final, os dados clínicos e moleculares pertinentes foram submetidos ao modelo para estratificação de risco personalizado descrito por Grinfeld J et al. **Resultados e discussão:** Foram incluídos na análise 33 pacientes diagnosticados com MFP de 2002 até 2014. A coorte teve uma mediana de 62 anos ao diagnóstico, sendo 44,1% do sexo feminino. Em relação às variáveis laboratoriais, foi observada uma mediana de 110 (g/L) de hemoglobina, 10,9 ($\times 10^9/L$) de WBC, 391 ($\times 10^9/L$) plaquetas e 0% de blastos. Complicações clínicas como trombose e esplenomegalia foram observadas em 1,1% e 63,6%, respectivamente, na coorte. Quando estratificados pelo sistema de pontuação DIPSS, 63,6% encontravam-se na categoria de risco intermediário, e ao final do acompanhamento foram contabilizados 14 óbitos. No total, 25 (75,7%) pacientes apresentavam mutações drivers em JAK2, CALR ou MPL, e 54,5% apresentaram pelo menos uma mutação somática adicional. A maior porcentagem de mutações somáticas (12,5%) foi observada no gene ASXL1. Utilizando modelo de estratificação personalizado, observou-se uma mediana de 10,5 anos de sobrevida. Em alguns pacientes foi possível comparar a predição de sobrevida feita pelo programa de estratificação personalizado com a sobrevida real do pa-

ciente. **Conclusão:** A estratificação de risco personalizada na MFP utilizando caracterização genômica é importante para contribuir com a individualização terapêutica e a conduta clínica.

MIELOMA MÚLTIPLO

484 A PHASE 1B STUDY OF ONCE-WEEKLY CARFILZOMIB COMBINED WITH LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE (wKRd) IN PATIENTS (PTS) WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA (NDMM)

Alsina M^a, Landgren O^b, Raje N^c, Niesvizky R^d, Bensinger W^e, Berdeja JG^f, Kovacsovic T^g, Vesole DH^h, Kimball ASⁱ, Siegel DS^h

^a Moffit Cancer Center, Tampa, United States

^b Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, United States

^c Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, United States

^d Weill Cornell Medicine, New York Presbyterian Hospital, New York, United States

^e Swedish Cancer Institute, Seattle, United States

^f Sarah Cannon Research Institute, Nashville, United States

^g Huntsman Cancer Institute, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, United States

^h John Theurer Cancer Center, Hackensack University Medical Center, Hackensack, United States

ⁱ Amgen Inc., Thousand Oaks, United States

Introduction: Twice-weekly KRd is approved for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). Previously we showed that wKRd was active with manageable toxicity in RRMM pts. Here we present results from a cohort of NDMM pts who received wKRd. **Methods:** NDMM pts were enrolled regardless of transplant eligibility. Treatment was given in 28-day (D) cycles (C) for up to 18 C. Carfilzomib (30-min IV) was given on D1, 8, and 15; lenalidomide 25 mg on D1-21; and dexamethasone 40 mg on D1, 8, and 15 (also D22 for C1-8). NDMM pts were initially enrolled for treatment with carfilzomib 20/70 mg/m² (20 mg/m² on C1D1; 70 mg/m² thereafter) in a dose-expansion arm. After serious adverse events (AEs) occurred in 2 of the first 4 NDMM pts, enrollment was suspended. A protocol amendment specified that NDMM pts were to be enrolled in a dose-evaluation cohort, with a 2-step-up KRd dosing schedule (20 mg/m² on C1D1; 56 mg/m² on C1D8/C1D15; 70 mg/m² thereafter) followed by a cohort safety review committee (CSRC) meeting to evaluate dose-limiting toxicities (DLTs) and recommend the NDMM dose-expansion dose. After the evaluation of available DLT data, the CSRC elected to open a NDMM dose-expansion arm with carfilzomib at 20/56 (20 mg/m² on C1D1; 56 mg/m² thereafter). Treatment interruption or termination for autologous stem cell collection and/or transplant (SCT) was allowed after C4. **Results:** Fifty-one NDMM pts enrolled between March 2016 and October 2017, 9 initially in the carfilzomib 70-mg/m² NDMM dose-expansion arm, which was discontinued when 2 serious AEs (both thrombotic microangiopathy) occurred. Nine pts then enrolled in the 2-step-up dose-evaluation arm, and based on CSRC recommendations, a new NDMM dose-expansion arm at carfilzomib 56 mg/m² was opened. Results are presented for pts who received weekly carfilzomib 56 mg/m² (n = 33) with Rd. Median administered carfilzomib dose was 52.8 mg/m². Median number of cycles pts received carfilzomib was 7; 6 pts received carfilzomib through C18. Twenty-five pts underwent stem cell collection; 19 went on to autologous SCT. Pt incidence of grade ≥ 3 treatment-emergent AEs (TEAEs) was 60.6%. Common grade ≥ 3 TEAEs were anemia (12.1%), hyponatremia (12.1%), and increased ALT (9.1%). There were no fatal TEAEs. Nine pts had a dose reduction to 45 mg/m². Median PFS was not reached. By C4 the overall response rate (ORR) in the safety population (n = 33) was 97.0% (very good partial response [VGPR] or better by C4, 69.7%; complete response [CR] or better by C4, 3.0%). Among pts who did not receive autologous SCT (n = 14), best overall responses at any time during the study were 78.6% (\geq VGPR) and 50.0% (\geq CR); ORR was 92.9%. **Conclusion:** Once-weekly KRd (carfilzomib 56 mg/m²) demonstrated promising activity with an acceptable safety profile in NDMM. These results merit additional evaluation of a convenient wKRd regimen in NDMM.

485 ABORDAGEM CITOGENÉTICA EM CASOS DE MIELOMA MÚLTIPLO – DADOS TÉCNICOS E LABORATORIAIS DE UM SERVIÇO ONCO-HEMATOLÓGICO DE REFERÊNCIA EM SÃO PAULO

Pola L^a, Shinzato A^a, Oliveira VRS^a, Carvalho AC^b, Alves A^b, Sekiya EJ^c

^a Techlife Cell Technology Center, Brasil

^b Instituto Hemomed, São Paulo, SP, Brasil

^c Instituto de Ensino e Pesquisa (IEP), Instituto Hemomed, São Paulo, SP, Brasil

A Citogenética é recurso fundamental para o diagnóstico e orientação do tratamento de doenças onco-hematológicas. Apesar de grandes avanços, ainda se observa escassez de informações na literatura referentes ao processamento laboratorial de plasmócitos no diagnóstico e acompanhamento dos casos de Mieloma Múltiplo (MM). O objetivo foi identificar dados pertinentes à técnica de cariótipo no MM, considerando número de plasmócitos no mielograma, sucessos e insucessos do processo de cultura celular, tipos de cultura realizados e sua correlação com os resultados alterados. Foi realizada revisão retrospectiva dos casos com hipótese diagnóstica confirmada de MM que entraram no laboratório de Citogenética de um Centro especializado em Onco-hematologia no período de 2014 a 2018, considerando os resultados de cariótipos e mielogramas. No total, foram encontrados 205 casos, sendo que em 142 cariótipos (69,6%) o resultado foi normal, 22 (10,8%) alterados, e em 41 (20,1%) não houve sucesso na cultura celular. Dos casos com cariótipos alterados, a média do número de plasmócitos anômalos no mielograma foi de 43,9%, sendo que o tipo de cultura que mais evidenciou clones malignos foi de 24h (27,2%), seguido pelas culturas de 72h com PMA (*Phorbol myristate acetate*) e sem o mitógeno (18,1%). Para 51,2% dos casos sem sucesso na cultura, o mielograma apresentou plasmócitos acima de 10% (média de 34,8%). Entre as possíveis causas, os interferentes de coleta como a presença de coágulos foi a mais frequente (19,5%), seguidas de hipocelularidade em casos de acompanhamento, baixo volume de amostra coletada e hemodiluição. Para 37,5% das amostras sem resultados, não foi possível detectar a causa. A instabilidade genética é a grande promotora do desenvolvimento do MM, com relatos de anormalidades cromossômicas em 20 a 60% dos pacientes diagnosticados e frequência menor nos pacientes em fase de diagnóstico. Pequenas diferenças nas condições técnicas da cultura podem levar a discrepâncias importantes nos resultados, não existindo causa e/ou explicação definitiva para os insucessos de cultura. A dificuldade de obtenção de células mitóticas decorrente da baixa viabilidade *ex vivo* dos plasmócitos determina índice insatisfatório de metafases que, juntamente de outras condições *in vivo* e *in vitro*, explicam a baixa taxa de clones anormais obtidos. Assim, sabe-se que, para alguns casos, os agentes mitogênicos podem favorecer a diferenciação e não a proliferação, tendo se demonstrado para pacientes em estágio III que a cultura não estimulada de 72h é a ideal, enquanto para os outros estágios as culturas estimuladas e não estimuladas são necessárias. O cariótipo, mesmo apresentando limitações inerentes à técnica, é de grande valor tanto no diagnóstico como no acompanhamento e evolução do MM, já que algumas alterações genéticas descritas deliberam a conduta médica e o prognóstico. Para melhorar as chances de identificação de clones alterados, observamos que é essencial a redução do tempo entre a coleta e a incubação dos plasmócitos, e nos casos de insucessos no cariótipo a adoção de métodos diagnósticos genéticos complementares como hibridização *in situ* por fluorescência que, aliado ao cariótipo, aumenta a detecção de anormalidades genéticas em até 90% para o MM. Mais estudos são necessários para melhor entendimento da dinâmica do plasmócito em cultura.

486 ANÁLISE DO PERFIL DE FRAGILIDADE DOS PACIENTES IDOSOS COM MIELOMA MÚLTIPLO EM UMA COORTE DE PACIENTES DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO: AVALIAÇÃO PRELIMINAR PARA UM ESTUDO MULTICÊNTRICO

Santos VV, Filho RJPM, Maiolino A

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: O mieloma múltiplo (MM) representa 15% das neoplasias hematológicas e acomete com maior prevalência os idosos. No

diagnóstico, um terço dos pacientes tem 75 anos ou mais, e somente 10% mais do que 85 anos. O avanço da idade já foi apontado em diferentes estudos como um fator prognóstico adverso em pacientes com MM, entretanto, sabe-se que essa população de pacientes é heterogênea, sendo que uma avaliação mais detalhada do status funcional ou fragilidade deve ser feita em todos os pacientes. Nesse contexto, uma análise das comorbidades associada a escalas geriátricas de atividade diária podem identificar pacientes em diferentes grupos de risco, possibilitando melhor adaptação nas estratégias de tratamento. No Brasil existe uma escassez de registros epidemiológicos sobre o MM nessa faixa etária, e de dados que explorem as comorbidades e fragilidade nesse segmento de pacientes. **Objetivos:** O presente estudo piloto teve como objetivo principal analisar o perfil de fragilidade do paciente idoso atendido no ambulatório de MM da UFRJ, para posterior estudo prospectivo multicêntrico nacional. Investigamos, no período de 2015-2018, em uma coorte de 41 pacientes maiores que 65 anos, o escore de fragilidade do International Myeloma Working Group (IMWG), ECOG e ISS. **Pacientes e métodos:** Para o cálculo do escore de fragilidade IMWG foram utilizadas as variáveis idade $\leq 75 = 0$, $76-80 = 1$ e $\geq 80 = 2$ e aplicadas as escalas de avaliação geriátricas: ICC-Índice de comorbidades de Charlson; ADL-Atividade de Vida Diária de KATZ, e IADL-Instrumento de atividade de vida diária de Lawton. O Escore de Fragilidade IMWG é composto pela graduação Fit = 0; Intermediário = 1 e Frágil = 2. Para o ICC: $\leq 0 = 0$ e $\geq 2 = 1$; para o ADL: $> 4 = 0$ e $\leq 4 = 1$; e para o IADL: $> 5 = 0$ e $\leq 5 = 1$. **Resultados:** No banco de dados da UFRJ, de um total de 84 pacientes diagnosticados com MM, 41 (48%) tinham idade ≥ 65 anos; a idade mediana da população estudada foi de 72 (65-89) anos. A distribuição por faixa etária (em anos) foi: 65-69, n = 12 (29%); 70-75, n = 15 (36,5%); 76-80, n = 6 (15%); ≥ 81 , n = 8 (19,5%). O estágio ISS foi: I-n = 12 (32%), II-n = 11 (29%), III-n = 14 (39%). O Performance Status ECOG (1-4) no diagnóstico foi: 0-n = 14 (34%), 1-n = 11 (27%), 2-n = 7 (17%), 3-n = 9 (22%). Para o cálculo do IMWG escore, atendendo aos critérios de idade, 27 pcts (66%) não graduaram, enquanto 5 pcts (12%) foram grau 1 e 9 pcts (22%) grau 2. A avaliação de comorbidades pelo ICC foi: ICC: ≤ 1 , n = 22 (57%) e $\geq 2 = 16$ (43%). A atividade diária de Katz: > 4 , n = 34 (89%) e ≤ 4 , n = 4 (11%). E atividade diária de Lawton: > 5 , n = 24 (63%) e ≤ 5 , n = 14 (37%). E com esses dados, a distribuição e o escore de fragilidade IMWG foram: Fit = 14 (37%), Intermediate n = 7 (18%) e Frail n = 17 (45%). **Discussão:** Pela primeira vez, investigamos em uma coorte de pacientes idosos com MM em seguimento no serviço público do RJ o escore de fragilidade IMWG. Nesta análise preliminar, observamos que o subgrupo de idosos no intervalo de 70-75 anos foi o mais prevalente e que 1/5 da população foi composta por muito idosos (≥ 81 anos). Encontramos um escore de fragilidade alto com 45% dos pacientes classificados como frail. **Conclusão:** Esses dados indicam uma população de vida real que na prática clínica requer cuidados especiais de saúde como ajuste nas doses de drogas anti-MM, que geralmente são excluídos de clinical trials e que têm expectativa de vida curta.

487 ANÁLISE PROSPECTIVA DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E PADRÃO DE TRATAMENTO DOS PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO NO BRASIL

Crusoe EQ^{a,b}, Ribeiro G^c, Capra M^{d,e}, Zanella KR^f, Aranha M^g, Maciel JF^h, Farias DLCⁱ, Filho RJPM^j, Maiolino A^j, Hungria VT^k

^a Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

^b Clínica CEHON Oncologia D'Or, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Clínica Hematológica, Brasil

^d Grupo Hospitalar Conceição (GHC), Porto Alegre, RS, Brasil

^e Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, RS, Brasil

^f Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON), Florianópolis, SC, Brasil

^g Instituto Hemomed, São Paulo, SP, Brasil

^h Liga Norte Riograndense Contra o Câncer, Natal, RN, Brasil

ⁱ Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

^j Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^k Clínica São Germano, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Os dados epidemiológicos das enfermidades oncológicas são subnotificados no Brasil. O mieloma múltiplo (MM) representa a segunda neoplasia hematológica mais comum. Para implementar corretas informações que possibilitem melhores medidas de políticas de saúde pública e complementar, quanto ao diagnóstico, trata-

mento e seguimento desses casos, é de suma importância o conhecimento sobre os dados populacionais do MM no Brasil. **Objetivo:** Análise prospectiva do perfil epidemiológico dos pacientes com MM no Brasil. **Casuística e métodos:** Estudo epidemiológico prospectivo, multicêntrico, aberto, com registro no sistema eletrônico do grupo brasileiro de estudos em mieloma múltiplo (GBRAM). Compilação de dados clínicos, laboratoriais, perfil prognóstico, tratamento, eventos adversos e sobrevidas. Este projeto está registrado na plataforma Brasil - CAAE-05340918.3.1001.8098. **Resultados:** Foram incluídos, até o momento, 600 pacientes de 33 centros. Cento e sessenta e três casos diagnosticados no sistema complementar (privado) e 437 do serviço público. Idade mediana ao diagnóstico é de 63 anos (28-96) e 310 (51,7%) pacientes são do sexo masculino. ISS I, II e III são, respectivamente, 94 (24%), 104 (26,7%) e 146 (37,4%) dos casos. Os subtipos de imunoglobulinas mais comuns ao diagnóstico foram, respectivamente, IgG-168 (59%), IgA-67 (24%) e cadeias leves 42 (15%). Quanto à intenção de tratamento, dos dados disponíveis de 301 casos, 164 (54%) foram identificados como elegíveis ao TMO. **Discussão:** Este estudo epidemiológico é de abrangência nacional, envolvendo pacientes com MM diagnosticados a partir de janeiro de 2018. No período de um ano foram incluídos 600 novos casos. Três quartos dos casos pertencem ao sistema público. A idade mediana ao diagnóstico é de 63 anos, confirmando dados anteriores de outros estudos brasileiros e discordantes da mediana reportada em estudos americanos e europeus, que possuem idade mediana de 69 anos ao diagnóstico. A presente análise tem um seguimento curto, não permitindo análises de resposta e sobrevida. Os dados disponíveis apontam como intenção de tratamento mais frequente os pacientes elegíveis ao transplante. Um maior seguimento permitirá confirmar se os pacientes conseguirão, de fato, realizar o procedimento. **Conclusão:** Este projeto busca compilar dados prospectivos de forma equilibrada quanto à distribuição territorial e espera contribuir com informações epidemiológicas mais precisas quanto aos dados de incidência e prevalência, aspectos clínicos e do tratamento do MM no Brasil. **Autores:** GBRAM - Abrahão Hallack Neto, Virgílio Farinese, Rafael Gaiolla, Emanuella Graciott, Walter Braga, Jaqueline Holanda, Cleder Araújo, Jorge Vaz, Caroline Bonamim, Gracia Martinez, Jandey Bigonha, Fabiana Higashi, João Tadeu, Leila Perobelli, Rosanne Bittencourt, Emanuel M. Silva, Gislaíne Oliveira, Dani Laks, Andre Crepaldi, Andre Magalhaes, Nelson Castro, Luiza Soares, Marcos D. Santos, Luciana Barreto, Breno Gusmão.

488 ASSOCIAÇÃO ENTRE SÍNDROME POEMS E DOENÇA DE CASTLEMAN: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Fargione C, Silva GC, Matsumura LS, Oliveira RL, Borducchi VM, Mauad VAQ, Borducchi DMM

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

Introdução: A síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína monoclonal, alterações de pele) é uma entidade rara de causa não esclarecida e com manifestações sistêmicas. Os critérios mandatórios de diagnóstico consistem em polineuropatia e presença de proteína monoclonal (M). Além disso, deve estar presente pelo menos um dos três critérios maiores (lesões osteoescleróticas, Doença de Castleman e elevação do fator de crescimento do endotélio vascular) e pelo menos um dos seis critérios menores (endocrinopatias, alterações de pele, organomegalia, excesso de líquido extravascular, papiledema e trombocitose ou eritrocitose). Em 11 a 30% dos casos, há associação com a Doença de Castleman (DC), um dos critérios maiores para diagnóstico de POEMS. Trata-se de um grupo de hiperplasias linfoides angiofoliculares proliferativas de linfócitos B e células plasmáticas. **Objetivo:** O objetivo deste relato foi exemplificar um caso de síndrome POEMS diagnosticada em paciente com DC multicêntrica idiopática (DCMI), a fim de esclarecer a importância do diagnóstico dessa patologia rara. **Relato de caso:** Paciente feminina, 41 anos, procurou atendimento em 09/2018 com dor intensa há 2 meses em membros inferiores e coluna lombar, dificuldade de deambulação e linfonodomegalias. Foi feita biópsia excisional (BX) de linfonodo axilar direito, que mostrou proliferação linfóide com involução folicular, zona do manto proeminente e arranjo concêntrico em zona interfolicular expandida por proliferação plasmocitária. A

imuno-histoquímica da amostra foi positiva para BCL-2, BCL-6, CD10, CD138, CD20, CD23, CD3 CD5, Kappa monoclonal e Lambda monoclonal; e negativa para Ciclina D1 e HHV-8. Esses achados confirmaram o diagnóstico de DCMI, com o perfil anatomopatológico e a expressão do antígeno plasmocitário CD138 (sindecano) sugerindo variante plasmocitária. Como foi levantada a hipótese de POEMS no Hospital Estadual Mário Covas (HEMC) em 11/2018, realizaram eletroneuromiografia e imunoelektroforese de proteínas séricas, que demonstraram aumento de IgG (2.360 mg/dL) e IgA (524 mg/dL). Assim, confirmou-se o diagnóstico a partir de presença polineuropatia, proteína M biclonal, DC, organomegalia e discreta trombocitose (468.000/mm³). Iniciaram corticoterapia para controle de sintomas e planejamento do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). **Discussão:** A dificuldade de levantar a DCMI como hipótese diagnóstica, visto a inespecificidade do quadro clínico e a dificuldade de associar com POEMS geram um impacto direto na condução do caso, com perda de recursos diagnósticos e uso de modalidades terapêuticas ineficientes, ao invés da realização de TCTH. Para confirmar o diagnóstico de DC, a BX linfonodal com imuno-histoquímica é fundamental. Já o diagnóstico de POEMS se dá através da presença de polineuropatia e de proteína monoclonal pela imunoelektroforese, além de pelo menos um critério maior (DC) e um critério menor (organomegalia e trombocitose), como neste caso. **Conclusão:** A DC deve fazer parte do diagnóstico diferencial de linfonodomegalias, devido a inespecificidade do quadro clínico e a necessidade de confirmação histopatológica. Além disso, a presença de polineuropatia progressiva com diagnóstico de DC deve alertar para a possibilidade de associação com a síndrome POEMS, visando ao correto manejo terapêutico dos pacientes.

489 ATUALIDADES NA IMAGEM DO MIELOMA MÚLTIPLO

Queiroz FTH, Tavares CP, Scarlati JS, Calaça PAF, Nunes CSA, Jessourun ASN, Lemos CA, Catarino CWL

Fundação Técnico Educacional Souza Marques, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: O presente estudo teve como objetivo comparar o uso das novas tecnologias, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) com 18F-fluorodesoxiglucose integrada com tomografia computadorizada (18F-FDG PET-CT) e a ressonância magnética, para o rastreamento de lesões ósseas causadas pelo mieloma múltiplo (MM). **Material e método:** Foi realizada uma revisão sistemática de literatura na biblioteca virtual SciELO e PUBMED com espaço amostral de 2007 a 2019. **Resultados:** A partir da literatura, percebemos que doenças osteolíticas são a maior complicação em pacientes com mieloma múltiplo. Os resultados apontam para o PET-CT como mais efetivo que as radiografias planares em 46% dos pacientes, incluindo 19% com Whole Body X-ray negativo. Já a PET-CT da coluna vertebral e da pelve não mostrou resultados anormais em áreas nas quais a ressonância magnética revelou um padrão anormal de envolvimento da medula óssea, mais frequentemente do tipo difuso, o que ocorreu em 30% dos pacientes. Em contraste, em 35% dos pacientes a PET-CT permitiu a detecção de lesões mielomatosas em áreas que estavam fora do campo de visão da ressonância magnética. Aliada à ressonância magnética da coluna vertebral-pelve e 18F-FDG PET-CT, a eficiência em detectar locais de MM ativos, tanto medular quanto extramedular, é de 92%. Após o transplante, 15 pacientes tiveram exames PET-CT negativos (incluindo 13 com uma resposta parcial muito boa ou pelo menos perto da resposta completa), mas apenas 8 tiveram a ressonância magnética normal. **Discussão:** Percebe-se que a radiografia continua como padrão-ouro para a investigação de doenças ósseas nesses pacientes, em geral. No entanto, a ressonância magnética total do corpo é recomendada para enfermos que possuem lesões na coluna vertebral e na pelve, com radiografia normal, e deve ser utilizada como estadiamento em todos os pacientes com plasmocitoma no osso. Além disso, nota-se que a 18F-FDG PET-CT providencia informações adicionais para a avaliação do mieloma em osso nos locais não cobertos pela ressonância magnética. **Conclusão:** A partir da literatura utilizada, é perceptível que tanto a radiografia quanto a ressonância magnética continuam sendo de suma relevância para o diagnóstico de lesões ósseas causadas pelo Mieloma Múltiplo. No entanto, caso após a utilização desses exames o diagnóstico continue inconclusivo, deve-se proporcionar ao paciente o uso da nova tecnologia, com o intuito de confirmar a hipótese diagnóstica do médico.

490 AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA DOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM MIELOMA MÚLTIPLO E ATENDIDOS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE, NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO SÃO FRANCISCO, NO PERÍODO DE 2009 A 2019

Landi EP^{a,b}, Andrade AG^a, Oliveira MM^a, Schievenin SS^b

^a Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista, SP, Brasil

^b Hospital Universitário São Francisco (HUSF), Bragança Paulista, SP, Brasil

Objetivos: O objetivo do estudo foi avaliar a sobrevida dos pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo (MM) e tratados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), no Hospital Universitário São Francisco (HUSF) – Bragança Paulista – SP, e comparar os resultados obtidos com aqueles publicados por outros serviços, especulando-se que o número restrito de opções terapêuticas oferecidas aos pacientes do SUS influencie na redução da sobrevida dessa população. **Material e métodos:** Trata-se de estudo retrospectivo e descritivo, com levantamento de dados nos registros informatizados de agendamento de consultas do HUSF, entre 01/06/2009 e 30/06/2016. A partir dessa listagem, foi realizada revisão dos prontuários para obtenção da data do diagnóstico, idade ao diagnóstico, estágio segundo Durie-Salmon, uso de inibidor de proteassoma e realização de transplante de medula óssea autólogo. Na ocorrência de óbito, foi registrada a data, a idade do paciente e a causa atribuída. Foi calculada a sobrevida média global em meses e a taxa de sobrevida em 3 e 5 anos. Os resultados obtidos foram comparados aos resultados reportados por outros serviços no Brasil e em outros países. **Resultados:** Foram identificados 31 pacientes com MM diagnosticados entre 05/09/2000 e 30/06/2016, sendo 18 do sexo feminino e 13 do sexo masculino. A mediana da idade ao diagnóstico foi de 64 anos (38 a 78 anos). Estágios II e III foram observados em 23 (74%) pacientes e insuficiência renal em 4 (13%). Foram realizados transplantes de medula óssea autólogo em 8 (25%) pacientes. Inibidor de proteassoma, bortezomibe foi usado em 6 (19%) pacientes. Houve óbito de 14 (45%) pacientes, sendo 5 atribuídos a causas infecciosas, 3 à insuficiência renal, 2 à segunda neoplasia, 1 à hemorragia e 3 não informados. A sobrevida média dos pacientes foi de 72 meses. A sobrevida em 3 e 5 anos foi, respectivamente, para todo o grupo 83,9 e 41,9%, para os pacientes transplantados, 100 e 62,5%, e para os pacientes que receberam bortezomibe, 66,7 e 33,3%. **Discussão:** A mediana da idade correspondeu àquela observada na maioria dos estudos, assim como a maior prevalência de estádios II e III ao diagnóstico. A porcentagem de pacientes transplantados correspondeu àquela previamente reportada para América Latina. A sobrevida média de 72 meses e a sobrevida em 3 anos não diferiram daquelas observadas e reportadas na literatura. A sobrevida em 5 anos de 41,9% foi inferior àquela relatada na literatura (47-53%). A menor sobrevida em 5 anos no presente estudo pode decorrer de limitadas opções terapêuticas para tratamento das recidivas da doença, uma vez que durante o período estudado não foram incorporados novos medicamentos aos protocolos de tratamento. A melhor sobrevida para os pacientes transplantados pode sugerir que, além de tratamento mais efetivo, houve seleção de pacientes mais jovens e com melhor resposta inicial. A menor sobrevida para o grupo que teve acesso ao bortezomibe provavelmente reflete sua utilização em segunda ou terceira linhas e em pacientes com resposta parcial à quimioterapia. **Conclusão:** As características clínicas e epidemiológicas dos pacientes estudados foram semelhantes àsquelas reportadas na maioria dos estudos levantados. O acesso a novos fármacos poderia ter melhorado a sobrevida em 5 anos.

491 AVALIAÇÃO DO EFEITO CITOTÓXICO DA STYPODIONA, UMA QUINONA ISOLADA DA ALGA PARDAS STYPODIUM ZONALE, SOBRE CÉLULAS DE LINHAGEM DE MIELOMA MÚLTIPLO

Walter LO^a, Silva LO^a, Speer DB^a, Maioral MF^a, Campbell SC^b, Gallimore W^b, Falkenberg MB^a, Zimmermann ME^a, Santos-Silva MC^a

^a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

^b University of the West Indies, Mona, Jamaica

Objetivos: O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna de células plasmocitárias. Trata-se da segunda neoplasia hematológica mais comum no mundo e representa cerca de 1,8% do total de neoplasias malignas. O MM segue como uma doença incurável e o objetivo do tratamento atual é apenas aumentar a sobrevida e a qualidade de vida

dos pacientes. Assim, o objetivo do estudo foi investigar o efeito citotóxico da stypoldiona, isolada da alga parva *Stypodium zonale*, sobre células de MM (MM1.S) e elucidar seus principais mecanismos de morte celular. **Materiais e métodos:** O efeito citotóxico da stypoldiona sobre as células MM1.S foi avaliado pelo método do MTT. Para isso, as células foram incubadas com o composto em concentrações crescentes (0,5-25 µM) por 24, 48 e 72h, e a concentração inibitória 50% (CI50) foi determinada. O efeito citotóxico da stypoldiona também foi avaliado em células mononucleadas (CM), bem como seu potencial hemolítico, em amostras de indivíduos considerados saudáveis. O tipo de morte celular causada pela stypoldiona foi avaliado por microscopia de fluorescência e por citometria de fluxo (CF) pelo método da Anexina-V. O efeito do composto sobre potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi$ m) e na formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) foi avaliado por CF. Também avaliou-se o efeito da stypoldiona na via PI3K/Akt/mTOR e do fator de transcrição NF- κ B pela técnica de Western blotting. Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média. **Resultados:** A stypoldiona foi citotóxica de forma significativa para as células de linhagem de MM, com as seguintes CI50: 5,38 \pm 0,38 µM (24h), 2,49 \pm 0,44 µM (48 h) e 2,55 \pm 0,53 µM (72h). A CI50 observada em CM foi de 12,19 \pm 0,41 µM (24h) e não foi observado efeito hemolítico, mesmo com concentração 10x superior a CI50. Após a incubação das células MM1.S com a stypoldiona na sua CI50, foram observadas características morfológicas sugestivas de apoptose, bem como a externalização dos resíduos de fosfatidilserina em cerca de 52% das células. Após 24h de incubação, observou-se redução significativa de 35,5 \pm 5,5% do $\Delta\Psi$ m das células tratadas com o composto, além de um aumento de 4,97 \pm 0,24 vezes da concentração de EROs. Após a incubação com a stypoldiona na sua CI50 de 24h, houve redução na expressão de NF- κ B de 0,5 \pm 0,13 U.A. em relação ao grupo controle, além de redução na expressão de Akt e pAkt, de 0,49 \pm 0,05 e 0,53 \pm 0,02, respectivamente. **Discussão:** A stypoldiona foi citotóxica para as células de MM de forma dependente da concentração e do período de incubação com citotoxicidade cerca de 2,3 vezes menor para as CM de indivíduos considerados saudáveis. As técnicas de microscopia e o método da Anexina-V sugerem o envolvimento da apoptose no mecanismo de ação do composto. Além disso, a stypoldiona causou redução no $\Delta\Psi$ m das células MM1.S e aumento nas EROs, o que sugere a participação do estresse oxidativo no seu efeito citotóxico. Sugere-se também o envolvimento do composto na via do NF- κ B e na via PI3K/Akt/mTOR, devido à redução no conteúdo de proteínas relacionadas a essas vias. **Conclusão:** Os resultados apresentados sugerem que a stypoldiona seja um bom candidato ao desenvolvimento de novos compostos bioativos para o tratamento do MM. Porém, mais estudos são necessários para elucidar seus mecanismos de morte celular.

492 BANDAS OLIGOCLONAIS EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO: RELATO DE CASO

Paula GG^a, Paula LMT^b, Nogueira MSL^b, Mizael RD^c, Ramos LG^c, Simao LMC^b, Costa RHS^b, Mizael LD^d

^a Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP, Brasil

^c Universidade de Mogi das Cruzes (UMC), Mogi das Cruzes, SP, Brasil

^d Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista, SP, Brasil

O surgimento de bandas oligoclonais (BO) é relatado em pacientes com mieloma múltiplo (MM) após o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) ou em pacientes que receberam quimioterapia para o tratamento da enfermidade. Sua relevância clínica ainda permanece incerta. Uma revisão dos registros clínicos de pacientes com MM foi realizada entre os períodos de janeiro de 2006 e maio de 2014 publicada por Fujisawa M et al. em 2014, na *Cancer Science*, em novembro do mesmo ano. A resposta ao tratamento foi avaliada pelos critérios do *International Working Group* (IMWG). Os resultados revelaram que dos 163 pacientes incluídos no estudo, 40 desenvolveram BO, 60% dos pacientes após o TCTH, e em 36,6% dos pacientes sem TCTH com muito boa remissão parcial - VGPR ($p < 0,001$). As taxas de detecção de BO em pacientes com resposta completa (CR), VGPR e resposta parcial (RP) ou menor representaram 51,8, 36,3 e 0%, respectivamente, e aqueles com BO tiveram melhores taxas de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) do que o grupo que não apresentou BO ($p = 0,028$ e $p < 0,001$, respectivamente). Apresentamos um relato de caso de uma pa-

ciente de 71 anos, portadora de MM diagnosticada em 2016 com estágio clínico (EC): Durie Salmon IIA/ISS I, aspirado de medula óssea (MO) e imunofenotipagem com biomarcadores de malignidade com presença de 94% de plasmócitos monoclonais, sem alterações cariotípicas, cariótipo normal, 46,XY e teste normal para Hybridização *in situ* por Fluorescência (FISH), presença de proteína monoclonal (M) na eletroforese de proteínas (EFP) = 0,76 g/dL, na imunofixação (IMFX) sérica e urinária da classe IgA Lambda, relação de cadeia kappa/lambda leve livre sérica aumentada = 5,12 (ref: 0,25 a 1,65), com evidência de lesão de órgão alvo (Hb = 7,6 g/dL), sem evidências de lesões líticas no inventário ósseo, tendo recebido, então, diversas linhas de tratamento quimioterápico, associado ao uso do ácido zoledrônico mensal. A 1ª linha de tratamento com o esquema VCD (Velcade, ciclofosfamida e Prednisona) propiciou uma resposta completa (RC), com redução dos plasmócitos monoclonais medulares para 3% e desaparecimento da proteína M na EFP, IMFX urinária e sérica fugaz de curta duração com recidiva da RC e reaparecimento da proteína M IgA lambda na EFP e IMFX sérica 3 meses após. Em virtude da impossibilidade da realização do TCTH com a piora do “status performance” da paciente, a mesma foi submetida a mais 3 linhas de tratamento quimioterápico com DVD (Daratumumabe, Bortezomibe e Dexametasona), DRD (Daratumumabe, Dexametasona e Lenalidomida) e finalmente com esquema ixazomib, lenalidomida e dexametasona, evoluindo posteriormente com progressão da doença com aparecimento de lesões neolíticas na região da calota craniana, local onde não existia doença anteriormente. Concomitante a este quadro, observou-se o aparecimento de uma nova proteína M, agora da classe IgG Kappa na IMFX sérica associado ao desaparecimento da proteína M IgA na EFP, IMFX urinária e na IMFX sérica. A paciente evoluiu com hipogamaglobulinemia global e veio a falecer no início do ano de 2019 por complicações infecciosas pulmonares. Esse relato pode nos mostrar que a presença da BO não traduziu em fator positivo na sobrevida global e livre de progressão para o paciente, não sendo fator de favoráveis respostas, já que observamos a presença de recidiva precoce e de progressão de doença aliada a forte resistência às diversas combinações quimioterápicas administradas previamente.

493 CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL SEGUNDO IMC E PERDA DE PESO DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO ACOMPANHADOS EM UM SERVIÇO AMBULATORIAL DE UM HOSPITAL TERCIÁRIO DE SÃO PAULO

Oliveira MF, Querido JC, Machado NS, Magalhães LP, Braga WMT

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O mieloma múltiplo (MM) é uma malignidade incurável dos plasmócitos, responsável por 1,6% de todos os casos de câncer no mundo. O excesso de peso corporal aumenta o risco de desenvolver e morrer de diversas doenças, incluindo câncer. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), sobrepeso, obesidade e ganho de peso na vida adulta estão associados ao MM. **Objetivos:** Caracterizar o estado nutricional de pacientes adultos e idosos com mieloma múltiplo acompanhados em um ambulatório de hematologia da UNIFESP, segundo a classificação do Índice de Massa Corporal (IMC) e porcentagem de perda de peso (%PP). **Material e métodos:** Estudo retrospectivo realizado através da análise de banco de dados, coletados no período de janeiro a dezembro de 2018, em um ambulatório de hematologia da UNIFESP. Foram incluídos pacientes adultos e idosos, de ambos os sexos, com mieloma múltiplo, em tratamento quimioterápico ou em seguimento clínico. Foram excluídos pacientes que compareceram em apenas um atendimento, devido a impossibilidade de avaliar as alterações no IMC e aqueles que foram a óbito. A classificação de IMC utilizada para adultos foi de baixo peso quando $< 18,5 \text{ kg/m}^2$, eutrofia $\geq 18,5$ e $< 25 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso ≥ 25 e $< 30 \text{ kg/m}^2$ e obesidade $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, e para idosos baixo peso quando $< 23 \text{ kg/m}^2$, eutrofia ≥ 23 e $< 28 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso ≥ 28 e $< 30 \text{ kg/m}^2$ e obesidade $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. A %PP foi avaliada entre o primeiro e o segundo atendimentos, sendo classificada em insignificante, significativa ou grave no período. **Resultados:** A amostra foi composta por 88 pacientes, sendo 68,2% (n = 60) idosos e 31,8% (n = 28) adultos, com média de idade de 69 e 51 anos, respectivamente. Houve predomínio do sexo feminino, com 53,4% (n = 47), e 62,5% (n = 55) dos pacientes estavam em tratamento. No primeiro atendimento de 2018, 82,2% dos adultos apresentavam sobrepeso ou obesidade e 17,8%, eutrofia, enquanto que, entre os idosos, 48,3% apresentavam eutrofia, 33,4% sobrepeso ou

obesidade e 18,3% baixo peso. Um total de 22 pacientes apresentava perda de peso pregressa. Após a análise dos dados, foram observadas alterações na classificação do IMC em 18,2% (n = 16) dos pacientes, sendo que os idosos com sobrepeso foram os que apresentaram maior variação; 50% (n = 4) evoluíram com eutrofia. Em relação a %PP, 40 pacientes apresentaram perda de peso entre o primeiro e o segundo atendimentos, dos quais 29 idosos e 11 adultos. A classificação obtida foi 37 insignificativas e 3 significativas. **Discussão:** Observou-se, na população adulta estudada, em ambos os sexos, predomínio de pacientes com sobrepeso ou obesidade. Estes achados corroboram outros estudos, nos quais pacientes com mieloma múltiplo apresentam maior adiposidade corporal. Em relação aos idosos, observou-se predomínio de eutrofia, o que pode estar associado ao fato de o IMC limítrofe desta faixa etária ser maior em relação aos adultos, uma vez que esta população apresenta mais fatores de risco para desnutrição. Perda de peso foi considerada, em sua maioria, insignificante, porém, mais prevalente em idosos, podendo estar relacionada às condições de fragilidade apresentadas nesta fase da vida. **Conclusão:** A partir do perfil nutricional encontrado, pode-se concluir que intervenções nutricionais são necessárias para evitar que as condições de sobrepeso ou obesidade tenham impacto na qualidade de vida e nos desfechos em saúde na evolução da doença, nesta população.

494 CARIÓTIPO E FISH PARA ESTRATIFICAÇÃO DE PROGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLO

Lima TRP, Catelani ALPM, Perazzio ADSB, Chauffaille ML

Grupo Fleury, Brasil

O Mieloma Múltiplo (MM) é neoplasia na qual os plasmócitos clonais se acumulam na medula óssea (MO) e produzem quantidade excessiva de proteína monoclonal e lesões ósseas. Geralmente, os plasmócitos apresentam alterações genéticas e citogenéticas, como ganhos ou perdas de cromossomos, ou parte deles, resultando em cariótipos hiperdiploide ou não-hiperdiploide. Os hiperdiploides apresentam múltiplas trissomias, e o hipo possui um número considerável de translocações primárias, ou seja, rearranjos, envolvendo o gene IgH. A investigação citogenética detalhada é importante já que as alterações encontradas, variáveis ou complexas, permitem estratificar os pacientes em diferentes riscos. Atualmente, a FISH é a técnica mais utilizada, pois pode ser realizada em células em interfase, superando as limitações metodológicas do cariótipo convencional (CC) (baixo índice mitótico). O objetivo do trabalho foi comparar os resultados de FISH e CC do mesmo paciente e entender suas peculiaridades. Foram selecionados pacientes com diagnóstico de MM que realizaram pesquisa de alterações genéticas, por FISH e por CC de MO, de 01/08/2016 a 15/03/2019, no Grupo Fleury. Obtivemos os dados relativos a idade e sexo. Os plasmócitos foram separados a partir das amostras de MO por pérolas magnéticas marcadas com CD138+. Foram usadas as sondas IGH/FGFR3, IGH/MAF e Chromoprobe Multiprobe – CLL System – CytoCell para a realização do FISH e culturas de 24 e 72 horas com e sem mitógeno para análise CC. Foram incluídos 149 casos (relação H:M = 1,44:1, com mediana de idade de 66 anos). Oitenta e sete (58,4%) superando as alterações no FISH, desses, 9 apresentaram CC alterado (5 de acordo com alterações descritas no FISH, 3 parcialmente de acordo e 1 diferente). Quatorze apresentaram CC normal incompleto, 57 cariótipo completo normal e 7 sem resultado. Trinta e cinco (23,5%) apresentaram FISH normal, dos quais 33 tiveram CC normal, e 1 apresentou CC composto com monossomia do cromossomo 14, não evidenciado no FISH. Em 28 pacientes não foi possível obter plasmócito através da separação, e todos eles apresentaram CC normal. CC é útil para avaliar de forma ampla o complemento cromossômico de uma neoplasia tal como o MM. Entretanto, apenas os plasmócitos com ciclo celular rápido é que terão vantagem proliferativa em relação às células residuais da medula. Portanto, quando se obtém resultado de CC com alterações nesta doença significa que o clone neoplásico é agressivo e estratifica para prognóstico desfavorável. A maioria dos casos apresenta CC normal em decorrência da análise de mitoses de células normais da medula. A FISH também é ferramenta extremamente valiosa e permite a identificação de alterações em interfases, células fora da divisão, portanto, não necessariamente agressivas. Com isso, obtêm-se dados de prognóstico em MM mais facilmente. Com efeito, o achado de maior número de alterações pela FISH comprova a diferença entre as duas metodologias. Os resultados do presente trabalho confirmam a diferença das metodolo-

gias e ressaltam tanto a relevância do cariótipo quanto FISH. Entretanto, fica evidente que ambas as metodologias têm vantagens e limitações e a compreensão disso é essencial para a condução ideal de cada caso. Apesar da FISH ser uma ferramenta extremamente útil na estratificação de prognóstico de pacientes com MM, o CC ocupa lugar de destaque. Idealmente, o uso concomitante das suas metodologias seria o que mais beneficiaria o paciente.

495 COMPARAÇÃO DA QUANTIFICAÇÃO DE PLASMÓCITOS NO MIELOGRAMA E ESTUDOS ANATOMOPATOLÓGICO E IMUNOISTOQUÍMICO NOS CASOS DE MIELOMA MÚLTIPLO E GAMOPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO

Franchini CAC, Ferreira TZ, Sandes AF, Zacchi FFS, Barrese TZ, Perazzio ASB, Silva MCA, Chauffaille ML, Gonçalves MV

Grupo Fleury, Brasil

Objetivos: Comparar a quantificação de plasmócitos através do mielograma (M), estudo anatomopatológico (A) e exame imunohistoquímico (IH) da medula óssea em pacientes com neoplasias plasmocitárias. **Materiais e métodos:** Foram avaliados 93 pacientes com diagnóstico de NP, submetidos aos 3 métodos. No mielograma, a porcentagem de plasmócitos foi calculada após contagem de 500 células. Para o estudo anatomopatológico foi realizada a coloração de hematoxilina-eosina, e para o exame IH foi utilizado o anticorpo para CD138. **Resultados:** O número médio de plasmócitos por M foi de $21,4\% \pm 19,7$ (mediana 15,8%; variação de 0,4-89%), por A de $34\% \pm 27$ (mediana 27,5%; 1-95%) e por IH $42,5\% \pm 29$ (mediana 30%; 1-95%). A correlação (r) entre os métodos foi de $M \times A = 0,708$, $M \times IH = 0,672$, $A \times IH = 0,892$; enquanto a diferença média entre os métodos foi de A-M: 12,9% (95% IC, 8,9 a 16,8), IH-M: 21,3% (95% IC, 16,8 a 25,7) e IH-A: 8,4% (95% IC, 5,7 a 11,1). Foi considerado como o mais preciso o método que apresentou o maior número de PC. Dessa forma, para o diagnóstico de MM (> 10% de PC), a sensibilidade e especificidade dos métodos foram: M: 74,1% e 100%; A: 91,76% e 87,5%; e IH: 100% e 100%; enquanto para o diagnóstico de MM sintomático (> 60% de PC) foram de M: 22,5% e 100%, A: 61,29% e 100%; e IH: 96,7% e 100%. **Discussão e conclusão:** As neoplasias plasmocitárias são um grupo de doenças caracterizadas pela proliferação clonal de plasmócitos, que produz uma proteína monoclonal (M) homogênea. A quantificação precisa de plasmócitos é essencial para o diagnóstico, classificação e prognóstico, sendo geralmente realizada pelo mielograma e/ou biópsia de medula óssea. Ambas as técnicas são recomendadas, embora alguns autores considerem que a biópsia de medula não seja necessária. Adicionalmente, a reação para CD138 auxilia na melhor avaliação e caracterização de plasmócitos em fragmentos de medula óssea. No entanto, poucos estudos comparam os três métodos no diagnóstico das NP. Nossos resultados mostram que o estudo IH da biópsia de medula óssea é o método mais sensível para a quantificação de plasmócitos em pacientes com NP. Portanto, a realização de biópsia de MO com IH para CD138 é um método fundamental para a caracterização precisa de PC na avaliação de rotina, em conjunto com a contagem diferencial pelo mielograma.

496 DANO RENAL CRÔNICO DE ORIGEM VASCULAR APÓS TRATAMENTO COM CARFILZOMIBE EM MIELOMA MÚLTIPLO REFRACTÁRIO

Moraes LD^a, Guimarães MX^a, Cunha AC^a, Bezerra IC^a, Tavares PGB^a, Caetano IPC^a, Freitas TP^a, Gonzaga GM^a, Ferreira FSB^{a,b}, Xavier FD^{a,b}

^a Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^b Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Descrever um caso de piora de função renal por injúria vascular em paciente com mieloma múltiplo refratário, após início de tratamento de resgate com carfilzomibe. **Metodologia:** Revisão de prontuário e da literatura. **Relato de caso:** Masculino, 67 anos, diagnosticado com mieloma múltiplo (MM) IgG kappa em 2011, com remissão completa após CYBORDEX seguido por TCTH autólogo em março de 2012. Apresentou recaída tardia em 2015, com lesões ósseas ativas e plasmocitoma em clavícula direita. Foi submetido a quimioterapia de resgate com esquema CYBORDEX, apresentando toxicidade ocular ao bortezomibe, e tratado em seguida com TD, DCEPT, e Velcade dose reduzida +

RD; este último suspenso por trombose venosa cerebral e pancitopenia. O tratamento foi substituído então por KD (carfilzomibe e dexametasona), ciclo inicial em 05/09/2017 a ciclo 10 em 22/05/2018. Após quinto ciclo (03/01/2018), o paciente apresentou resposta completa no PET-CT com ausência de doença na medula óssea, porém evoluiu com piora da função renal com clearance de creatinina de 26 mL/min/1,73 m² (ClCr prévio de 41 mL/min/1,73 m²). Biópsia renal evidenciou fibrose focal em cerca de 40% do compartimento cortical, com infiltrado inflamatório linfomononuclear inespecífico; 2 artérias arqueadas e 6 artérias interlobulares com fibrose acentuada de íntima; 22 arteríolas com intensa hialinização da parede, compatível com nefrosclerose benigna associada a esclerose glomerular segmentar e focal de padrão peri-hilar; e hipertrofia glomerular, arteriosclerose e arteriolosclerose hialina intensas e fibrose intersticial em 40% do compartimento cortical. Diagnóstico compatível com dano vascular intenso, em paciente não hipertenso e não diabético. Não foram observados depósitos de imunoglobulinas ou cadeias leves. Aventou-se a hipótese de dano vascular pelo carfilzomibe. A interrupção do carfilzomibe resultou na melhora da função renal, sendo substituído pelo daratumumabe + ixazomibe + dexametasona. **Discussão:** O carfilzomibe é um inibidor seletivo do proteasoma de segunda geração, usado no tratamento de MM refratário. Os efeitos colaterais mais comumente associados a ele são anemia, fadiga, trombocitopenia, dispneia, náusea, diarreia, além de um risco aumentado de insuficiência cardíaca por cardiotoxicidade. Apesar disso, a neurotoxicidade do carfilzomibe é mínima. Entre os mecanismos descritos de lesão renal pelo carfilzomibe estão necrose tubular aguda, IRA pré-renal, microangiopatia trombótica e secundária à síndrome de lise tumoral. Entretanto, é possível que haja relação entre casos de insuficiência renal induzida por carfilzomibe por um efeito endotelial vascular, como no caso em questão. **Conclusão:** Apesar da excelente resposta do paciente ao tratamento com KD, o possível dano renal por lesão vascular (endotelial) associada a carfilzomibe levou à suspensão do tratamento. Este pode ser um evento adverso pouco descrito e deve-se estar atento para perda de função renal em uso da medicação não justificada por progressão da doença de base.

497 DEPTH OF RESPONSE AND OUTCOMES BY INITIAL THERAPY PRIOR TO AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR MULTIPLE MYELOMA

Shah GL^a, Chung DJ^a, Scordo M^a, Seier K^a, Mezzi K^b, Yusuf A^b, Braunlin M^b, Landau H^a, Qazilbash MH^c, Giral SA^a

^a Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, United States

^b Amgen Inc., Thousand Oaks, United States

^c Anderson Cancer Center, Houston, United States

Background: Second generation proteasome inhibition can increase the depth of response in multiple myeloma (MM) patients (pts), which may be important for progression-free (PFS) and overall survival (OS) after autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHCT). We evaluated response and post-AHCT outcomes in pts treated with lenalidomide and dexamethasone with bortezomib (VRD) or carfilzomib (KRd). **Methods:** From 2012 to 2017, MM pts who received their first AHCT within 1 year of starting induction were identified from the database at Memorial Sloan Kettering Cancer Center & MD Anderson Cancer Center. Response was defined by the International Myeloma Working Group criteria. PFS and OS from time of AHCT were estimated by the Kaplan-Meier methodology. **Results:** Among 665 pts who received AHCT, 328 (49%) received VRD, and 94 (14%) KRd as induction. Median follow-up from AHCT in survivors was 2.93 years (range 0.06-5.91), with 84% receiving maintenance. Median age at AHCT was 62 (29-79), 59% male and 75% Caucasian. By the International Staging System (ISS) at diagnosis, 45%, 28%, and 25% were stage 1, 2, and 3, respectively; and 17% had high risk cytogenetics [del17p, t(4;14), t(14;16)]. Median follow-up from AHCT in survivors was 3.1 years (range 0.06-5.91) for VRD and 1.1 year (range 0.24-2.8) for KRd, with 83% and 89% receiving maintenance, respectively. Age, race, and ISS were similar among those receiving VRD and KRd prior to AHCT. High risk cytogenetics were seen in 18 vs 24% (p = 0.19), respectively. Pre-AHCT response was complete remission (CR) in 12% of all pts, 11% of VRD, and 20% of KRd pts, while 53% of all patients, 52% of VRD, and 77% of KRd pts achieved ≥ very good partial remission (VGPR) (p < 0.001). Median PFS from AHCT for the entire cohort was 3.6 years (95% CI 3.1-4.4 yrs),

with 1-year and 3-year PFS 86% and 56%, respectively. Median PFS for VRD and KRd was 3.67 years (95% CI 3.01-4.35) and not reached (NR) (95% CI 1.8-NR), respectively ($p = 0.74$). By univariable analysis, older age (HR 1.02, $p < 0.001$), cytogenetic risk (HR 2.23, $p < 0.001$), ISS stage 2 (HR 1.75, $p < 0.001$) and 3 (HR 1.58, $p = 0.004$), and stable disease/progression to initial therapy (HR 1.81, $p = 0.018$) were associated with shorter PFS, but receiving VRD vs KRd induction was not (HR 0.83, $p = 0.53$). All significant variables remained significant in multivariable analysis. Median OS from AHCT for the entire cohort was NR (estimated 5.9 years, 95% CI 5.4 years — NR), with 1-year and 3-year OS 96% and 86%, respectively, and was not different between VRD and KRd ($p = 0.73$). Age, cytogenetic risk, and ISS stage predicted for shorter OS by multivariable analysis. **Conclusion:** In this retrospective study, a higher proportion of pts achieved CR and \geq VGPR with KRd compared to VRD. Post-AHCT outcomes were similar in both groups with shorter follow-up for the KRd pts. Future analysis will explore comparative effectiveness of post-AHCT outcomes with these regimens with longer follow-up.

498 DERRAMES CAVITÁRIOS MIELOMATOSOS EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO: SÉRIE DE 4 CASOS

Rodrigues LGF, Tomazini V, Terra POC, Silva JPL, Stocco DC, Monteiro CMLB, Donadel CD, Salenave MF, Garibaldi PMM, Madeira MIA

Divisão de Hematologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivos: Embora derrames cavitários não sejam incomuns em pacientes com mieloma múltiplo (MM), a maioria possui etiologia não maligna. Derrames mielomatosos (secundários ao MM) são raros, acometendo < 1% dos pacientes e são associados com pior prognóstico com sobrevida média de 4 meses. Nesta série de casos, relatamos 4 pacientes com derrames cavitários mielomatosos tratados no HCFMRP-USP no período de 2017 a 2019. **Material e métodos:** Dados de prontuário clínico e revisão bibliográfica. **Resultados:** Paciente 1, sexo feminino, 59 anos, diagnosticada com MM IgG Lambda com progressão de plasmocitoma em arco costal e surgimento de derrame pleural à esquerda durante tratamento quimioterápico com CTD. A análise do líquido revelou presença de exsudato serossanguinolento com 11.000 células/mm³ com 87% de plasmócitos monoclonais à imunofenotipagem. Optou-se por realização de TMO autólogo de urgência, porém evoluiu a óbito no D+17 devido a choque séptico de foco abdominal. Paciente 2, sexo feminino, 76 anos, portadora de MM IgG Lambda em 3ª recaída após múltiplos tratamentos quimioterápicos. Apresentava derrame pleural extenso à direita, além de massa pleural à esquerda. A análise revelou exsudato amarelo turvo com 900 leucócitos/mm³ com 78% de plasmócitos monoclonais à imunofenotipagem. Iniciado tratamento sistêmico com esquema VMP, porém evoluiu a óbito ao final do I ciclo por insuficiência respiratória devido pneumonia nosocomial. Paciente 3, sexo masculino, 64 anos, com diagnóstico de MM Kappa apresentou derrame pleural extenso à direita durante início do tratamento com esquema CTD. A análise revelou exsudato amarelo citrino com 3.600 leucócitos/mm³, sendo 41% de eosinófilos e 10% de plasmócitos monoclonais à imunofenotipagem. Paciente permaneceu em quimioterapia sistêmica com programação de avaliação de resposta do derrame ao longo do tratamento. Paciente 4, sexo masculino, 55 anos, com 2ª recaída de MM IgA Kappa pós-TMO autólogo e múltiplos tratamentos quimioterápicos. Apresentava surgimento de ascite e piora de função renal. A análise revelou líquido amarelo citrino, GASA 0,39 e presença de 5.300 células/mm³, sendo 88% de plasmócitos monoclonais à imunofenotipagem. Iniciado tratamento sistêmico com esquemas DCEP e MPT e posteriormente iniciado Daratumumab, porém evoluiu a óbito por sepsis de foco pulmonar e hemorragia subaracnoidea. **Discussão:** Nossos dados se somam à escassa literatura sobre derrames cavitários mielomatosos. Encontramos em torno de 100 casos de derrame pleural e um número ainda menor de ascite relatados. Isso decorre da raridade da apresentação e também da falta de diagnóstico e publicação de ocorrências. Outro achado interessante é a presença de derrame pleural eosinofílico ($\geq 10\%$ de eosinófilos) no caso do paciente 3, fato relatado em apenas 4 casos na literatura, todos relacionados a MM Kappa. O diagnóstico do derrame

mielomatoso pode ser realizado por meio do achado de plasmócitos atípicos no líquido ou por detecção de imunoglobulina monoclonal por eletroforese do líquido e/ou identificação de imunoglobulina citoplasmática com restrição de cadeia leve por imunocitoquímica/imunofenotipagem, ou ainda por biópsia pleural em casos selecionados. **Conclusão:** Apesar de os derrames cavitários em pacientes com MM serem mais comumente benignos, o diagnóstico de envolvimento mielomatoso é essencial, pois possui implicações prognósticas e direciona o tratamento.

499 EFFICACY AND SAFETY OF CARFILZOMIB-POMALIDOMIDE-DEXAMETHASONE IN RELAPSED AND/OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: POOLED ANALYSIS OF 2 SINGLE ARM STUDIES

Jakubowiak A^a, Jasielc J^a, Rosenbaum C^b, Orlowski RZ^c, Cohen A^d, Bensinger W^e, Anderson A^f, Dosssett T^f, Yusuf A^g, Durie B^h

^a University of Chicago Medicine, Chicago, United States

^b Weill Cornell Medical College, New York, United States

^c The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, United States

^d Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, United States

^e Swedish Medical Center, Seattle, United States

^f Statistics Collaborative Inc., United States

^g Amgen, Inc., Thousand Oaks, United States

^h Cedars-Sinai Medical Center, Samuel Oschin Comprehensive Cancer Institute, Los Angeles, United States

Introduction: Treatment with regimens containing pomalidomide may be an option for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM) progressing on or previously refractory to lenalidomide. The triplet combination of carfilzomib, pomalidomide and dexamethasone (KpD) has been shown to be well-tolerated and active in RRMM in two phase 1/2 studies (NCT01665794 [n = 65], NCT01464034 [n = 118]); however, both studies were single arm with a relatively small number of enrolled patients. A pooled analysis of individual patient data would provide an overall assessment of clinical outcomes for KpD. This meta-analysis will assess the efficacy and safety of KpD in RRMM. **Methods:** Patient-level data from two single-arm phase 1/2 studies of KpD in RRMM were combined. Patients were treated in 28-day cycles of KpD: carfilzomib (most received 20/27 mg/m², days 1, 2, 8, 9, 15, 16), pomalidomide (4 mg, days 1-21), and dexamethasone (40 mg, days 1, 8, 15, \pm 22; reduced to 20 mg after cycle 4). During maintenance phase (cycle 7+ in first trial, cycle 9+ in second trial), carfilzomib was administered on days 1, 2, 15, 16. Treatment was continued until disease progression or unacceptable toxicity. The primary endpoint was to estimate overall response rate (ORR), and secondary endpoints included assessments of progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and safety. **Results:** One hundred and eighty-three patients were included in the analysis. The median number of prior lines of therapy in the pooled population was 4 (range, 1-15). ORR for the individual studies was 77% and 70%, respectively, with a pooled rate of 73% (95% CI, 67-79). The pooled proportion of patients who had very good partial response or better (\geq VGPR) was 35% (95% CI, 28-42). Median OS was 29.6 months (95% CI, 26-34), and 12 and 24-month PFS rates were 49% and 20%, respectively, in the pooled population. ORR was 79% (95% CI, 62-96), and the rate of \geq VGPR was 45% (95% CI, 25-66) in patients at first relapse (n = 22). In patients with 1-3 prior lines of therapy (n = 89), ORR was 80% (95% CI, 72-88), and \geq VGPR was 40% (95% CI, 30-50). In patients with ≥ 2 prior lines of therapy (n = 160), ORR was 72% (95% CI, 65-79), and \geq VGPR was 34% (95% CI, 26-41). ORR was 70% (95% CI, 62-77), and \geq VGPR was 30% (95% CI, 23-38) in patients with ≥ 2 prior lines of therapy who had received both prior lenalidomide and prior proteasome inhibitor (n = 141). Overall, 143 patients (78%) reported at least one grade 3 or 4 treatment-emergent adverse event (TEAE). The frequency of grade ≥ 3 TEAEs in the pooled KpD population was consistent with that reported for other carfilzomib containing regimens. **Conclusion:** As the need for lenalidomide sparing regimens is increasing, KpD is an important, effective, and well-tolerated option for lenalidomide exposed patients in both early and later relapse settings. Future research should assess these promising results against sound clinical benchmarks.

500 EFFICACY AND SAFETY OF THE RANDOMIZED, OPEN-LABEL, NON-INFERIORITY, PHASE 3 STUDY OF SUBCUTANEOUS VERSUS INTRAVENOUS DARATUMUMAB ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: COLUMBA

Hungria V^a, Mateos MV^b, Nahi H^c, Legiec W^d, Grosicki S^e, Vorobyev V^f, Spicka I^g, Korenkova S^h, Bahlis Nⁱ, Flogegard M^j, Blade J^k, Moreau P^l, Kaiser M^m, Iida Sⁿ, Laubach J^o, Ahmadi T^p, Clemens PL^q, Masterson T^r, Lantz K^s, O'roure L^s, Heuck C^s, Peng L^s, Parasrampur DA^s, Yuan Z^s, Qi M^s, Usmani SZ^s

^a Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

^b University Hospital of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain

^c Karolinska Institute, Department of Medicine, Division of Hematology, Karolinska University Hospital at Huddinge, Stockholm, Sweden

^d Department of Hemato-Oncology and Bone Marrow Transplantation, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

^e Department of Hematology and Cancer Prevention, School of Public Health, Silesian Medical University, Katowice, Poland

^f S.P.Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

^g General Faculty Hospital, Prague, Czech Republic

^h Kiev Center for Bone Marrow Transplantation, Kiev, Ukraine

ⁱ Arnie Charbonneau Cancer Institute, University of Calgary, Calgary, Canada

^j Department of Internal Medicine, Falun General Hospital, Falun, Sweden

^k IDIBAPS, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain

^l University Hospital of Nantes, Nantes, France

^m Division of Molecular Pathology, Institute of Cancer Research, Sutton, United Kingdom

ⁿ Department of Hematology and Oncology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

^o Department of Hematology and Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, United States

^p Genmab US, Inc., Princeton, United States

^q Janssen Research & Development, LLC, Spring House, United States

^r Janssen Research & Development, LLC, Raritan, United States

^s Levine Cancer Institute/Atrium Health, Charlotte, United States

Objectives: In a phase 1b trial, a subcutaneous (SC) formulation of daratumumab (DARA) with recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20; ENHANZE[®] drug delivery technology, Halozyne, Inc.) had adequate pharmacokinetics (PK), low rates of infusion-related reactions (IRRs) and similar efficacy to DARA intravenous (IV). This phase 3 study compared the efficacy, PK, and safety of DARA SC versus DARA IV in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). **Materials and methods:** DARA SC (1,800 mg DARA + rHuPH20 [2,000 U/mL]) and DARA IV (16 mg/kg IV) were given weekly for Cycles 1-2 (28-day cycles), every 2 weeks for Cycles 3-6, and every 4 weeks thereafter. DARA SC (15 mL) was given over 3-5 mins at alternating left/right abdominal sites. Patients (≥ 18 years) must have received ≥ 3 prior lines of therapy, including a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory drug (IMiD), or were double refractory to both a PI and an IMiD. Co-primary endpoints were overall response rate (ORR; analyzed by Farrington-Manning test, with non-inferiority = 60% retention of ORR) and pre-dose Cycle 3 Day 1 DARA C_{trough} (non-inferiority = lower bound of 90% confidence interval [CI] for the ratio of the geometric means [GM] ≥ 80%). **Results:** Five hundred and twenty-two patients were randomized (n = 263 DARA SC; n = 259 DARA IV). Median age was 67 years. Median baseline body weight was 73 kg. Patients received a median of 4 prior lines of therapy, and 100% had received both a PI and IMiD; 17% had high cytogenetic risk at baseline. Median follow-up was 7.5 months. ORR was 41% for DARA SC and 37% for DARA IV. DARA SC retained at least 89% of the benefit of DARA IV (97.5% confidence). The ratio of GM of C_{trough} for DARA SC over DARA IV was 108% (90% CI, 96%-122%). A significantly lower rate of IRRs was observed with DARA SC versus DARA IV (12.7% vs 34.5%; p < 0.0001). Median duration of injection was 5 mins for DARA SC and median duration of infusion was 421/255/205 minutes for the first/second/subsequent DARA IV infusions. Median progression-free survival was 5.6 months for DARA SC versus 6.1 months for DARA IV (hazard ratio, 0.99; 95% CI, 0.78-1.26). Most common treatment-emergent adverse events (≥ 15%) were anemia, neutropenia, thrombocytopenia, and diarrhea. Primary reasons for treatment discontinuation included progressive disease (43% DARA SC vs 44%

DARA IV) and adverse events (7% DARA SC vs 8% DARA IV). **Discussion and conclusions:** Efficacy and PK co-primary endpoints were met, demonstrating non-inferiority of DARA SC to DARA IV. DARA SC significantly decreased the IRR rate and administration time, with a comparable safety profile to DARA IV.

501 ELOTUZUMAB PLUS POMALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE FOR RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: EFFICACY RESULTS AFTER ADDITIONAL FOLLOW-UP OF THE PHASE 2 ELOQUENT-3 STUDY

Miguel JS^a, Dimopoulos MA^b, Dytfield D^c, Grosicki S^d, Moreau P^e, Takezako N^f, Hori M^g, Leleu X^h, Leblanc Rⁱ, Et AL^a

^a Clínica Universidad de Navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada, IDISNA, CIBERONC, Pamplona, Spain

^b National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

^c Karol Marcinkowski University of Medical Sciences, Poznan, Poland

^d Silesian Medical University, Katowice, Poland

^e University Hospital, Nantes, France

^f National Hospital Organization Disaster Medical Center, Tokyo, Japan

^g Ibaraki Prefectural Central Hospital, Kasama, Japan

^h Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers - La Milétrie, Poitiers, France

ⁱ Hôpital Maisonneuve-Rosemont, University of Montreal, Montreal, Canada

Background: Elotuzumab (elo), an immunostimulatory monoclonal antibody targeting SLAMF7, selectively kills multiple myeloma (MM) cells and synergizes with the immunomodulatory drug pomalidomide (pom). The primary analysis of the open-label, randomized, ELOQUENT-3 study (NCT02654132; minimum follow-up [FU]: 9.1 months) demonstrated a median progression-free survival (PFS) of 10.3 mo vs 4.7 mo for elo plus pom/dexamethasone (EPd) vs pom/dex (Pd), respectively (HR 0.54, p = 0.008). A preliminary analysis of overall survival (OS) suggested a survival benefit with EPd (Dimopoulos MA et al. N Engl J Med 2018). On the basis of these data, EPd was approved in the United States for the treatment of adult pts with MM and ≥ 2 prior therapies including lenalidomide (len) and a proteasome inhibitor (PI). **Objectives:** This non-prespecified analysis was conducted to provide a descriptive assessment of OS with EPd vs Pd in ELOQUENT-3 after a minimum FU of 18.3 mo. Safety and PFS were also assessed. **Methods:** Adult pts with ≥ 2 prior lines of therapy (LoTs), including len and a PI (prior pom not permitted), who had MM that was refractory to last therapy and either refractory or relapsed and refractory to len and a PI were eligible for this study. Pts were randomized 1:1 to receive EPd or Pd in 28-day cycles until disease progression or unacceptable toxicity; randomization was stratified by prior LoTs (2-3 vs ≥ 4) and ISS stage at study entry (I-II vs III). Elo: 10 mg/kg IV weekly in Cycles 1-2 and 20 mg/kg IV every 4 weeks in Cycles 3+. Pom: 4 mg orally on Days 1-21 of each cycle. Dexamethasone: 40 mg (pts ≤ 75 years) or 20 mg (pts > 75 years) weekly in each cycle. Primary endpoint: PFS per investigator assessment; secondary endpoints: overall response rate per investigator and OS. **Results:** In total, 117 pts were randomized (EPd arm, n = 60; Pd arm, n = 57). Clinically relevant baseline characteristics were balanced between arms; median (range) age was 67 (36-81) years. Median (range) number of prior LoTs was 3 (2-8), and 68% (EPd) and 72% (Pd) of pts had MM that was refractory to both len and a PI. At database lock (Nov 29, 2018, minimum FU 18.3 mo), there were a total of 90 PFS events (EPd: 40/60; Pd: 50/57). PFS rates (EPd vs Pd) were 43% vs 20% (12 mo) and 34% vs 11% (18 mo). With 48 of the 78 (62%) deaths required for the final analysis (EPd: 20/60; Pd: 28/57), OS curves continued to diverge, and there was a 46% reduction in the risk of death with EPd vs Pd (HR 0.54, 95% CI 0.30-0.96). Median (95% CI) OS was not reached (24.9-not estimable [NE]) with EPd and was 17.4 mo (13.8-NE) with Pd. OS rates (EPd vs Pd) were 79% vs 68% at 12 mo and 68% vs 49% at 18 mo. Safety results remained consistent with the primary analysis. **Discussion:** In this extended FU of ELOQUENT-3, a favorable trend in OS and a sustained and clinically relevant PFS benefit was observed for EPd vs Pd. No new safety signals were reported. **Conclusion:** These data support the long-term favorable efficacy-safety profile of EPd and suggest that this regimen should be considered a standard of care, where approved, for pts with relapsed/refractory MM after failure of len and a PI. These data were previously presented at the European Hematology Association and International Myeloma Workshop 2019.

502 EVENTOS ADVERSOS DA LENALIDOMIDA EM PACIENTE COM MIELOMA MÚLTIPLO RECIDIVADO/REFRATÁRIO: RELATO DE CASO

Silveira A^a, Silva JCB^b, Nobre ACH^a, Luizon MP^a, Leger CS^a

^a Faculdade São Leopoldo Mandic, Campinas, SP, Brasil

^b Clínica Medeiros, Campinas, SP, Brasil

Introdução: A Lenalidomida, combinada com outros medicamentos, é utilizada para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado ou recidivado/refratário. Esta medicação pode diminuir ou impedir o crescimento das células neoplásicas. Ela pertence a um grupo de imunomoduladores, tendo assim alguns eventos adversos diretamente relacionados ao seu uso. **Objetivo:** Relatar caso de paciente que apresentou pancitopenia grave e insuficiência renal durante o primeiro ciclo do protocolo DRd (Daratumumabe, Lenalidomida e Dexametasona). **Materiais e métodos:** Foram utilizados dados do prontuário em ambulatório de hematologia de serviço privado, na cidade de Campinas-SP e revisão de literatura. **Resultados/Relato de caso:** Trata-se de um paciente masculino, 61 anos, que teve o diagnóstico de mieloma múltiplo IgG kappa, Durie Salmon IIIB, ISS III. Foi submetido a diversos protocolos de tratamento, entre eles VTD (Velcade, Talidomida e Dexametasona), obtendo resposta parcial muito boa, seguido de transplante de medula óssea autólogo. Após 6 meses do transplante, houve recidiva da doença e foi iniciado o protocolo DVd (Daratumumabe, Velcade e Dexametasona), tendo já no primeiro ciclo resposta completa. Após 1 ano e 4 meses do início do DVd houve progressão de doença e optou-se por trocar o protocolo para DRd (Daratumumabe, Lenalidomida e Dexametasona). No primeiro ciclo do DRd, o paciente apresentou pancitopenia grave e insuficiência renal nos primeiros exames que se seguiram ao advento do DRd (com Lenalidomida na dose padrão de 25 mg por 21 dias). Após discreta melhora, optou-se por prosseguir o tratamento com redução da dose da Lenalidomida para 15 mg por dia, porém os achados de toxicidade se mantiveram. Então, reduziu-se ainda mais a dose para 5 mg em dias alternados e não houve mudança no quadro. Assim, o paciente foi considerado intolerante à Lenalidomida e o protocolo DRd foi suspenso. **Discussão:** Geralmente, a Lenalidomida é bem tolerada e eficaz. Seus efeitos adversos normalmente acontecem de forma precoce durante o tratamento, mas são gerenciáveis. O caso em questão mostra uma situação atípica, relatando uma pancitopenia grave e o início de insuficiência renal com o uso do medicamento e que não melhoraram com a conduta padrão. O comprometimento da função renal é temido no mieloma múltiplo, sendo associado à redução da sobrevida livre de progressão e à sobrevida global. Quanto mais grave o comprometimento, maior a chance de desenvolver rapidamente mielossupressão grave. O efeito adverso será pior que o esperado, pois o clearance de creatinina estará diminuído. **Conclusão:** A Lenalidomida é um medicamento relativamente novo no mercado brasileiro, sendo importante conhecer sua toxicidade e faixa terapêutica. Isso contribui para um manejo adequado sobre os seus efeitos adversos, evitando interrupções durante o tratamento e melhorando sua eficácia.

503 EVENTOS CUTÂNEOS ADVERSOS RELACIONADOS ÀS NOVAS DROGAS EM ONCO-HEMATOLOGIA

Carvalho LM, Bombonatti JF, Bachour P, Bordin JO

Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Descrever um caso de mieloma múltiplo (MM) e lesões cutâneas associadas ao uso de bortezomibe subcutâneo e revisar outros casos de eventos adversos cutâneos relacionados a essa medicação na literatura. **Caso clínico:** Feminino, 63 anos, antecedente de hipertensão arterial e dislipidemia e diagnóstico recente de MM cadeia leve lambda e cirrose biliar primária. Considerada elegível a transplante de medula óssea, sendo proposto esquema quimioterápico com bortezomibe subcutâneo (Bsc) 1,3 mg/m² semanal, lenalidomida 25 mg - 14 dias e dexametasona 40 mg oral semanal. Submetida à primeira aplicação sem intercorrências. Um dia após a segunda exposição, paciente desenvolveu lesão cutânea hiperemiada, bem delimitada, de 5 cm, com aumento de calor local e prurido, na região de aplicação do Bsc. Indicado uso de anti-histamínico e antialérgico oral, sem melhora. Na terceira semana, após nova aplicação em outro sítio, desenvolveu-se lesão semelhante, apesar do uso prévio de difenidramina e aumento do volume de diluente do Bsc. Associado então corticoide (CT) tóxico com pouca resposta. Em quarta

administração, optou-se pelo uso de CT endovenoso prévio, sem desenvolvimento de lesão nesta ocasião. Mantido uso de CT sistêmico precedendo as demais injeções de Bsc, sem aparecimento de novos eventos cutâneos e melhora progressiva das lesões antigas. Ao término do quarto ciclo de quimioterapia (12 aplicações de Bsc), as lesões e sintomas haviam praticamente desaparecido, sem necessidade de interrupção do tratamento em nenhum momento. **Discussão:** Drogas citotóxicas e quimioterápicos antiproliferativos exibem efeitos mais intensos em populações celulares com ciclos rápidos, originando eventos adversos cutâneos bem reconhecidos, como alopecia, mucosite e alterações ungueais. Com o advento das novas terapias, diferentes cenários de toxicidade cutânea têm surgido. O manejo dessas reações é importante para qualidade de vida, aderência ao tratamento e bem estar psicossocial do paciente. Bortezomibe é o primeiro inibidor de proteassoma aprovado para tratamento de MM, e age degradando proteínas ubiquitinadas envolvidas na regulação do ciclo celular. Desde a introdução do bortezomibe endovenoso (Be), muitos eventos adversos (EA) dermatológicos vêm sendo relatados, variando de rashes cutâneos à necrólise epidérmica severa. A aplicação de Bsc vem ganhando atenção, principalmente pela conveniência e eficácia comparável ao Be. O evento cutâneo mais comum com uso do Bsc foi o eritema simples (57%). A maioria dos casos se resolve sem necessidade de tratamento, ou com baixas doses de CT tópicos ou orais e anti-histamínicos. No entanto, 10-15% desenvolvem lesões mais exuberantes, com necessidade de CT sistêmicos. As reações contam com componente inflamatório subjacente, causado por hipersensibilidade tardia, resposta celular imunomediada, toxicidade direta do medicamento e dano vascular. O componente imune é reforçado pelos achados em biópsias de pele revelando depósito de C3 e fibrinogênio, além da boa resposta das lesões ao uso de CT. **Conclusão:** EA cutâneos com uso de Be são bastante difundidos. O uso crescente de Bsc também implica em vigilância quanto a manifestações cutâneas locais. As reações são, em geral, leves, e há boa resposta ao uso de CT, sugerindo envolvimento imune. Pronta identificação e tratamento dos EA são fundamentais para garantir a qualidade de vida do paciente e a finalização da quimioterapia, sem prejuízos na resposta final por interrupções da terapêutica.

504 HIPER-HAPLOIDIA: NOVO SUBGRUPO DE ALTO RISCO EM MIELOMA MÚLTIPLO

Cordeiro MG^{a,b}, Velloso ED^{a,b}, Cysne DN^a, Safranauskas RM^b, Rocha V^a, Martinez GA^a

^a Serviço de Hematologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^b Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de mieloma múltiplo hiperhaploide associado à deleção do gene p53. **Material e métodos:** Paciente do sexo masculino, 47 anos, dor nas costas há 5 meses e perda de 17 quilos nesse período. Exame clínico: sem particularidades. Exames de imagem: Ressonância de coluna: múltiplas lesões osteolíticas, fratura patológica em T3, L3 e fratura patológica com componente de partes moles em T7, T8, T12. Hemograma: Hb: 11,9 g/dL; Leucócitos: 4560/mm³, diferencial normal; plaquetas: 177.000/mm³. Creatinina 0,94 mg/dL, Cálcio sérico elevado: 11,6 mg/dL; DHL: 288 U/L (135-225); B₂M: 4,15 mg/L; Eletroforese de proteínas séricas: albumina de 4,3 g/dL, componente monoclonal de 0,9 g/dL. Proteinúria de 24 horas: 790 mg com componente monoclonal de 530 mg; Imunofixação (IF) sérica: IgG kappa; IF urinária: kappa. Mielograma: 66,8% de plasmócitos. Foi realizada citogenética convencional com bandamento GTW e painel de FISH interfásico (iFISH) com seleção de células CD138 positivas com pesquisa para os genes CKS1B, RB1 e p53 e para fusão gênica IGH/MAF e IGH/FGFR3 (International Myeloma Working Group, Ross FM et al. Haematologica. 2012;97:1272-7). O cariótipo demonstrou: 32,X,-Y,-1,t(1;4)(q34;q31),-2,-4,-6,-8,-10,-12,-13,-14,-16,-17,del(17)(p13),-20,-22[17]/46,XY[3]. Resultado iFISH: deleção/monossomia dos cromossomos 1 (CKS1B), 13 (RB1), 14 (IGH) e 16 (MAF) em 90% dos núcleos interfásicos. Em 69% das interfases foi observada deleção do gene p53, e em 26% deleção/monossomia do cromossomo 17. Realizado diagnóstico de MM, estadiamento de Durie e Samon: IIIA, ISS: II, R-ISS II e considerado de alto risco citogenético pela hiper-haploidia. Paciente foi inicialmente tratado com um ciclo de dexametasona em altas doses associado à radioterapia analgésica e, após, iniciado protocolo VTD. Paciente apresentou redução de 50% do componente monoclonal após o segundo ciclo, mas no sexto ciclo evoluiu com aumento do pico mono-

clonal superior a 500 mg do menor valor obtido. Submetido recentemente a transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas. **Discussão e conclusão:** O MM é doença de curso heterogêneo e as anormalidades citogenéticas são importantes para explicar o comportamento biológico desta patologia. O subgrupo hiper-haploide definido pela presença de 24-34 cromossomas é relatado em estudos como evento raro, correspondendo a 0,25% dos casos recém-diagnosticados. Sawyer em 2017 descreveu a associação da hiper-haploidia com deleção do gene p53 e prognóstico reservado com sobrevida a 5 anos de 25%. Este caso, em acordo com a literatura, demonstra a agressividade deste subtipo de alto risco, que na vigência de quimioterapia tripla, com agente imunomodulador (talidomida), inibidor de proteassoma (bortezomibe) e dexametasona apresentou progressão precoce. Este caso ressalta também a importância da realização concomitante de citogenética convencional e molecular no MM. Apesar de o cariótipo detectar menor incidência de anormalidades clonais (25-50% dos casos) do que o painel de iFISH com células selecionadas (detecção de anormalidades em 80% dos casos), no presente caso o reconhecimento da hiper-haploidia presumida pelo resultado do iFISH foi realmente confirmada pelo cariótipo.

505 IMPACT OF AGE ON EFFICACY AND SAFETY OF DARATUMUMAB IN COMBINATION WITH LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH TRANSPLANT-INELIGIBLE NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA: MAIA

Facon T^a, Hulin C^b, Kumar S^c, Plesner T^d, Orlowski RZ^e, Touzeau C^f, Bahlis N^g, Basu S^h, Nahi Hⁱ, Quach H^j, Goldschmidt H^k, O'dwyer M^l, Cook G^m, Garderet Lⁿ, Venner CP^o, Weisel K^p, Raje N^q, Hebraud B^r, Belhadj-Merzoug K^s, Benboukber L^t, Decaux O^u, Manier S^v, Caillot D^w, Chiu C^x, Krevvata M^y, Wang J^z, Van-Rampelbergh R^z, Uhlar C^x, Kobos R^y, Qi M^x, Usmani SZ^{aa}

- ^a University of Lille, CHU Lille, Service des Maladies du Sang, Lille, France
^b Department of Hematology, Hôpital Haut Lévêque, University Hospital Bordeaux, Pessac, France
^c Department of Hematology, Mayo Clinic Rochester, Rochester, United States
^d Vejle Hospital and University of Southern Denmark, Vejle, Denmark
^e Department of Lymphoma-Myeloma, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, United States
^f Hematology Department, University Hospital Hôtel-Dieu, Nantes, France
^g University of Calgary, Arnie Charbonneau Cancer Institute, Calgary, Canada
^h Royal Wolverhampton Hospitals NHS Trust, Wolverhampton, United Kingdom
ⁱ Karolinska Institute, Department of Medicine, Division of Hematology, Karolinska University Hospital at Huddinge, Stockholm, Sweden
^j St. Vincent's Hospital, University of Melbourne, Melbourne, Australia
^k University Hospital Heidelberg and National Center of Tumor Diseases (NCT), Heidelberg, Germany
^l Department of Medicine/Haematology, NUI, Galway, Republic of Ireland
^m St James's Institute of Oncology, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust and University of Leeds, Leeds, United Kingdom
ⁿ Sorbonne Université, INSERM, Centre de Recherche Saint-Antoine, Team Proliferation and Differentiation of Stem Cells, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint Antoine, Département d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire, Paris, France
^o Division of Medical Oncology University of Alberta, Edmonton, Canada
^p University Medical Center of Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; University of Tuebingen, Tuebingen, Germany
^q Department of Hematology/Oncology, Massachusetts General Hospital, Boston, United States
^r Institut Universitaire du Cancer and University Hospital, Toulouse, France
^s Hematology, Hôpital Henri Mondor, Creteil, France
^t Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire, Hôpital Bretonneau, Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU), Tours, France
^u Chu Rennes, Hôpital Sud, Rennes, France
^v Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, United States
^w CHU Dijon, Hôpital Du Bocage, Dijon, France
^x Janssen Research & Development, Spring House, United States
^y Janssen Research & Development, Raritan, United States
^z Janssen Research & Development, Beerse, Belgium
^{aa} Levine Cancer Institute/Atrium Health, Charlotte, United States

Objectives: Daratumumab (DARA) in combination with lenalidomide/dexamethasone (D-Rd) significantly reduced the risk of disease progression or death by 44% in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients versus lenalidomide/dexamethasone (Rd) alone in the phase 3 MAIA study. To examine the impact of age on efficacy/safety of D-Rd versus Rd in this population, a subgroup analysis was conducted in patients < 75 and ≥ 75 years of age.

Materials and methods: Transplant-ineligible NDMM patients were randomized 1:1 to Rd ± DARA; stratification was based on age (< 75 vs ≥ 75 years), ISS (I, II, III), and region (North America vs Other). Patients received 28-day cycles of either lenalidomide 25 or 10 mg (based on renal function) oral (PO) daily on Days 1-21, and either dexamethasone 40 or 20 mg (based on age or body mass index) PO/intravenous (IV) weekly until disease progression. In the D-Rd arm, patients received daratumumab 16 mg/kg IV QW for Cycles 1-2, Q2W for Cycles 3-6, and Q4W thereafter until disease progression. Progression-free survival (PFS) is the primary endpoint. **Results:** Among 737 randomized patients (D-Rd, n = 368; Rd, n = 369), 321 (44%) were ≥ 75 years of age. For D-Rd versus Rd, relative median dose intensity for lenalidomide was 79% vs 93% for the < 75 years subgroup, and 66% versus 89% for the ≥ 75 years subgroup, respectively. After median follow-up of 28 months, a significant PFS benefit of D-Rd versus Rd was maintained in both the < 75 years (D-Rd, n = 208; Rd, n = 208) and ≥ 75 years (D-Rd, n = 160; Rd, n = 161) subgroups (< 75 years subgroup median PFS: D-Rd, not reached [NR] vs Rd, 33.7 months [hazard ratio (HR), 0.50; 95% confidence interval (CI), 0.35-0.71]; ≥ 75 years subgroup median PFS: D-Rd, NR vs Rd, 31.9 months [HR, 0.63; 95% CI, 0.44-0.92]). 30-month PFS rates were 75% versus 58% in the < 75 years subgroup and 66% versus 52% in the ≥ 75 years subgroup with D-Rd versus Rd, respectively. Overall response rate (ORR), ≥ complete response (CR) rate, and ≥ very good partial response (VGPR) rate were higher with D-Rd versus Rd in patients aged < 75 years (ORR: 95% vs 82%; ≥ CR: 52% vs 25%; ≥ VGPR: 81% vs 53%) and ≥ 75 years (ORR, 90% vs 81%; ≥ CR: 41% vs 25%; ≥ VGPR: 77% vs 53%). Minimal residual disease (MRD)-negative rates (10⁻⁵ threshold) remained higher with D-Rd versus Rd in both subgroups (< 75 years: 28% vs 7%; ≥ 75 years: 19% vs 8%). The most common (≥ 10%; D-Rd/Rd) grade 3/4 treatment-emergent adverse events (TEAEs) in patients aged ≥ 75 years were neutropenia (60%/41%), lymphopenia (19%/12%), anemia (16%/22%), pneumonia (15%/10%), leukopenia (12%/6%), and thrombocytopenia (8%/11%). Fewer patients receiving D-Rd versus Rd discontinued treatment due to TEAEs (< 75 years: 5% vs 12%; ≥ 75 years: 10% vs 21%). **Discussion and conclusion:** D-Rd patients received less lenalidomide versus the Rd group regardless of age. Efficacy of D-Rd in patients aged < 75 and ≥ 75 years was consistent with the intent-to-treat population, and D-Rd demonstrated acceptable tolerability regardless of age. Together with the phase 3 ALCYONE study, these studies confirm the clinical benefit of daratumumab plus standard-of-care in transplant-ineligible NDMM patients ≥ 75 years of age.

506 IMPACTO DO DHL (DESIDROGENASE LÁCTICA) EM ASSOCIAÇÃO AO ESCORE PROGNÓSTICO ISS EM PACIENTE COM MIELOMA MÚLTIPLO

Lopes MAVF, Thungria V, Crusoe EQ, Higashi F, Peres ALM, Cury P, Cançado RD

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Mieloma Múltiplo é uma doença heterogênea caracterizada pela proliferação de plasmócitos clonais na medula óssea. Entre os fatores estudados, foi identificado de importância relevante a desidrogenase láctica. **Objetivos:** Avaliar o impacto do valor do DHL em combinação com o escore ISS nas medianas de sobrevida dos pacientes. **Materiais e métodos:** Coorte retrospectiva com 252 pacientes durante os anos de 2007 a 2016, com MM recém-diagnosticados que receberam tratamento na instituição do estudo, com dados suficientes ao diagnóstico para preenchimento dos escores necessários. **Resultados:** A mediana de idade foi de 62,9 anos, sendo 55,6% do gênero masculino e 44,4% do gênero feminino. Ao todo, 86% dos pacientes eram estágio III de Durie Salmon e 28,6% ISS I, 34,9% ISS II e 36,5% ISS III. O subtipo de imunoglobulina mais comum foi o IgG (62,2%), seguido de IgA (22,9%) e cadeia leve (12,5%). A mediana de seguimento foi de 62,5 meses. A mediana de sobrevida global foi de 70,2 meses, e aos 5 anos de 57,8%. A mediana de sobrevida global em associação ao DHL é descrita a seguir:

pacientes com DHL dentro da normalidade possuíram sobrevida global mediana de 76,4 meses, e aos 5 anos de 57,9%. Pacientes com valores altos de DHL possuíram sobrevida global mediana de 68,9 anos, e aos 5 anos de 58,2%, porém, essa análise não demonstrou diferença estatística ($p = 0,1739$). Com a associação DHL e ISS, encontramos 6 novos grupos a serem analisados, com os seguintes resultados: ISS I e DHL normais com mediana de sobrevida global não atingida, e em 5 anos de 70%. ISS I e DHL alto com mediana de sobrevida global de 69,8 meses e, em 5 anos, de 90%, ISS II e DHL normais com mediana de sobrevida global de 78,8 meses, e aos 5 anos de 68,8%, ISS II e DHL altos, com mediana de sobrevida global de 73,9 meses, e aos 5 anos de 34,8%, ISS III e DHL normais com mediana de sobrevida global de 46,7 meses, e aos 5 anos de 34,8%, e ISS III e DHL altos, com mediana de sobrevida global de 45,5 meses e aos 5 anos de 25,6% ($p < 0,0001$). **Discussão:** As curvas de mediana de sobrevida global foram superiores em comparação com outros estudos realizados buscando essa associação. Tal fato pode ser justificado devido ao fato de terem realizado o transplante autólogo como modalidade terapêutica. O valor do DHL encontrou-se elevado em maior porcentagem de casos quando comparado à literatura mundial, mostrando que parte de nossos pacientes é diagnosticada com doença avançada. A associação de DHL e ISS mostrou-se com importância significativa também em nossa população. **Conclusão:** A associação DHL e ISS conseguiu estratificar curvas de sobrevida global, porém não conseguimos demonstrar diferença estatística em concluir a importância do DHL como fator prognóstico isolado. Através da associação ISS I e DHL normais, ISS III e DHL altos e outras combinações, construímos um novo escore com maior impacto prognóstico em nossa população.

507 INFILTRAÇÃO DE SNC EM PACIENTE COM LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS SECUNDÁRIA

Jazbik JE, Monteiro L, Santos BEFS, Príncipe M, Ferreira R, Santos PFD
Laboratório Dasa, Brasil

Objetivos: Relatar um caso de mieloma múltiplo em paciente jovem, diagnosticado por plasmocitoma de órbita, apresentando recaída no D+90 do TMO como leucemia de células plasmáticas e posterior infiltração de SNC. **Material e métodos:** Coleta de dados em prontuário eletrônico de instituição particular do RJ e informações de resultados complementares no laboratório DASA. Revisão de literatura na plataforma online PubMed. **Resultado:** Paciente do sexo masculino, 42 anos, com diagnóstico de mieloma múltiplo IgA Kappa, estadiamento Durie Salmon IIIA ISS III em dezembro 2014, por meio de plasmocitoma de órbita de esquerda, com destruição de esfenóide e exoftalmia. Ao diagnóstico, presença de anemia, fratura de vértebras lombar e torácica, com função renal e cálcio normal. Citogenética com cariótipo 46 XY, porém apenas 10 metáfases analisadas. Relação K/L 81. Tratado com radioterapia (10 sessões em coluna e 22 sessões em órbita), quimioterapia com protocolo VCD e ácido zolendrônico. Em abril 2015, atingiu resposta hematológica, porém houve progressão de doença em junho 2015 após 5º ciclo de VCD. Foi então trocado protocolo para VTD, 2 ciclos, seguido de transplante autólogo de medula óssea, protocolo Mel200 em setembro 2015, que ocorreu sem intercorrências. Reavaliado em novembro 2015, com hemoglobina, função renal e cálcio normais, porém com imunoelektroforese sérica positiva para componente monoclonal, tendo atingido resposta parcial muito boa. Em dezembro 2015, no D+90 do TMO, interna com IRA e leucocitose, tendo sido diagnosticado com leucemia de células plasmáticas com 73% de plasmócitos clonais circulantes. Cariótipo da recaída complexo. Tratado com velcade, cisplatina, etoposide e dexametasona, tendo realizado 4 ciclos. Em abril 2016, internou-se com epigastralgia, cefaleia e vômitos, sendo submetido a punção lombar com imunofenotipagem do líquor revelando infiltração meníngea maciça, com 91% de células plasmocitárias aberrantes e clonais. Evoluiu com óbito 1 semana depois. **Discussão:** Mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia caracterizada pela presença de proliferação de plasmócitos clonais. O tumor geralmente é restrito à medula óssea, contudo, em menor frequência, pode perder a dependência do estroma medular e invadir outros órgãos e sistemas. O espectro de complicações neurológicas do MM é diverso, entretanto, envolvimento do líquido cefalorraquidiano e a infiltração leptomeníngea são considerados raros. Em cerca de 1% dos casos, a doença afeta o SNC, apresentando-se na forma de lesão intraparenquimatosa isolada, plasmocitoma cerebral solitário ou infiltração meníngea. No caso relatado, o péssimo

prognóstico pela presença de plasmocitoma em órbita com destruição de esfenóide, apresentando-se como sinal inicial da neoplasia; a recaída antes do D+100 do TMO sob a forma de doença leucemizada e pelas alterações citogenéticas estruturais e numéricas foi ratificada. **Conclusão:** A invasão intracraniana ao diagnóstico, a recaída precoce pós TMO, LCP secundária e cariótipo complexo mostram-se fatores de mau prognóstico no MM. Embora a prevalência de infiltração meníngea de MM seja rara, pode ser mais frequente do que o esperado, especialmente em paciente de alto risco. Este caso demonstra a importância do desenvolvimento de protocolos e drogas específicas para profilaxia e tratamento desses pacientes com doença plasmocitária de biologia agressiva e infiltração de SNC.

508 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA NO PACIENTE COM MIELOMA MÚLTIPLO – UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

Silva AL^a, Silva PBME^a, Iwasse ADS^a, Souza LC^a, Silva LT^b, Farias DLC^c, Modesto ACF^c, Provin MP^d, Ferreira TXAM^c

^a Residência Multiprofissional em Saúde, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

^b Pós Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

^c Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

^d Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

Objetivos: Identificar, por meio de uma revisão narrativa da literatura, instrumentos que possam avaliar a neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) em pacientes com mieloma múltiplo (MM). Entre os medicamentos que compõem a quimioterapia desses pacientes, a NPIQ é uma reação adversa que consiste em lesões em nervos do sistema nervoso periférico e que pode se manifestar através de sintomas autonômicos, sensoriais e motores. A identificação precoce da NPIQ melhora adesão, resultados da farmacoterapia e qualidade de vida do paciente. **Métodos:** Revisão narrativa realizada entre julho a setembro de 2018. Foram elegíveis artigos publicados em inglês e português, entre junho de 2007 e maio de 2018, disponíveis na íntegra de maneira livre ou em periódicos do Portal da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. Foram excluídos estudos com animais, monografias, *guidelines*, teses, casos clínicos e estudos que não da área de saúde. Os descritores utilizados foram: Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos (Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions), Lista de checagem (Checklist), Antineoplásicos (Antineoplastic Agents), Tratamento farmacológico (Drug Therapy), Doenças do Sistema Nervoso Periférico (Peripheral Nervous System Diseases) e Doenças Hematológicas (Hematologic Diseases). Embora não conste no DeCs e, o descritor Neuropatia (Neuropathy) foi incluído. **Resultados:** Foram identificados cinco instrumentos: Patient Neurotoxicity Questionnaire (NPQ); Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Group – Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx); Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool (CIPNAT); Functional Assessment Cancer Therapy/Taxane (FACT-Taxano); Indication for Common Toxicity Criteria – Grading of Peripheral Neuropathy Questionnaire (ICPNQ). Após análise de cada ferramenta apresentada, o ICPNQ se mostrou válido e aplicável na prática clínica, porém, encontra-se em língua inglesa. **Discussão:** Entre os instrumentos apresentados o PNQ, FACT/GOG-Ntx, CIPNAT e FACT-Taxano são aplicáveis apenas para avaliação de sintomas sensoriais e motores, enquanto o ICPNQ é capaz de mensurar, além desses, os sintomas autonômicos, tornando-se uma escala completa, rápida e de fácil entendimento. Um instrumento simples, clinicamente útil, válido, em uma linguagem universalmente conhecida na oncologia e que possa ser implementado pelos diferentes profissionais de saúde para avaliação e monitoramento da NPIQ torna-se necessário. O ICPNQ é um instrumento que pode ser incorporado facilmente pelo farmacêutico e profissional médico na prática clínica. O instrumento permite avaliar graus diversos de neuropatia, o que auxilia na tomada de decisões frente a mudanças ou suspensão da farmacoterapia, e, assim, melhorar a qualidade de vida e o tratamento do paciente. **Conclusão:** O ICPNQ é o instrumento que melhor se aplica ao objetivo desse estudo, assim, sua tradução para o português é fundamental, o que facilita o seu entendimento e incorporação pelos profissionais da

área de saúde na avaliação da NPIQ no paciente com mieloma múltiplo.

509 LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMOCITÁRIAS – EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO HC-FMUSP/ICESP

Xavier JTL^a, Santos AIDD^a, Ferraro DMN^a, Azevedo RS^a, Real DMC^a, Martins JO^a, Bassoli L^a, Martinez GA^{a,b}, Seguro FS^{a,b}, Rocha VG^a

^a Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^b Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: A leucemia de células plasmocitárias (LCP) é definida pela presença de mais de 20% de plasmócitos em sangue periférico (SP) e/ou contagem absoluta $> 2 \times 10^9/L$. Aproximadamente 2-4% dos pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo têm critérios de LCP. O objetivo deste estudo foi avaliar características clínicas e laboratoriais dos casos de LCP tratados no complexo HC-FMUSP/ICESP. **Materiais e métodos:** Estudo observacional retrospectivo de pacientes diagnosticados com LCP de acordo com a classificação da OMS. Os dados foram obtidos através de revisão de prontuários do Serviço de Hematologia no período de 1995 a 2019. **Resultados:** No banco de dados do serviço, foram encontrados 22 pacientes com diagnóstico de LCP primária, sem predominância de sexo e idade, com média de 59 anos (34-77 anos). Ao diagnóstico, 63% dos pacientes apresentavam doença óssea, 40% acometimento renal e 63% com ECOG ≤ 2 . As médias encontradas de plasmocitose em SP, medular e contagem absoluta foram, respectivamente, de 29,5% (24,8-98%), 58% (7-82%) e $5800/mm^3$ (670-86900/ mm^3). As cadeias envolvidas foram: 59% IgG, 13% IgA, 13% cadeia leve livre e 13% não secretoras, sendo a cadeia kappa mais frequente. Em relação ao tratamento inicial, 22,7% dos pacientes receberam o protocolo M2 (ciclofosfamida, vincristina, citostal, melfalano e prednisona), 41% CD/CTD, 13,6% VCD, 9% dexametasona monoterapia, 4,5% VDT-PACE, 4,5% MPT (melfalan, prednisona e talidomida) e 4,5% VAD. Na primeira linha, 31% dos casos evoluíram para óbito antes da avaliação, 22,7% apresentaram progressão de doença, 4,5% doença estável, 18,2% resposta parcial, 18,2% resposta parcial muito boa e 4,5% resposta completa. Apenas três pacientes consolidaram com transplante autólogo de medula óssea e um deles realizou transplante alogênico (aloTMO). Considerando-se todos os pacientes analisados, a sobrevida média encontrada foi 23 meses. Censurando-se a sobrevida do paciente pós-aloTMO (vivo 10 anos após o diagnóstico), a sobrevida média dos pacientes foi de 16,7 meses. **Discussão:** Comparando os dados encontrados em nosso serviço com os presentes na literatura, a idade média dos pacientes foi semelhante (cerca de 53-57 anos). Devido à grande proporção de pacientes diagnosticados nas décadas de 1990 e 2000, muitos foram tratados com esquemas baseados em poliquimioterapia, e apenas 18,2% com esquemas baseados em bortezomibe, sabidamente droga mais efetiva no tratamento do mieloma. Poucos pacientes conseguiram consolidar com transplante, pelas altas taxas de óbito e progressão na primeira linha. A sobrevida encontrada nos pacientes estudados foi superior à encontrada na literatura (cerca de 11,1 meses), aproximando-se a esta quando excluídos os dados do paciente que realizou aloTMO. **Conclusão:** A LCP é uma discrasia rara de plasmócitos com curso clínico agressivo. Os resultados encontrados em nosso serviço foram semelhantes aos dados publicados, que em sua maioria são séries de casos. Ainda não está claro se novas drogas e terapias terão impacto no prognóstico desse grupo de pacientes.

510 LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMOCITÁRIAS EM PACIENTES JOVENS: RELATO DE CASO

Aguiar SG^a, Ciriaco MFM^a, Pessôa GMF^a, Alencar IM^a, Filho LCO^a, Maia ACC^a, Silva EMBE^b

^a Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil

^b Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: A leucemia de células plasmocitárias (LCP) é uma doença hematológica linfoproliferativa de caráter raro (representa de 1 a 2% do total das neoplasias hematológicas). Seu diagnóstico pode ser realizado com amostragem de $> 20\%$ de plasmócitos no sangue periférico ou $>$ de 2000 plasmócitos/ mm^3 com imunofenotipagem confirmando clonalidade. A LCP é mais prevalente na sexta década de vida, principalmente em pacientes afrodescendentes e de sexo masculino.

Objetivos: Relatar o caso de uma paciente fora das descrições tipicamente vistas na literatura, descrever e elucidar a LCP e discutir acerca da importância da investigação diagnóstica da LCP em pacientes jovens. **Materiais e métodos:** Prontuário de paciente admitida no Hospital Geral de Fortaleza (HGF), centro de referência em Hematologia em Fortaleza - Ceará. **Descrição do caso:** O relato de caso apresentado a seguir trata-se de uma paciente de 36 anos, sexo feminino, admitida na enfermaria de hematologia por quadro de dor lombar há mais de 3 meses, evoluindo com insuficiência renal aguda dialítica, sepsis e insuficiência respiratória aguda com posterior parada cardiorrespiratória, necessitando de internação em UTI. Após comprovação laboratorial de LCP, foi conduzida com VCD (velcade, ciclofosfamida e dexametasona), recebendo alta hospitalar em seguida, mantendo quimioterapia ambulatorial e persistindo em terapia dialítica. **Discussão:** A LCP é mais prevalente em pacientes entre 50 e 70 anos e, por isso não costuma aparecer nas hipóteses diagnósticas de pacientes jovens, mesmo que estes apresentem sintomas característicos da doença. Além disso, mesmo quando solicitados exames complementares para investigação, muitas vezes os profissionais não se sentem capazes de interpretar adequadamente os resultados. Esses fatores atrasam o diagnóstico e comprometem o tratamento precoce e, consequentemente, o controle da doença. **Conclusão:** O presente estudo demonstra a importância da investigação de mieloma múltiplo e de LCP em pacientes jovens com quadro clínico sugestivo, além da solicitação de exames complementares e da capacitação de profissionais para correta interpretação de seus resultados, possibilitando assim um diagnóstico precoce e consequente redução da gravidade e mortalidade da doença.

511 LINFO-HISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA PARANEOPLÁSICA: MANIFESTAÇÃO INICIAL EM PORTADOR DE MIELOMA MÚLTIPLO: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Marques KS, Lage LAPC, Rocha VG, Pereira J, Martinez GA, Jara JMC, Corso LM, Mendes FR

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Reportar um caso de paciente portador de mieloma múltiplo (MM), cuja apresentação inicial foi caracterizada por síndrome hemofagocítica (SH) paraneoplásica. Trata-se de condição incomum, raramente relatada em literatura médica, destacando-se assim sua relevância científica. **Relato do caso:** Homem de 64 anos, com antecedente de linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B, EC IVB, em primeira remissão completa desde 2009, após terapia com 8 ciclos de R-CHOP foi admitido em nosso serviço em abril de 2019. Apresentava-se com prostração, febre, icterícia e perda ponderal de 15 kg em 3 meses. Exames iniciais evidenciavam pancitopenia, disfunção renal aguda e falência hepática, caracterizada por hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia direta e dosagem reduzida de fator V. Destacava-se ainda hipercalemia, pico monoclonal de 0,8 g-dL, dosagem de IgA 1030 mg-dL e imunofixação sérica com paraproteína IgAkappa. Evoluiu persistentemente febril, a despeito de infecção não documentada, com rápida deterioração de função hepática, elevação de ferritina sérica (47.502), hipofibrinogenemia, porém níveis de triglicérides normais. Tomografias computadorizadas demonstraram esplenomegalia. Realizada avaliação medular, com mielograma com 21,6% de plasmócitos anômalos, intensa atividade macrofágica e diversas figuras de hemofagocitose. Imunofenotipagem medular revelou 4,9% de plasmócitos CD45+, CD19parcial, CD38+++ , CD138+++ , monoclonais kappa, com coexpressão aberrante de CD56+ e CD117+. Biópsia medular revelou hiperplasticidade às custas de proliferação plasmocitária monoclonal kappa com coexpressão de CD56. Firmado diagnóstico de MM IgAkappa, DS IIIB, ISS 3, associado a SH, sendo iniciada pulsoterapia com metilprednisolona 1 g-d por 3 dias. A despeito das medidas adotadas, evoluiu com encefalopatia hiperamonêmica, necessidade de entubação orotraqueal, instabilidade hemodinâmica, intolerância a hemodiálise, culminando no óbito. **Discussão:** A linfo-histiocitose hemofagocítica ou SH é um estado pró-inflamatório, caracterizado por fagocitose de elementos hematopoiéticos. Pode ser desencadeada por infecção, malignidade, distúrbios autoimunes e muitas vezes progride para falha de múltiplos órgãos e até morte. Deve ser considerada em pacientes com malignidade, incluindo MM, apresentando febre persistente, citopenias e/ou esplenomegalia. SH associada a MM é uma condição rara com apenas seis outros casos relatados na literatura, e todos eles diferindo em mui-

tos pontos: quanto ao tratamento prévio de MM, momento da ocorrência de SH e a terapia anti-SH. Pode ocorrer antes, durante o tratamento da neoplasia ou após transplante medular. O manejo da SH, não apenas em MM, consiste basicamente no tratamento direcionado a causa de base. **Conclusão:** Embora não seja uma causa comum, mieloma múltiplo deve entrar no diagnóstico diferencial de causas de linfocitose hemofagocítica secundária. Pacientes com SH associada a MM apresentam-se em graves condições gerais, com rápida deterioração clínica e falência multiorgânica aguda, necessitando de um rápido diagnóstico para que intervenções terapêuticas imediatas possam ser iniciadas, visando reversão do quadro. Com relatos de casos como esse, poderemos caracterizar melhor essa condição clínica, raramente associada às discrasias de células plasmocitárias.

512 MIELOCADE (BORTEZOMIBE) 3,5 MG PÓ LIOFILIZADO – AVALIAÇÃO DE ATRIBUTOS DE QUALIDADE E AMPLIAÇÃO DE TEMPO DE ESTABILIDADE EM USO PÓS-RECONSTITUIÇÃO

Cantos F, Moreira R, Cavalari G

Laboratório Químico Farmacêutico Ltda., Brasil

Objetivo: O medicamento Mielocade (bortezomibe) 3,5 mg por frasco, registrado na categoria de medicamento similar, consiste em um pó liofilizado a ser reconstituído com solução salina a 0,9% no momento da administração por via intravenosa ou subcutânea. Indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo, patologia hematológica caracterizada por críticas alterações na medula óssea e suas funções. O objetivo deste estudo consistiu em desafiar os atributos de qualidade do produto frente aos requisitos presentes no guia ICH Q3B, legislações Anvisa RDC nº 53/2015 e RE nº 01/2005 e capítulos gerais farmacopeicos. **Materiais e método:** Os atributos de qualidade abrangem os testes referenciados para produtos injetáveis, como: Descrição, Tempo de Reconstituição, Limpidez, Identificação, Material Particulado, Uniformidade de Conteúdo, Umidade, pH, Teor, Substâncias Relacionadas, Esterilidade e Endotoxinas Bacterianas. Os limites de especificação foram determinados através de requisitos presentes especialmente em guias ICH Q3B e Anvisa RDC nº 53/2015. Para estudos de estabilidade pós-reconstituição, realizou-se a avaliação em tempo inicial e após 8 horas, bem como a condição de utilização multidoses, considerando os dois volumes de reconstituição (1,4 e 3,5 mL), uso subcutâneo e intravenoso, respectivamente. Para a ampliação destas condições de tempo de estabilidade pós-reconstituição, desafiou-se a amostra pós-reconstituída em uma condição de tempo 30 vezes superior ao prazo atualmente praticado e descrito em bula. Os métodos analíticos empregados foram validados conforme legislação ANVISA RDC nº 166/17, os quais atendem os requisitos preconizados pelos guias internacionais. **Resultados:** Todos os atributos de qualidade pré-definidos foram atendidos plenamente. **Discussão:** Avaliando a tendência estatística dos resultados, principalmente de Teor e Substâncias Relacionadas, observamos a possibilidade de estreitamento de 50% dos limites de especificação de Teor e Substâncias Relacionadas. Após estabelecimento destas restrições, o produto pós-reconstituição alcançou tempo de estabilidade 30 vezes maior ao estabelecido por bula previamente. **Conclusão:** Neste estudo, foi possível demonstrar ser factível estreitar os controles de qualidade para o medicamento Mielocade (bortezomibe), possibilitando um aumento de tempo de estabilidade pós-reconstituição, assegurando a eficácia e segurança do produto atrelado a um melhor atendimento das boas práticas de manipulação em ambiente hospitalar, com foco no tratamento do paciente.

513 MIELOMA MÚLTIPLO ASSOCIADO À LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA DE CÉLULAS B E PRODUÇÃO DE CADEIA LEVE KAPPA: RELATO DE CASO

Landi EP^{a,b}, Andrade AG^a, Oliveira MM^a

^a Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista, SP, Brasil

^b Hospital Universitário São Francisco (HUSF), Bragança Paulista, SP, Brasil

Objetivos: Relatar a ocorrência conjunta de Mieloma Múltiplo (MM) e Leucemia Linfocítica Crônica de Células B (LLC-B) associados à produção de proteína cadeia leve Kappa para contribuir com informações relativas ao diagnóstico, evolução e tratamento e para estudos futuros

de revisão sobre o tema. **Material e métodos:** Trata-se de estudo descritivo do tipo relato de caso (CAAE: 08027419.4.0000.5514), que não apresenta conflito de interesses. As informações foram obtidas por meio de revisão de prontuário. **Resultados:** Paciente do sexo masculino, 64 anos, hipertenso, com insuficiência renal estágio 4. Referenciado por apresentar ao hemograma 36.400/mm³ linfócitos maduros, sem anemia e trombocitopenia. A imunofenotipagem dos linfócitos do sangue evidenciou a expressão de CD20, CD45, Kappa, CD5, CD19, CD23, CD200 e Lair 1 e negatividade para Lambda, CD38, CD10, CD79b, CD103, CD11c e IgM, sendo compatível com o diagnóstico de LLC-B com expressão de cadeia leve Kappa citoplasmática. A biópsia de medula óssea caracterizou infiltração por plasmócitos com expressão de CD138 e cadeia leve Kappa e negatividade para CD20 e cadeia leve lambda. No mielograma, foram contados 29% de linfócitos maduros e 13% de plasmócitos. O inventário ósseo não identificou lesões líticas ao raio-x. Nos exames laboratoriais, creatinina 2,7 mg/dL, Cálcio 9,7 mg/dL, IgG 799 mg/dL, imunofixação positiva para cadeia Kappa, proteinúria de 24 horas 1711 mg/24 horas, com cadeia Kappa urinária 56,3 mg/dL (0,71 mg/dL), Lambda urinário 0,99 mg/dL (0,390 mg/dL), K/L 57/1. **Discussão:** Inicialmente, foi considerado o diagnóstico de LLC-B com produção de cadeia leve Kappa citoplasmática. A expressão de CD138 e cadeia leve Kappa e a negatividade para CD20 nos plasmócitos da biópsia medula óssea sugeriram a coexistência das duas neoplasias dos linfócitos B. Realizado tratamento para mieloma múltiplo com Ciclofosfamida e Dexametasona, cujo objetivo era melhorar a função renal, reduzindo a produção de cadeia leve. Após 8 ciclos, houve negatificação da medula óssea para infiltração por plasmócitos, negatificação da imunofixação, redução da proteinúria para 191 mg/24 horas, normalização das cadeias leves Kappa e Lambda urinárias e redução da linfocitose para 24.700/mm³, porém piora gradativa da função renal. A LLC-B permaneceu sem critérios de tratamento. **Conclusão:** O presente relato de condição clínica incomum contribui para registro de informações técnicas que poderão ajudar em futuros diagnósticos, além de gerar experiências relativas à resposta ao tratamento e evolução em estudos futuros de revisão e metanálise.

514 MIELOMA MÚLTIPLO CADEIA LEVE LAMBDA EM PACIENTE COM CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA: MERA COINCIDÊNCIA?

Carvalho LM, Bachour P, Bombonatti JF, Bordin JO

Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Relatar o caso de paciente com diagnóstico recente e concomitante de Mieloma Múltiplo (MM) e Cirrose Biliar Primária (CBP); e revisar casos de associação entre CBP e MM na literatura. **Caso clínico:** Paciente feminino, 63 anos, antecedente de hipertensão arterial e dislipidemia, em investigação com hepatologista devido a alterações há 8 anos em enzimas hepáticas e canalculares, com aumento mais expressivo nos últimos 3 anos, associado a prurido em mãos e pés. Em exames investigatórios, foram detectados componente monoclonal (CM) em eletroforese de proteínas séricas e alterações ósseas. Durante seguimento hematológico, outros achados: 80% de plasmócitos clonais em imunofenotipagem de medula óssea, imunofixação (IF) sérica e urinária: CM Lambda livre e relação cadeia leve livre: 0,009, além de múltiplas lesões líticas em tomografia de corpo inteiro. Feito diagnóstico de MM Cadeia Leve Lambda e, antes do início do tratamento quimioterápico, foi realizada biópsia de fígado, compatível com CBP. Possuía ainda FAN positivo 1/80 e Anti-mitocôndria (AMA) negativo. Diagnósticos finais: CBP AMA negativo associado a MM. Paciente considerada fit, elegível a auto transplante de medula óssea (TMO), iniciado esquema tríplice quimioterápico com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona. Após 2 ciclos houve normalização de IF sérica e urinária e das cadeias leve livres, além de queda das enzimas hepáticas. Encaminhada a TMO em resposta completa estrita e mantendo hepatograma normal. **Discussão:** Muitas doenças autoimunes (AI) são associadas a uma variedade de neoplasias hematológicas, particularmente as doenças linfoproliferativas (entre elas, a mais comum, o MM). As doenças AI mais relacionadas são: Síndrome de Sjogren, Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico. A CBP trata-se de doença hepática crônica e progressiva, com resposta imune humoral e celular alteradas, caracterizada por destruição granulomatosa dos ductos biliares intra-hepáticos, levando a colestase, fibrose e eventual falência hepática. Sua apresentação em conjunto com MM é rara, sendo este o nono caso relatado na literatura. A

patogênese deste tipo de associação é incerta, mas evidências apontam para um desequilíbrio imunológico, com estímulo imune sustentado, culminando com a proliferação e transformação maligna de alguns linfócitos. Acredita-se também na ocorrência de hiperreatividade das células B (com excesso de produção de imunoglobulinas e autoanticorpos) associada à redução de atividade das células T supressoras. Em 40% dos casos, os dois diagnósticos são feitos de forma concomitante e, em um terço, a doença AI é detectada antes da hematológica. Na maioria dos casos, o tratamento da doença hematológica melhora os sinais e sintomas autoimunes, bem como suas alterações laboratoriais, como no caso da paciente descrita. No entanto, a existência em conjunto de doença AI e MM é preditora de pior sobrevida quando comparada à população sem essa associação. **Conclusão:** Doenças AI são comumente relacionadas a doenças linfoproliferativas, em especial o MM. Já a associação de CBP e doença hematológica maligna é raramente observada. Todavia, é aventada a relação entre anormalidades na regulação do sistema imune, vistas na CBP e o desenvolvimento do MM. Destaca-se ainda o aparente benefício do tratamento da doença hematológica com melhora da CBP nos poucos relatos na literatura, fato que confere importância na escolha terapêutica em futuros casos.

515 MIELOMA MÚLTIPLO REFRATÁRIO/RECIDIVADO GRAVE – QUAL A MELHOR TERAPÊUTICA?

Moura MJ^a, Godoy AAR^b, Silva FDNC^b

^a Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC), Brasília, DF, Brasil

^b Hospital Regional do Gama (HRG), Brasília, DF, Brasil

Objetivos: Expor as melhores opções terapêuticas para casos graves do mieloma múltiplo recidivado/refratário (MMRR), de modo a auxiliar os profissionais na escolha de qual caminho seguir durante o tratamento. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando os termos “multiple myeloma”, “treatment” e “refractory” na base de dados PubMed, com artigos publicados entre 2014 e 2019, sendo selecionadas apenas revisões sistemáticas e metanálises para a elaboração deste trabalho. **Resultados:** Foram encontrados 36 artigos; entre eles, 3 de língua inglesa foram selecionados, de acordo com a sua relevância para este trabalho. **Discussão:** O mieloma múltiplo (MM) é caracterizado pela presença de plasmócitos monoclonais na medula óssea, órgãos extramedulares ou ambos. Lesões de órgão alvo resultam no MM sintomático, podendo apresentar danos ósseos líticos, hipercalcemia, anemia e insuficiência renal (CRAB). Apesar de uma melhora significativa da sobrevida livre de progressão (SLP) e da sobrevivência geral (SG), o MM permanece uma doença incurável, no qual a maioria dos pacientes irá recidivar e necessitará de tratamento adicional. Considera-se como MMRR uma recorrência da doença após resposta prévia, com base em um dos seguintes critérios radiológicos e laboratórios objetivos: (1) aumento $\geq 25\%$ da proteína monoclonal (proteína M) no soro (aumento absoluto $\geq 0,5$ g/dL) ou urina (aumento absoluto ≥ 200 mg/dL); (2) $\geq 25\%$ de diferença entre cadeias leves livres de soro envolvidas e não envolvidas (aumento absoluto > 10 mg/dL); (3) $> 10\%$ de aumento da percentagem absoluta de células plasmáticas da medula óssea; (4) desenvolvimento de novos plasmocitomas (extramedulares) ou hipercalcemia. MMRR é definido como uma doença que se torna não responsiva ou progressiva durante a terapia ou entre 60 dias do último tratamento em pacientes que já haviam obtido uma resposta mínima ou melhor em uma terapêutica anterior. As indicações para iniciar um tratamento de recidiva são definidas pelo (re)aparecimento de um ou mais critérios CRAB ou uma rápida e consistente recidiva bioquímica. No caso de uma recidiva sintomática se apresentando com novos ou piores sintomas CRAB, tratamento imediato é necessário. Vinte por cento dos pacientes apresentam uma recidiva agressiva, necessitando de um tratamento imediato e intensivo com esquemas triplos de medicações, visando alcançar o controle da doença e aumentar a sobrevida. Entre as medicações atuais disponíveis, as três opções terapêuticas com melhores resultados são combinações triplas contendo dexametasona (Dex) e lenalidomida (Len). Daratumumab, lenalidomida e dexametasona (DaraLenDex) se mostrou a opção com melhor eficácia global, com melhores resultados em termos de resposta à medicação, tempo de progressão da doença e sobrevida livre de progressão, apresentando uma redução de 87% do risco de progressão para morte, quando em comparação com dexametasona como monoterapia. Ixazomibe, lenalidomida e dexametasona (IxaLenDex) apresenta-se como a opção com melhor sobrevida global, porém, com menor eficácia, quando em com-

paração com DaraLenDex. **Conclusão:** A combinação DaraLenDex é a que possui melhor eficácia global, sendo responsável por um aumento considerável da sobrevida e qualidade de vida do paciente, o que a coloca como a mais indicada para o tratamento do MMRR.

516 MIELOMA MÚLTIPLO SIMULANDO LOMBALGIA EM PACIENTE JOVEM: RELATO DE CASO

Forcellini D, Gomes IA, Baroni LM, Azevedo ACC, Kriger G, Ropelato DN, Neris JE, Czaplá LC, Gomes LEA, Novaes RR

Hospital Santa Isabel (HSI), Blumenau, SC, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de mieloma múltiplo (MM) em um paciente previamente hígido, de 40 anos, cujos sintomas iniciais foram inespecíficos, tais como lombalgia e astenia generalizada. A justificativa do caso deve-se ao fato do diagnóstico incomum em pacientes não idosos. **Materiais e métodos:** As informações foram obtidas através de anamnese, exames laboratoriais, registros radiológicos e revisão de literatura. **Resultados:** Paciente do sexo masculino, 40 anos, proveniente de Blumenau-SC, previamente hígido, procura atendimento no pronto-socorro do Hospital Santa Isabel por dor lombar à direita, persistente há 5 meses, e astenia generalizada. Achados relevantes do exame físico na admissão incluem: apresentava-se hipocorado dor à palpação de região lombar à direita e esplenomegalia. O laboratório da admissão demonstra anemia normocítica (Hb: 8,84) e alterações de função renal (Creatinina: 3,43 e ureia: 56) Realizou-se investigação radiológica de crânio e fêmur, com evidências de lesões osteolíticas difusas. A eletroforese de proteínas demonstrou pico monoclonal na região das gamaglobulinas. Realizada biópsia de medula óssea, mostrando material representativo com infiltração difusa por células plasmocitoides atípicas (mais de 90% de celularidade), concluindo o diagnóstico de MM, com alta carga tumoral e mínima reserva medular. Paciente encaminhado ao HEMOSC de Blumenau para continuidade de investigação e tratamento. **Discussão:** O MM é uma neoplasia maligna de plasmócitos na medula óssea (MO), afetando o desenvolvimento das células sanguíneas e formando imunoglobulinas monoclonais anômalas. São achados necessários para a sua confirmação: proteína monoclonal na urina ou no soro; mais de 10% de plasmócitos na MO insuficiência renal e doença óssea causada por danos nos tecidos ou órgãos. É a segunda doença onco-hematológica mais comum no mundo, perdendo apenas para os linfomas. A idade média ao diagnóstico é de 70 anos, com 37% dos pacientes sendo diagnosticados com menos de 65 anos de idade. No que tange à epidemiologia, o paciente do caso foge à faixa etária mais incidente na literatura, fator mais intrigante a ser descrito. Possui como característica o comprometimento do esqueleto em diversos lugares, podendo se propagar também para os linfonodos e localizações extralinfonodais. As manifestações clínicas surgem em decorrência de infiltração nos órgãos, principalmente os ossos, de plasmócitos neoplásicos, de produção de imunoglobulinas em excesso e da supressão da imunidade humoral normal. Como consequência, observa-se anemia grave, lesão óssea, insuficiência renal e infecção recorrente. Como no caso apresentado, o diagnóstico costuma ser arrastado, devido ao fato de a doença apresentar sintomas muitas vezes inespecíficos e de curso indolente. O tratamento do MM deve ser iniciado imediatamente em pacientes sintomáticos que demonstrem lesões orgânicas. Quanto ao prognóstico, sabe-se que a idade dos pacientes é um fator importante, uma vez que aqueles com idade menor ou igual a 40 anos ao diagnóstico têm expectativa de vida dobrada em relação aos idosos. **Conclusão:** Uma vez que o diagnóstico de MM em pacientes jovens é muitas vezes um desafio na prática clínica, é importante que os profissionais conheçam as principais manifestações da doença. Uma vez diagnosticado o MM em pacientes jovens sintomáticos, o tratamento não deve ser postergado.

517 NÍVEIS DE FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA (TNF- α) EM CÉLULAS-TRONCO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM MIELOMA MÚLTIPLO E SUA POSSÍVEL CORRELAÇÃO COM PARÂMETROS CLÍNICOS DE PIOR PROGNÓSTICO

Garbim MR^a, Alves FM^{a,b}, Oliveira ST^{a,b}, Vassellai MEF^{a,b}, Silva JF^{a,b}, Bessani MP^{a,b}, Damo RT^{a,b}, Panis C^{a,b}

^a Laboratório de Biologia de Tumores, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Francisco Beltrão, Curitiba, PR, Brasil

^b Liga Acadêmica de Oncologia e Cirurgia e de Hematologia, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Francisco Beltrão, Curitiba, PR, Brasil

Objetivo: A proposta do presente trabalho foi avaliar o perfil das seguintes citocinas em amostras de células-tronco de pacientes portadores de mieloma múltiplo submetidos a um mesmo protocolo de mobilização e coleta de células-tronco: fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ) e fator de crescimento transformador beta 1 (TGF- β 1). **Materiais e métodos:** A obtenção das amostras de células-tronco ocorreu após mobilização com fator estimulador de granulócitos e macrófagos (GSF-GM) e foram armazenadas em freezer a 80°C até o momento das análises. A dosagem de citocinas (IFN- γ , TNF- α e TGF- β 1) deu-se por meio de kit comercial (eBiosciences), com limite de detecção de 2 pg/mL. **Resultados:** Os níveis de TNF- α e de TGF- β apresentaram-se significativamente reduzidos em pacientes com idade acima de 50 anos, enquanto a quantidade de CD34+/kg ($\times 10^6$) estava reduzida em pacientes acima dessa faixa-etária. Além disso, evidenciou-se que os pacientes com baixa albumina apresentavam maiores quantidades de TGF- β e menores de TNF- α . Observamos ainda que a quantidade de β 2 microglobulina é diretamente proporcional ao aumento do TNF- α e, desse modo, pacientes com β 2 microglobulina muito alta se apresentam com maior quantidade de TNF- α . Denotou-se, também, que pacientes sem plasmocitoma evidenciaram níveis maiores de IFN- γ . Ainda, pacientes caracterizados com resposta completa apresentaram menores níveis de IFN- γ quando comparados àqueles com resposta parcialmente completa. Ademais, os indivíduos com resposta parcial muito boa (VGPR) 3 meses pós-TMO revelaram quantidades maiores de IFN- γ em relação aos com resposta parcial. Constatou-se que os indivíduos que tiveram recaída apresentaram CD34/kg ($\times 10^6$) em níveis menores dos que não tiveram, apesar da quantidade de Células Nucleadas Totais/kg ($\times 10^8$) estarem em patamares similares. Em relação à sobrevida, pacientes que foram a óbito apresentaram maiores níveis de TNF- α quando comparados aos pacientes que permaneceram vivos no intervalo estudado. Não houve diferença entre os parâmetros com relação ao sexo dos pacientes. **Discussão:** O TNF- α é responsável por regular a liberação de diversas citocinas, como a IL-6, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), β 2 microglobulina, entre outros. Nesse sentido, a presença do TNF- α é essencial na diferenciação de células B na medula óssea, e são secretadas pelos plasmócitos neoplásicos. Por esse motivo, sabe-se que a quantidade de TNF- α é determinada em relação ao número de células plasmáticas neoplásicas existentes e, diante disso, já foram observados níveis intersticiais maiores de TNF- α em pacientes com mieloma múltiplo em estadiamento mais avançado, assim como na presente pesquisa. **Conclusão:** Os dados supracitados sugerem que há uma relação entre os níveis encontrados/aumentados de TNF- α e o seu respectivo prognóstico, ou seja, quanto maiores os níveis dessa citocina, pior, provavelmente, será o desfecho. Além disso, observa-se a existência de uma relação entre os níveis aumentados de TNF- α e parâmetros de pior prognóstico, como óbito e incidência da doença em indivíduos mais jovens.

518 ONCE-WEEKLY VS TWICE-WEEKLY DOSING OF CARFILZOMIB-LENALIDOMIDE-DEXAMETHASONE IN PATIENTS W/RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

Leleu X^a, Beksac M^b, Mateos M^c, Pour L^d, Weisel K^e, Coriu D^f, Obreja M^g, Dimopoulos M^h, Goldrick A^g

^a CHU la Miletrie, Poitiers, France

^b Department of Hematology, Ankara University, Ankara, Turkey

^c Hospital Clinico Universitario de Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain

^d University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

^e Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Germany

^f Centre of Hematology and Bone Marrow Transplant, Fundeni Clinical Institute, Bucharest, Romania

^g Amgen, Inc., Thousand Oaks, United States

^h School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Introduction: Carfilzomib (K), an irreversible proteasome inhibitor, is approved for the treatment of patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). In the randomized phase 3 ASPIRE trial, twice-weekly K (27 mg/m²) in combination with lenalidomide-dexamethasone (Rd) (KRd27) led to significant improvement over Rd in progression-free survival (PFS) (median PFS, 26.3 mos for KRd27 vs 17.6 mos for Rd; hazard ratio [HR], 0.69) and overall survival (OS) (median OS, 48.3 mos for KRd27 vs 40.4 mos for Rd; HR, 0.79). However, the demands of twice-weekly dosing of K may be burdensome for pts and

caregivers, compromising adherence to the correct K-dosing schedule. The randomized phase 3 A.R.R.O.W. trial demonstrated that once-weekly Kd70 significantly reduced the risk of progression by 30% compared with twice-weekly Kd27 and increased the overall response rate (ORR) to 62.9% from 40.8% in twice-weekly Kd27 with comparable overall safety between the two groups. The U.S. has approved this more convenient once-weekly K (70 mg/m²) in combination with dexamethasone (Kd70) for the treatment of RRMM pts (Moreau Lancet Oncol 2018). Given the favorable outcomes of the once-weekly Kd70, a more convenient once-weekly dosing of K at 56 or 70 mg/m² was explored in combination with Rd (KRd56 or KRd70) for pts with RRMM in a phase 1b study (Biran Am J Hematol 2019), which demonstrated efficacy and acceptable safety for once-weekly KRd56. Based on the results of the phase 1b trial, a randomized, open-label, non-inferiority phase 3 A.R.R.O.W.2 trial has been initiated to evaluate the clinical outcomes of once-weekly KRd56 vs twice-weekly KRd27 dosing using the ASPIRE trial as a historical reference. **Design:** In A.R.R.O.W.2 trial, pts with RRMM and 1 to 3 prior lines of therapy will be randomized 1:1 to once-weekly or twice-weekly dosing of KRd. Approximately 460 pts will be enrolled in 14 countries. Pts will receive KRd up to twelve 28-day cycles (C) or until discontinuation of treatment, disease progression, or death. No crossover between the once-weekly and twice-weekly arms is permitted. In the once-weekly group, K will be administered intravenously (IV) for 30 mins on days (D) 1, 8, and 15 (20 mg/m²: C1D1; 56 mg/m² thereafter). In the twice-weekly group, K will be administered IV for 10 mins on D1, 2, 8, 9, 15, and 16 (20 mg/m²: C1D1 and C1D2; 27 mg/m² thereafter). Pts in both arms will take 25 mg of R orally from D1 to D21, and 40 mg of d orally or intravenously on D1, 8, and 15 of each cycle with d on D22 for C1 to C9 only. The primary endpoint is ORR. The secondary endpoints include one-year PFS, patient-reported convenience with K-dosing schedule, minimal residual disease negativity rate for patients with complete response or better, and safety. The first subject was enrolled on 8 May 2019.

519 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO EM UNIDADE HOSPITALAR DE REFERÊNCIA DA PARAÍBA

Barros ALDMF^a, Barros ADMF^b, Neto RFB^a, Mello LHBS^b, Moroni M^a, Paiva ALDCM^c, Cruz LCBD^{d,e}, Pimenta FCF^{d,e}, Cartaxo MA^{d,e}, Filho EC^e

^a Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ), João Pessoa, PB, Brasil

^b Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

^c Faculdade de Medicina Nova Esperança, João Pessoa, PB, Brasil

^d Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

^e Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB, Brasil

Objetivo: O objetivo do estudo foi traçar o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de mieloma múltiplo (MM) no momento do diagnóstico e comparar com a literatura. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, do tipo série de casos, realizado a partir da análise de 46 prontuários de pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo no período de 2012 a 2019 no Hospital Napoleão Laureano, no município de João Pessoa, Paraíba. As variáveis analisadas foram: sexo, tipo de mieloma múltiplo, idade e estadiamento ao diagnóstico (Sistema Internacional de Estadiamento, ECOG, Karnofsky). As demais informações foram elucidadas a partir de revisões bibliográficas que forneceram embasamento teórico ao estudo. **Resultados:** Dos 46 pacientes analisados, houve maior prevalência da doença no sexo feminino (56,5%) em comparação ao sexo masculino (43,4%); 30 pacientes com idade igual ou superior a 60 anos (65,2%) e 16 pacientes com idade inferior a 60 anos (34,7%). Quanto ao tipo de mieloma, 28 pacientes eram portadores de MM IgG (60,8%); 10 de MM IgA (21,7%), 4 de MM cadeia leve Kappa (8,6%); e 4 eram portadores de MM cadeia leve Lambda (8,6%). Em relação ao Sistema Internacional de Estadiamento (ISS) no momento do diagnóstico, foram observados 14 pacientes no estágio 1 (30,43%), 16 no estágio 2 (34,78%) e 16 no estágio 3 (34,78%). Ainda, foram analisadas duas escalas de performance ao diagnóstico: ECOG e Karnofsky. Na escala de Karnofsky, pôde-se observar que 26 pacientes apresentaram um resultado menor ou igual a 50 (56,52%), e 20 pacientes tiveram resultado maior que 50 (43,47%). Quanto à escala de ECOG, 31 pacientes apresentaram resultado maior ou igual a 2 (67,39%) e 15 com resultado menor que 2 (32,60%). **Discussão:** O mieloma múltiplo (MM) é uma doença onco-hematológica caracterizada por uma expansão clonal plasmocitária na medula óssea com produção de imunoglobulina monoclonal, que pro-

move destruição óssea, falência renal e supressão hematopoiética. O estadiamento do paciente com MM na atualidade tem como escala mais confiável o ISS, que utiliza a combinação do valor de beta 2 microglobulina e albumina sérica. Para avaliar o desempenho dos pacientes na realização de atividades diárias foram utilizadas as escalas de ECOG e Karnofsky. Sabe-se que quanto mais precoce o diagnóstico da doença, melhor a prevenção de complicações. A partir do ECOG e Karnofsky, pôde-se perceber que muitos pacientes no momento do diagnóstico já apresentavam diversas limitações na prática de atividades básicas diárias, o que comprometia o prognóstico dessa enfermidade. A partir do ISS observou-se que os pacientes no momento do diagnóstico já se apresentavam em estágio II e III, o que corresponde à doença mais avançada, fato condizente com a literatura. Viu-se que das variáveis estudadas acerca do perfil epidemiológico dos pacientes, o sexo foi a única que não corroborou a bibliografia analisada. No serviço supracitado, houve uma maior prevalência do sexo feminino em comparação ao sexo masculino. **Conclusão:** Houve maior prevalência no sexo feminino, com idade superior a 60 anos, com MM do tipo IgG, nos estádios 2 e 3 do ISS. Em relação aos critérios qualitativos relativos à qualidade de vida, no momento do diagnóstico, a maioria apresentava limitações nas atividades diárias.

520 PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR TESTICULAR: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Olcese APD, Vargas APML, Bigonha J, Nogueira DS, Shetl VM, Vicari P, Paiva VF, Medeiros JB, Figueiredo VLP

Hospital do Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Mieloma múltiplo (MM) é uma proliferação clonal de células plasmáticas na medula óssea. O plasmocitoma extramedular secundário ao MM ocorre principalmente na pleura, nódulos linfáticos, fígado, pele, pulmão, sistema nervoso central, trato geniturinário e pâncreas. A incidência varia entre os vários estudos, possivelmente por causa das técnicas de imagem utilizadas no seguimento dos pacientes. A presença desta manifestação está associada com doença agressiva e de prognóstico ruim. **Objetivo:** Descrever um caso raro de MM associado a plasmocitoma testicular. **Relato de caso:** Paciente masculino, 61 anos, com diagnóstico de Mieloma Múltiplo IgA, ISS III, diagnosticado em 2017. Foi submetido a seis ciclos de quimioterapia, protocolo Cybord, seguido de transplante autólogo de células-tronco, obtendo resposta completa. Cinco meses após o transplante, observou nódulos dolorosos em testículos, além de múltiplas lesões nodulares cutâneas violáceas, sugestivas de infiltração neoplásica e aumento de > 50% da paraproteína sérica. O ultrassom (US) de bolsa testicular mostrou testículos de contornos regulares e ecotextura heterogênea, à custa de múltiplos nódulos hipocogênicos e delimitados esparsos em ambos os testículos, vascularizados, medindo até 1,5 cm à esquerda e 3,5 cm à direita. O exame anatomopatológico da biópsia do nódulo testicular mostrou infiltração por células plasmáticas, e a imunistoquímica foi positiva para o CD138+, com restrição de cadeia leve lambda nas células de interesse. Não foi realizada biópsia dos nódulos cutâneos. Recebeu quimioterapia, protocolo V-DCEP. No segundo ciclo de quimioterapia, foi diagnosticado plasmocitoma de coluna lombar (L3-L5) com sinais de compressão medular, sendo tratado com radioterapia local. Evoluiu rapidamente com outros sinais de progressão da doença, anemia e insuficiência renal e faleceu 3 meses após o diagnóstico da recaída. **Discussão:** Trata-se de caso de MM IgA agressivo, que apresentou progressão de doença precoce após transplante autólogo, cuja principal característica na recaída foi a presença de doença extramedular nos testículos. Os plasmocitomas solitários testiculares são extremamente raros, representando apenas 1,3% de todos os plasmocitomas extramedulares e de 0,03-0,1% de todos os tumores testiculares. Nos casos secundários, podem constituir na primeira manifestação de mieloma múltiplo ou mais comumente serem diagnosticados na recaída. Na ultrassonografia, o plasmocitoma do testículo pode ser homogêneo ou heterogêneo e tipicamente hipocóico. Ao exame microscópico, o tumor aparece como uma camada de células plasmáticas atípicas com diferentes graus de diferenciação. **Conclusão:** A presença de plasmocitomas extramedulares têm relação com características biológicas distintas do MM e constitui um fator de mau prognóstico. Com a introdução de técnicas de imagens sensíveis, como o PET-CT, no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes, eles provavelmente serão detectados em maior número de pacientes.

521 PLASMOCITOMA DE GLÂNDULA LACRIMAL: RELATO DE CASO

Gomes BN^a, Botelho LFB^a, Filho SLAL^a, Abrantes MBSO^a, Silva AHC^a, Quirino MIM^b, Teixeira MMP^a, Araujo MGMC^a, Costa IGC^a, Medeiros FMT^a

^a Universidade Federal da Paraíba (UFPb), João Pessoa, PB, Brasil

^b Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

Objetivos: Relatar um caso clínico de plasmocitoma extramedular de glândula lacrimal. **Material e métodos:** Estudo transversal, tipo relato de caso com dados retirados do prontuário e documentação fotográfica das lesões, após assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo paciente. **Resultados:** Paciente sexo feminino, 30 anos, com tumoração isolada em glândula lacrimal esquerda medindo 2,4 x 1,9 x 1,0 cm em ressonância nuclear magnética. Negava quaisquer outros sintomas. Realizou ressecção da lesão, cuja biópsia revelou proliferação plasmocitoide difusa, com estudo imuno-histoquímico positivo para CD138, CD38, Cadeia leve Kappa, Ki-67 de 40%; negativo para CD20, CD3, CD56, cadeia leve lambda, CD5 e PAX5. Devido à localização, concluiu-se que poderia ser um plasmocitoma extramedular ou linfoma do tipo MALT. A paciente fez biópsia de medula óssea, eletroforese de proteínas e imunofixação sérica e urinária, cariótipo e imunofenotipagem de medula óssea, todos normais. Um PET-CT foi realizado e demonstrou captação em glândula lacrimal esquerda com SUV 9,1 e de forma inespecífica em esterno com SUV 3,1. Uma ressonância magnética de corpo inteiro foi realizada demonstrando apenas lesão inespecífica em corpo de esterno, localizada, circunscrita, de difícil abordagem para punção. O diagnóstico dado foi de plasmocitoma extramedular e a paciente recebeu radioterapia local, havendo regressão da lesão. Não houve exclusão definitiva de linfoma MALT pela impossibilidade realização de exames de expressão gênica. A paciente aguarda para realizar novo PET-CT após a radioterapia. **Discussão:** Plasmocitomas extramedulares correspondem a 3% das neoplasias plasmocitárias, sendo, portanto, um evento incomum. Em 80% dos casos, ocorrem no trato respiratório superior, mas podem acometer diversos órgãos. A mediana de idade é de 55 anos e muitas vezes, a depender do local, é difícil o diagnóstico diferencial com linfomas. No caso em questão, a paciente, embora jovem, apresentou lesão em glândula lacrimal com expressão de CD138 e negatividade para dois marcadores de células B como CD20 e PAX5. Além disso, é comum nos plasmocitomas extramedulares não haver expressão de CD56. A propedêutica não demonstrou doença em medula óssea ou sinais de mieloma múltiplo, mas teve um PET-CT com captação acima do esperado para linfoma MALT. A lesão de esterno, além de inespecífica e com SUV baixo, não era acessível para avaliação. Estudos de expressão gênica ou FISH em produto de biópsia não puderam ser realizados. Embora este caso tenha sido debatido por mais de um especialista, sem um consenso do diagnóstico final, a opção de radioterapia local foi consensual, visto não haver doença sistêmica. Analisando apenas os dados de patologia, imuno-histoquímica e PET-CT, o diagnóstico de plasmocitoma seria o mais provável, apesar de a idade e a localização ainda deixarem alguma margem de dúvida. Entretanto, optou-se por tratar como plasmocitoma, uma vez que diante de doenças muito raras é importante manter-se aberto para a possibilidade diagnóstica, de forma a valorizar os critérios clínicos observáveis. O seguimento da paciente será a principal estratégia para definição do diagnóstico da patologia em questão. **Conclusão:** Plasmocitomas extramedulares são incomuns, muitas vezes confundindo-se com outras doenças hematológicas. Se isolados e viável, a radioterapia deve ser oferecida e, em caso de dúvida diagnóstica, o seguimento clínico é indispensável.

522 PLASMOCITOMA SOLITÁRIO COM PROGRESSÃO PARA MIELOMA MÚLTIPLO EM PACIENTE JOVEM: RELATO DE CASO

Tavares DA^a, Maia IOA^a, Oliveira PH^a, Morais AA^b, Farias LMA^c, Porto DM^d

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

^b Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP), Recife, PE, Brasil

^c Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Núcleo de Oncologia do Agreste (NOA), Caruaru, PE, Brasil

Introdução: O Plasmocitoma Solitário é um tipo raro de discrasia de células plasmocitárias mais frequente em osso. Apresenta idade média

ao diagnóstico de 55 a 65 anos, tem preferência pelo sexo masculino e raça negra. O prognóstico varia de acordo com o estadiamento inicial, a depender da detecção de plasmócitos clonais na medula óssea ao diagnóstico. A mediana de sobrevida global é de 10 anos, com progressão para mieloma múltiplo em 50 a 60% dos pacientes. **Caso clínico:** Paciente do sexo masculino, 37 anos, branco, ativo e previamente hígido, sem doenças crônicas, queixa-se de lombalgia súbita de forte intensidade e incapacitante que iniciou durante exercício físico, sem alívio com repouso ou decúbito. Nega febre, quedas, choques de alta energia ou uso de medicações. Bom estado geral, sem alterações no exame cardiovascular, respiratório e abdominal, exame neurológico sem alterações sensoriomotoras, força preservada nos quatro membros, com dor à percussão de vértebra lombar única (L1), com musculatura paravertebral reativa e teste de Laseg positivo. Radiografia da coluna vertebral evidenciou fratura em L1. O paciente foi submetido a correção cirúrgica da fratura e um fragmento ósseo foi submetido a análise anatomopatológica, que revelou lesão compatível com plasmocitoma. Os exames pré-operatórios incluíram eletroforese de proteínas séricas e urinárias, mielograma, todos normais, e PET-CT evidenciando alta atividade metabólica na lesão já conhecida em L1. O paciente foi encaminhado para 30 sessões de radioterapia adjuvante com dose de 50 Gy. Após 8 meses evoluiu com piora das dores na coluna. Nova tomografia de coluna detectou diversas lesões líticas em todos os segmentos da coluna vertebral. Nova investigação laboratorial trouxe os seguintes resultados: eletroforese de proteínas séricas com hipoalbuminemia, picos aumentados nas frações α_1 e γ , com características monoclonais, mielograma com 90% de plasmócitos e FISH com monossomia dos cromossomos 6, 12 e 17 e deleção de FGFR3, RB1, LAMP1 e MAF. Ao serem constatadas deleções de alto risco e rápida progressão, o paciente foi submetido a quimioterapia com o esquema CyborD e, após 4 ciclos, apresentou neutropenia febril e infecção de foco pulmonar, além de injúria renal aguda. O paciente se recuperou desse episódio e veio a óbito após 1 ano e 2 meses dos primeiros sintomas, devido a outro episódio de neutropenia febril na vigência da indução com esquema VCD para a terapia definitiva com transplante de medula óssea. **Discussão:** O caso descrito foge à epidemiologia esperada para plasmocitoma solitário, bem como apresenta uma evolução mais rápida e agressiva que a esperada para um paciente jovem com mielograma normal ao diagnóstico, que, segundo a literatura, teria uma sobrevida livre de recidiva em 8 anos de 40%. As taxas de recidiva e progressão para mieloma são maiores em pacientes idosos, enquanto pacientes < 60 anos têm uma sobrevida melhor. Apesar de o paciente ter recebido manejo adequado, com acesso a exames e tratamento de escolha, seu desfecho foi negativo.

523 PLASMOCITOMA SOLITÁRIO DE BEXIGA: RELATO DE CASO DE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL RARO EM LESÃO VESICAL

Caliano MH, Gonçalves MC, Faria LGA, Almeida LR, Nóbrega F, Aquino GSA, Mauad VAQ, Borducchi DMM

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

Introdução: Os tumores plasmocitários são caracterizados pela proliferação monoclonal das células plasmáticas secretoras de imunoglobulina monoclonal, podendo se apresentar como lesão única (plasmocitoma solitário) ou múltipla (mieloma múltiplo - MM). O plasmocitoma extramedular solitário (PES) é uma desordem caracterizada pelo acúmulo de células plasmáticas neoplásicas em tecidos moles sem envolvimento sistêmico, representando apenas 3% de todas as neoplasias de células plasmáticas. O acometimento de trato geniturinário é ainda mais raro e pouco descrito na literatura. **Objetivo:** Relatamos um caso de PES vesical, com fim educacional frente a uma condição rara. **Metodologia e métodos:** Relato de 1 caso clínico no Hospital Estadual Mário Covas e revisão não sistemática da literatura. **Resultados:** Relato de caso, paciente Y.R.C, feminina, 71 anos, encaminhada ao serviço de hematologia em abril/2019 após resultado de biópsia de lesão vesical em janeiro/2019. Apresentava quadro de dor em andar inferior do abdome há 1 ano e há 3 meses com hematúria, sem perda de peso. Realizou-se exérese da lesão e o estudo anatomopatológico revelou múltiplos fragmentos com características morfológicas sugestivas de infiltração por plasmocitoma. Exames complementares não demonstraram lesões típicas de MM em órgão alvo. Pelo estudo da imunofenotipagem de medula óssea diagnosticou-se PES com mínimo envolvi-

mento medular. A paciente segue em acompanhamento ambulatorial pela possibilidade de evolução para mieloma múltiplo, ainda sem proposta de conduta específica. **Discussão:** O PES acomete mais o sexo masculino e a faixa etária dos 50 a 60 anos. Assim, destaca-se que a idade e o sexo da paciente distanciam-se da média dos pacientes com PES. Ressalta-se que, em se tratando de uma doença rara, os dados de prevalência e incidência são escassos, devendo ser considerados os diagnósticos diferenciais, mais ainda quando a variante de mieloma múltiplo acomete, em geral, pacientes mais idosos. Para o diagnóstico de PES, é realizado o exame histológico, que apresenta infiltrados de células plasmáticas produtoras de imunoglobulinas monoclonais em sítios extramedulares. A biópsia e análise imuno-histoquímica da lesão confirma o diagnóstico, positividade para CD138 e negatividade para CD20. É fundamental a análise de critérios sistêmicos para MM, confirmando a ausência de proteínas monoclonais em análise sérica e urinária, bem como ausência de anemia, lesão renal e lesões ósseas líticas. A presença de plasmocitose clonal na imunofenotipagem de medula óssea, em níveis inferiores aos necessários para diagnóstico de mieloma múltiplo, definem o diagnóstico de PES com mínima invasão medular, entidade que apresenta chance de progressão para mieloma múltiplo em 3 anos de até 20%. Lesões em locais anômalos, como as desse caso, também são sugeridas como de pior prognóstico. **Conclusão:** Embora raro, casos como esse nos lembram da importância de diagnóstico diferencial. Ademais, as considerações levantadas quanto à invasão medular mínima ressaltam a importância da análise de medula óssea, mesmo em casos de lesões isoladas, para averiguar o risco de progressão e planejar o acompanhamento adequado.

524 PLASMOCITOMAS EXTRAMEDULARES INTESTINAIS COM APRESENTAÇÃO CLÍNICA DE HEMORRAGIA DIGESTIVA MACIÇA

Olcese APD, Vargas APML, Bigonha J, Nogueira DS, Sthel VM, Vicari P, Paiva VF, Medeiros JB, Figueiredo VLP

Hospital do Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O plasmocitoma extramedular (EMP) é um tipo de neoplasia de células plasmocitárias que pode se manifestar como tumor primário ou secundário a outra neoplasia de células plasmáticas, como mieloma múltiplo (MM). EMP representa 3 a 5% de todas as malignidades plasmocitárias. O envolvimento do trato gastrointestinal ocorre em menos de 5% de todos os casos de EMP, sendo o sítio mais comum o intestino delgado, seguido por estômago, cólon, esôfago. **Objetivo:** Relato de caso de paciente com MM que evoluiu com recidiva de doença sob a forma de apresentação de EMPs intestinais e hemorragia digestiva profusa. **Relato de caso:** Paciente feminina, 85 anos, antecedente de doença diverticular e arritmia em uso de pradaxa. Diagnóstico de mieloma múltiplo IgG lambda ISS II em fevereiro de 2016, realizou 9 ciclos de quimioterapia protocolo CYBORD, obtendo resposta parcial muito boa após o tratamento. Em dezembro de 2017, apresentou recidiva da doença sob a forma de plasmocitoma localizado de C1 a T2, sem alteração dos exames laboratoriais, sendo optado por radioterapia localizada (10 sessões). Em janeiro de 2019, deu entrada no PS do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE) com quadro de dor abdominal, anemia sintomática, melena e enterorragia em grande quantidade, com instabilidade hemodinâmica, necessitando intenso suporte hemoterápico. Foi suspensa anticoagulação; realizou EDA que evidenciou lesões polipóides gástricas e TC abdome: massa amorfa em meio ao tecido mesentérico entre o flanco e a fossa ilíaca esquerda, contornos lobulados, realce heterogêneo pelo contraste, medindo 8,3 x 5,0 x 4,4 cm, e massa aderida à parede abdominal lateral esquerda, com sinais de invasão do plano muscular, medindo 6,3 x 5,7 x 4,1 cm. Procedeu-se a laparotomia exploradora e realizou-se enterectomia (ressecção de 20 cm de íleo distal) com anastomose primária. No pós-operatório, a paciente evoluiu bem, sem complicações e sem sangramentos, recebeu alta hospitalar após 7 dias. Após resultado do anatomopatológico e imunoistoquímica do produto de enterectomia, confirmou-se tratar de plasmocitoma. A paciente recebeu quimioterapia (protocolo VMP), evoluiu com progressão de doença após 2 ciclos, com aumento dos plasmocitomas abdominais, surgimento de plasmocitoma em coxa esquerda, piora da anemia e da função renal por compressão extrínseca do ureter esquerdo. Adicionalmente, nesse período, apresentou pneumonia bilateral, perda de status performance, sendo optado por cuidados paliativos. **Discussão:** Plasmocitomas gastrointes-

tinais são uma condição rara, que geralmente se apresenta com dor abdominal, sangramentos e perda ponderal. Os fatores de risco para hemorragia incluem: trombocitopenia, amiloidose ou uso concomitante de anticoagulante. Portanto, devido quadro clínico com manifestação hemorrágica, deve-se ter intervenção rápida e eliminação dos fatores de risco quando possível. As opções terapêuticas, nesses casos, podem variar desde cirurgia a radioterapia isolada à quimioterapia sistêmica. **Conclusão:** Os principais diagnósticos diferenciais nesse contexto dificultam o início do tratamento precoce, tendo em vista que suas complicações podem afetar potencialmente o desfecho clínico. O plasmocitoma intestinal deve ser sempre considerado em caso de MM. Por ser raro, o diagnóstico é um desafio, assim como fatores que predizem o tratamento e terapias adjuvantes.

525 REAÇÕES RELACIONADAS À INFUSÃO DE DARATUMUMABE EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

Moneró C, Fernandes DT, Barbosa MA, Almeida TS, Cunha R

Centro de Excelência Oncológica (CEON), Grupo Oncoclínicas, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: O mieloma múltiplo é uma neoplasia progressiva e incurável de células B, caracterizada pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea, os quais produzem e secretam imunoglobulina (Ig) monoclonal ou fragmento dessa chamada proteína M. As consequências fisiopatológicas do avanço da doença incluem destruição óssea, falência renal, supressão da hematopoese e maior risco de infecções. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi avaliar as reações infusionais em pacientes com Mieloma Múltiplo em tratamento com daratumumabe. **Método:** Foi realizada análise retrospectiva em prontuários, no período de janeiro de 2019 a junho de 2019. Nesta análise, foram avaliados 17 pacientes de 56 a 85 anos, sendo 8 homens e 9 mulheres, de 1ª a 5ª linha de tratamento, elegíveis para tratamento com daratumumabe. Os protocolos avaliados foram: DVMP (daratumumabe, bortezomibe, melfalana e prednisona), DVD (daratumumabe, bortezomibe e dexametasona) e DRD (daratumumabe, lenalidomida e dexametasona). As reações infusionais observadas foram divididas de acordo com os protocolos de tratamento. **Resultados:** Foram encontradas 48 reações infusionais; o protocolo com maior número de reações foi o DVD com 42%, seguido do DVMP com 38%, e 21% do protocolo DRD. Em relação aos protocolos, as reações mais comuns no protocolo DRD foram hipertensão (40%), tosse (30%), dispnéia (10%), taquipnéia (10%) e desconforto na garganta (10%). Já no protocolo DVD, hipertensão (39%), dor abdominal (15,25%), tosse (15,25%), náusea (15,25%) e hiperemia (15,25%). E no protocolo DVMP, hipertensão (30%), dor abdominal (30%), náusea (20%) e dispnéia (20%). A maior parte das reações ocorreu durante a primeira dose de daratumumabe. **Conclusão:** O evento adverso mais comum foi a hipertensão, que ocorreu em 12 casos (25%) dos 48 analisados, e foi observada entre a 2ª e 4ª hora de infusão do daratumumabe. O fabricante recomenda pré e pós-medicação para o uso do daratumumabe a fim de reduzir a chance ou evitar reações infusionais, portanto, um monitoramento e acompanhamento desses pacientes é essencial para garantir a continuidade do tratamento de forma benéfica e eficiente.

526 RELATO DE CASO DE AMILOIDOSE SISTÊMICA COM ACOMETIMENTO MIOCÁRDICO COM MANIFESTAÇÃO ATÍPICA

Teixeira PS^a, Ferreira LHVS^b, Barros KC^b, Galdani LM^a, Junior JGR^a, Brunetto ML^a

^a Complexo Hospitalar Heliópolis, São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Amiloidose sistêmica é originada da deposição extracelular de fibrilas insolúveis em tecidos e órgãos. A amiloidose cardíaca é incomum e subdiagnosticada. O relato tem como objetivo descrever manifestações clínicas, destacar manifestação atípica de paciente com amiloidose sistêmica com acometimento cardíaco e mieloma múltiplo e enfatizar a necessidade de diagnóstico precoce. **Material e métodos:** Realizado relato de caso e revisão bibliográfica acerca de amiloidose sistêmica com cardiomiopatia com ênfase na apresentação clínica, além de citar abordagem diagnóstica e tratamento. Buscadas publica-

ções indexadas nas bases de dados Lilacs, Scielo e Medline (via PubMed). Selecionados trabalhos publicados em inglês, espanhol e português no período de 1997 a 2019. **Resultado:** Paciente RPO, 47 anos, sexo masculino, natural de Pernambuco, sem comorbidades, há 9 meses apresentava aumento de volume em região cervical anterior e há 6 meses lesões cutâneas arroxeadas difusas pelo corpo e constipação. Ao exame físico notava-se hipertrofia de musculaturas, púrpuras e petéquias, macroglossia, edema de membros inferiores e hipotensão postural. Tomografia de tórax com pseudo-hipertrofia da musculatura torácica. Biópsia de tela subcutânea confirmou amiloidose sistêmica associada a mieloma múltiplo evidenciado em mielograma. Eletrocardiograma com bloqueio divisional anterossuperior e distúrbio de condução pelo ramo direito e ecocardiograma com aumento da espessura miocárdica, hiperecogenicidade e fração de ejeção preservada compatível com cardiopatia restrita por amiloidose. Iniciada quimioterapia esquema Cybord e, durante a evolução, apresentou infarto sem supradesnivelamento do segmento ST, submetido a tratamento clínico. Realizou transplante autólogo de medula óssea e, atualmente, encontra-se assintomático. **Discussão:** A amiloidose AL manifesta-se após os 40 anos de idade com acometimento multissistêmico, progressão rápida e reduzida sobrevida. Dos pacientes com amiloidose sistêmica primária, 12-20% apresentam macroglossia, achado clássico, porém raro, considerada a primeira causa de macroglossia em adultos. Em 40% dos casos de amiloidose primária o sinal frequente é a púrpura, mais comum periorbital. Também pode ocorrer associada a mieloma múltiplo, descrita apenas em 15% dos casos, como o caso relatado. O paciente apresentava púrpuras periorbitárias e macroglossia, que deve fazer com que os médicos suspeitem de amiloidose sistêmica e pseudohipertrofia muscular, que sugere prosseguir investigação de acometimento miocárdico. A amiloidose cardíaca é rara, mas está sendo cada vez mais vista, principalmente na população idosa. Pode acometer miocárdio, pericárdio e vasos sanguíneos, gerando disfunção diastólica, sistólica, arritmias e isquemia miocárdica, como no caso. Os critérios diagnósticos são espessamento da parede ventricular esquerda acima de 12 mm na ausência de história de hipertensão arterial sistêmica e ao menos uma das características a seguir: dilatação atrial com ventrículos de tamanho pequeno, derrame pericárdico e padrão restritivo da insuficiência cardíaca. **Conclusão:** Amiloidose sistêmica pode apresentar petéquias periorbitárias e pseudo-hipertrofia, manifestação atípica, porém associada a cardiopatia. Em vigência de pacientes com miocardiopatia com fração de ejeção preservada, deve-se sempre investigar amiloidose, tendo em vista que a suspeição clínica será fundamental para o diagnóstico precoce, prognóstico, tratamento e diminuição de mortalidade.

527 RELATO DE CASO DE UMA ASSOCIAÇÃO DE MIELOMA COM MELANOMA

Filho LCO^a, Maia ACC^a, Alencar IM^a, Ciriaco MFM^a, Pessoa GMF^a, Aguiar SG^a, Silva EMBE^b

^a Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil

^b Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia progressiva e incurável de células B, caracterizada pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea (MO), os quais produzem e secretam imunoglobulina (Ig) monoclonal ou fragmento dessa, chamada proteína M. As consequências fisiopatológicas do avanço da doença incluem: destruição óssea, falência renal, supressão da hematopoese e maior risco de infecções. O diagnóstico requer 10% plasmócitos clonais da medula óssea ou biópsia de plasmocitoma, mais evidência de um ou mais eventos definidores do mieloma: hipercalcemia, insuficiência renal, anemia ou lesões ósseas líticas relacionadas com o distúrbio plasmocitário ou > 1 lesão focal na ressonância magnética. A incidência de melanoma maligno vem aumentando em todo o mundo, resultando em um importante problema socioeconômico. Antes sendo um câncer raro há um século, o risco médio de vida para o melanoma chegou agora a 1 em 50 em muitas populações ocidentais. A partir da década de 1960, a incidência desse câncer aumentou em populações caucasianas e, assim, o melanoma tornou-se um dos cânceres mais frequentes em populações de pele clara. **Objetivo:** Relatar um caso atípico de uma manifestação de melanoma infiltrativo em um paciente previamente diagnosticado com mieloma, além de discutir os percalços dessa associação, procurando por estudos anteriores e registrando o prognósti-

co. **Materiais e métodos:** História do paciente foi coletada pelo prontuário de paciente admitido no Hospital Geral de Fortaleza (HGF), centro de referência em Hematologia em Fortaleza. **Descrição do caso:** O relato trata-se de um paciente de 63 anos, sexo masculino, diagnosticado com mieloma em 2017 e internado no HGF. Na internação, foi constatado, por ressonância magnética, mielopatia compressiva por plasmocitoma. Com o seguimento do caso, recebeu alta hospitalar com melhora clínica e com o retorno ambulatorial no serviço de Hematologia para a quimioterapia. Após dois anos, o paciente foi novamente internado com queixa de cansaço e relatava que há 5 meses houve aparecimento de pápulas e nódulos enegrecidos em região de face e que, em poucos dias, as lesões aumentaram de tamanho e progrediram em sentido descendente até membros inferiores. Além disso, ao longo da internação, relatou dispepsia e perda ponderal significante, quando foi solicitada uma endoscopia digestiva alta que evidenciou lesões ulceradas. Na imuno-histoquímica dessas lesões foi confirmado o perfil de melanoma infiltrativo. Paciente continuou o seguimento com a oncologia, havendo piora clínica e falecimento. **Discussão:** Mesmo sendo duas patologias comuns nessa faixa etária, a associação dessas duas patologias foi pouco relatada. Por ser um caso acompanhado por um serviço especializado em hematologia, torna-se importante o registro de associações atípicas de doenças. **Conclusão:** O estudo demonstra a importância de se relatar esse caso e a necessidade de mais estudos procurando bases fisiopatológicas e registrando epidemiologia, podendo ajudar em possíveis tratamentos diferenciados para essa associação.

528 RELATO DE CASO DE UMA PACIENTE JOVEM COM LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMOCITÁRIAS

Alencar IM^a, Pessôa GMF^a, Aguiar SG^a, Filho LCO^a, Maia ACC^a, Ciríaco MFM^a, Silva EMBE^b

^a Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil

^b Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: A leucemia de células plasmáticas é a mais rara variante do mieloma múltiplo (MM), sendo também a mais agressiva delas, representando cerca de 2-3% das discrasias plasmocitárias. Caracteriza-se pela presença de mais de 20% de plasmócitos na contagem diferencial de leucócitos ou plasmócitos circulantes $> 2 \times 10^3/L$ no sangue periférico, sendo classificada como primária, diagnosticada pela primeira vez na fase leucêmica ou secundária em pacientes já diagnosticados com MM. Tem maior incidência em afro-americanos do sexo masculino, mas, em contrapartida, acomete indivíduos mais jovens, com a média de idade dos pacientes ao diagnóstico de 55 anos. O quadro clínico apresenta-se com anemia, trombocitopenia e hipercalcemia no momento do diagnóstico, associados a insuficiência renal, sendo menos comuns lesões osteolíticas. **Objetivos:** Relatar o caso incomum de uma paciente jovem com diagnóstico de leucemia de células plasmáticas. **Materiais e métodos:** Os dados foram obtidos através do prontuário da paciente, que é acompanhada pelo serviço de hematologia do Hospital Geral de Fortaleza-CE. **Descrição do caso:** Sexo feminino, 38 anos, previamente hígida, apresentou há 1 ano quadro de astenia, adinamia e dor difusa por todo corpo de evolução progressiva e incapacitante. Evoluiu estável, mas referindo quadro algíco localizado em braço direito. A tomografia de úmero direito evidenciou lesão lítica que apresentava sinais de agressividade biológica. Um mielograma realizado durante o internamento apresentou uma amostra com 21% de plasmócitos. O hemograma mostrava anemia e trombocitopenia. A análise da função renal demonstrou creatinina elevada e hiperuricemia. A paciente apresentou um cálcio sérico de 9,2 mg/dL, desidrogenase láctica (LDH) de 272 UI/L e uma b2-microglobulina de 10,61 Ug/dL. A eletroforese de proteínas demonstrou uma albumina de 4,92 g/dL, proteína alfa1 de 0,23 g/dL, proteína alfa2 de 0,59 g/dL, proteína B de 0,66 g/dL, proteínas gama 9,2 g/dL e proteínas total de 15,6 g/dL. Foi iniciada a quimioterapia com o esquema Velcade + Ciclofosfamida + Decadron, seguido de transplante de medula óssea (TMO) e consolidação com o mesmo esquema. Paciente recebeu alta e foi encaminhada para acompanhamento ambulatorial, fazendo tratamento de manutenção com Velcade por 2 anos. **Discussão:** Pela definição, a paciente do caso apresentava LCP, apesar de fugir da faixa etária mais incidente na literatura. LCP primária apresenta um curso clínico mais agressivo, com trombocitopenia, anemia, hipercalcemia, insuficiência renal e

envolvimento extramedular (como plasmocitomas), além de altos níveis séricos de desidrogenase láctica (LDH) e B2 microglobulina. Os achados do paciente descrito no relato são consistentes com esses dados da literatura. É importante um tratamento com altas doses de quimioterapia seguida de TMO. A resposta ao tratamento nem sempre é eficaz, o que favorece um mau prognóstico. A sobrevida média após a quimioterapia é de cerca de 6-7 anos, mas menos de 10% sobrevivem por mais de cinco anos. Existem poucos dados quanto ao prognóstico em pacientes jovens. **Conclusão:** A leucemia de células plasmáticas deve fazer parte do diagnóstico diferencial de pacientes com achados clínicos sugestivos, mesmo que fora da faixa etária de maior acometimento, pois o diagnóstico correto nesses pacientes promove redução da morbimortalidade.

529 RELATO DE CASO: APRESENTAÇÃO INICIAL ATÍPICA DE MIELOMA MÚLTIPLO COM PANCITOPENIA E COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA

Traiano IAM^a, Barros ALDMF^b, Rôlo CMF^{b,c}, Botelho LFB^b

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

^b Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ), João Pessoa, PB, Brasil

^c Hospital São Vicente de Paula, João Pessoa, PB, Brasil

Objetivos: Realizar o relato de caso de uma paciente com mieloma múltiplo (MM) com apresentação inicial de pancitopenia e CIVD. **Material e métodos:** Consiste em um estudo descritivo, do tipo relato de caso, realizado a partir da análise do prontuário da paciente no Hospital São Vicente de Paula, no município de João Pessoa, Paraíba. As demais informações foram obtidas a partir da literatura, fornecendo embasamento teórico ao estudo. **Resultados:** Paciente, 55 anos, sexo feminino, natural de Imperatriz – MA, com história de anemia hemolítica refratária ao tratamento com corticoides e hemoterapia em cidade de origem. Em agosto de 2018, deu entrada no nosso serviço com anemia sintomática, hematúria, hematomas extensos em membros superiores e abdome. Exames laboratoriais evidenciavam: Hemoglobina 6,4 g/dL, Leucócitos: 2.200/mm³, Neutrófilos: 1.212/mm³, Plaquetas: 33.000/mm³, Albumina: 2,1, Atividade de protrombina: 37,7%, INR: 1,9, TTPA: 44 segundos, Fibrinogênio: 73 mg/dL, função renal, cálcio e DHL normais. Para investigação do quadro de pancitopenia com CIVD foi realizado mielograma, que evidenciou 92% de plasmócitos, sendo complementado diagnóstico de mieloma múltiplo com eletroforese de proteínas séricas (EFPS), apresentando pico monoclonal em beta de 12,35 g/dL e imunofixação sérica: IgG Lambda. Seguiu-se a investigação com dosagem de imunoglobulinas, que mostrou valores de IgA e IgM dentro da normalidade, e IgG com aumento significativo (10.274 mg/dL). Iniciou tratamento com suporte transfusional e protocolo CyBorD, apresentando melhora significativa após primeiro ciclo, com resolução de citopenias e da CIVD, com alta hospitalar em setembro de 2018. Realizou 4 ciclos de quimioterapia, sendo em seguida submetida a resplante de medula óssea autólogo em remissão parcial, seguido de consolidação com 2 ciclos de CyBorD. Atualmente encontra-se em manutenção com bortezomibe quinzenal, assintomática, última EFPS em junho/2019 com pico monoclonal de 0,38 g/dL. **Discussão:** O MM caracteriza-se por neoplasia de plasmócitos clonais, com aumento dessas células na medula óssea e produção elevada de imunoglobulina monoclonal. Sua sintomatologia geralmente está associada a lesões ósseas associadas a dor e fraturas, insuficiência renal, maior suscetibilidade a infecções, anemia e hiperviscosidade sanguínea. Trata-se de uma neoplasia maligna incurável, com fisiopatologia relacionada a quadro clínico específico. Representa 1% de todas as neoplasias, sendo a segunda hematológica de maior ocorrência. O caso relatado se torna relevante por não ser um quadro clínico inicial típico de mieloma múltiplo. A paciente se apresentou com pancitopenia e coagulação intravascular disseminada, caracterizando um início mais grave da doença, o que contribuiu para o prognóstico primário ruim. Porém, apresentou uma boa resposta ao tratamento, já atingindo 1 ano de sobrevida global, mantendo-se em resposta parcial, assintomática, com pico monoclonal abaixo de 0,5 g/dL. **Conclusão:** O estudo é relevante pela apresentação clínica atípica do mieloma múltiplo (MM) na paciente, tendo em vista que tal patologia normalmente manifesta-se com anemia, falência renal e doenças ósseas, demonstrando que, apesar de raro, mieloma múltiplo deve estar entre os diagnósticos diferenciais de pancitopenia e CIVD.

530 RELATO DE CASO: MIELOMA MÚLTIPLO – RECAÍDA TARDIA COMO PLASMOCITOMA ISOLADO SINALIZADO POR POSITIVAÇÃO DE PICO MONOCLONAL EM RELAÇÃO DE CADEIAS LEVES LIVRES

Mercante D, Ribeiro GS, Antunes L, Marquez VL, Orlando E, Almeida FP, Bettini L, Nucci F, Praxedes MK

Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

Objetivos: Relatar caso em que a monitorização regular da relação de cadeias leves livres auxiliou no diagnóstico precoce de um caso de mieloma múltiplo com recaída atípica. **Material e métodos:** Descrição de caso clínico com base de dados de prontuário do Hospital Universitário Antônio Pedro. **Resultados:** JABS, 55 anos, portador de mieloma múltiplo desde 2012, quando foi diagnosticado após episódio de fratura patológica de fêmur esquerdo. Na época, apresentava também anemia, insuficiência renal e medula óssea com infiltração maciça por plasmócitos (estadiamento ISS III). Foi tratado inicialmente com 1ª linha de quimioterapia (ciclofosfamida, talidomida e dexametasona), seguido de transplante autólogo de medula óssea em 2013, atingindo no D+100, resposta completa estrita. Após 5 anos, em dezembro de 2018 apresentou reaparecimento de alteração apenas na pesquisa de cadeias leves livres (CLL) com razão kappa/lambda = 0,0049, sem lesões de órgão alvo (hemoglobina 14 mg/dL, VHS 4, creatinina 1,1 mg/dL, eletroforese e imunofixações negativas e medula óssea sem infiltração), exceto pelo inventário ósseo de janeiro de 2019, que demonstrou em radiografia de tórax lesão causando velamento de 2/3 do hemitórax esquerdo, cuja biópsia confirmou ser um plasmocitoma. Foi submetido novamente a quimioterapia de 2ª linha (protocolo CED), e agora, já em remissão completa, está em preparo para 2º transplante autólogo. **Discussão:** É recomendada na literatura a utilização da pesquisa de CLL como ferramenta para monitorar a resposta dos pacientes com mieloma múltiplo. No entanto, é importante destacar que a positividade do componente monoclonal deve servir de sinal para a realização de uma busca completa em todos os órgãos alvo que possam ser atingidos pela doença de base, pois a recaída clínica neste pacientes algumas vezes pode ocorrer de maneira atípica. **Conclusão:** A utilização da pesquisa de CLL para monitorar a resposta dos pacientes com mieloma múltiplo deve ser feita rotineiramente, e a identificação do reaparecimento do pico monoclonal deve sinalizar ao médico atenção para recaída clínica não apenas como o modo clássico da doença.

531 RELATO DE CASO: MIELOMA MÚLTIPLO E O IMPACTO DO DIAGNÓSTICO TARDIO

Fonseca RF, Carvalho RRMS, Guilharde NMCDS, Rabelo YS, Barbosa MS, Nahas LC, Tavares RS, Kluthcouski FSM

Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

Introdução: O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica maligna causada pela proliferação clonal de plasmócitos. Afeta principalmente idosos, com pico entre 60-70 anos, sendo incomum em jovens. Pode ser manifestar com hipercalcemia, disfunção renal, anemia e lesões ósseas líticas. A investigação inicial pode ser feita com exames laboratoriais, sendo alguns de fácil acesso, e confirmado com exames de medula óssea. Esta doença apresenta um espectro clínico variado, desde forma indolente até formas mais agressivas. O tratamento varia de acordo com o diagnóstico e estadiamento da doença. **Objetivos:** Relato de caso de paciente jovem, portador de MM, com diagnóstico tardio, com importantes sequelas. **Relato de caso:** Paciente de 36 anos, sexo masculino, com início de sintomas em 2015, com fratura de T10. Procurou ortopedista no momento, com tratamento conservador, sem investigação adicional. Após 6 meses (2016), apresentou novas fraturas em L2, L3, L4, associado a perda ponderal (22 kg em 4 meses), e perda de estatura (14 cm). Em 2017 foi encaminhado para Clínico Geral para investigação, sendo então iniciados tratamentos para osteoporose e anemia. Paciente sem resposta ao tratamento imposto, e encaminhado para consulta com reumatologista e hematologista para investigação de doença mineral óssea e anemia em 2018. Foi à primeira consulta com reumatologista em fevereiro/2019 e, em investigação, apresentou IgA sérica de 1145, Eletroforese de proteínas com pico monoclonal em gama de 3,94 g/dL, Mielograma com 40% de plasmócitos anaplásicos, imunofixação

sérica com padrão monoclonal IgA Kappa. Com diagnóstico de mieloma múltiplo, o mesmo foi encaminhado ao serviço de hematologia para tratamento adequado. Atualmente em vigência de quimioterapia, cursando 5º CTD (Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona), com resposta parcial em última reavaliação. **Discussão:** Paciente jovem, com doença agressiva, com 4 anos de evolução até o diagnóstico. Realizou consulta com diferentes médicos, de atenção primária e especializada, com diagnóstico tardio, apresentando já sequelas físicas importantes. Tal fato pode estar relacionado à limitação técnica de profissionais atuantes no mercado, que não consideraram o mieloma múltiplo como um importante diagnóstico diferencial em um paciente com fraturas de repetição e anemia. É válido também mencionar a dificuldade de acesso a exames confirmatórios de medula óssea e ao especialista (hematologista) no sistema público de saúde. **Conclusão:** Em um tempo em que o MM já é uma doença conhecida, divulgada, com amplas possibilidades terapêuticas, paciente recebeu diagnóstico tardio, imputando ao mesmo importantes sequelas psicossociais e físicas. Importante refletir sobre a capacitação de médicos em atenção básica, para realizar o diagnóstico em tempo oportuno, melhorando prognóstico e qualidade de vida do paciente e, também, sobre o acesso mais fácil e rápido a profissionais de saúde especializados.

532 RELATO DE CASO: MIELOMA MÚLTIPLO IGM

Guilharde NMCDS, Fonseca RF, Carvalho RRMS, Rabelo YS, Barbosa MS, Nahas LC, Tavares RS, Kluthcouski FSM

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

Introdução: O Mieloma Múltiplo (MM) é uma doença neoplásica de células plasmáticas caracterizada por proliferação maligna de plasmócitos na medula óssea (MO), proteína monoclonal sérica ou urinária, e disfunção orgânica. É a segunda neoplasia hematológica mais frequente, com mediana da idade ao diagnóstico de 66-70 anos. Os diagnosticados antes dos 65 anos correspondem a 37%. O diagnóstico de MM foi definido pelo *International Myeloma Working Group* (IMWG) pela presença de pelo menos 10% de células plasmáticas clonais na medula óssea ou biópsia evidenciando plasmocitoma ósseo ou extramedular, associada a um ou mais eventos definidores de mieloma múltiplo: CRAB (Hipercalcemia, Disfunção Renal, Anemia e Lesão Óssea) ou um ou mais dos biomarcadores de malignidade. De acordo com dados da Mayo Clinic, a distribuição do isotopo de Imunoglobulina (Ig) conta com 52% IgG, 21% IgA, 16% cadeia leve, 2% IgD e, mais raramente, 0,5% IgM. MM IgM é, portanto, extremamente raro e ainda faz diagnóstico diferencial com outras entidades hematológicas raras, porém mais frequentes, como a Macroglobulinemia de Waldenström (MW). O tratamento varia com idade e estadiamento da doença. **Objetivo:** Relatar o diagnóstico de Mieloma Múltiplo de isotipo raro, IgM. **Relato de caso:** Sexo masculino, 56 anos, construtor, previamente hígido. Procurou atendimento médico por dores recorrentes na topografia de clavícula esquerda, com constatação de fratura em maio/2018. Houve evolução para tumoração de 17 x 13 cm no local, com biópsia em 22/08/18 evidenciando neoplasia de células plasmocitárias. Durante encaminhamento e investigação, evidenciou-se ainda: fratura patológica de úmero direito, lesões líticas em crânio, hipercalcemia (Ca 16,7 mg/dL), anemia (Hb 8,8 g/dL) e hemorragia retiniana. O mielograma apresentava 36% de plasmócitos; dosagem de IgM 8273, IgA 25, IgG 320; eletroforese de proteínas com pico monoclonal em gama de 2,31; proteinúria de 24h de 1,76 g e imuno-histoquímica evidenciando cadeia Lambda. Paciente realizou radioterapia em decorrência de compressão vascular associada ao plasmocitoma, 7 CTD (Ciclofosfamida, Talidomida e Dexametasona) com Resposta Parcial Muito Boa e está aguardando TACTH. **Discussão:** O paciente do relato possui faixa etária inferior à encontrada na maioria dos casos e apresentou como primeiro sintoma fratura, mas com fator de risco (realizava atividade laboral de esforço, com impactos frequentes). Tais características dificultavam um diagnóstico preciso na apresentação inicial do quadro. Outro fator relevante é a raridade do isotipo de Ig, IgM, compreendendo menos de 0,5% dos casos de MM. O que faz importante e difícil diagnóstico diferencial ainda com MW, cujo prognóstico e tratamento são diferentes. Na ausência de acesso a estudos moleculares e citogenéticos, a diferenciação das duas patolo-

gias fez-se pela presença de lesões líticas e fratura não relacionada a plasmocitoma. O pior prognóstico relacionado ao tipo de Ig justifica a evolução rápida do quadro, com necessidade de tratamento de urgência. **Conclusão:** O MM consiste em uma patologia de alta morbimortalidade, com melhora importante do arsenal terapêutico na última década, cujos critérios clínicos ainda são pouco difundidos na classe médica. O diagnóstico precoce modifica o curso da doença e o conhecimento dos diagnósticos diferenciais é essencial para uma conduta assertiva e identificação de casos raros.

533 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CORPO INTEIRO COM ESTUDO DE DIFUSÃO NO MIELOMA MÚLTIPLO E GAMOPATIAS MONOCLONAIS, A EXPERIÊNCIA DE 5 ANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO (UFRJ) E CDPI-DASA

Costa FM^a, Santos VV^b, Canella C^a, Godinho M^a, Portugal RD^b, Goulart D^a, Neves P^a, Araujo V^a, Maiolino A^b, Filho RJPM^b

^a Laboratório Diagnósticos da América – DASA, Brasil

^b Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

A ressonância magnética do corpo inteiro com difusão (WB-MRI-DWI) é um exame rápido e reproduzível do esqueleto e da medula óssea (MO), que apresenta grande valor diagnóstico, prognóstico e no seguimento terapêutico com sensibilidade para avaliação de infiltração difusa da MO (fator prognóstico negativo), e também na caracterização de pequenas alterações focais, possibilitando a diferenciação entre lesões inativas tratadas e em atividade. As principais indicações, segundo o *International Myeloma Working Group (IMWG)*, são os pacientes com plasmocitoma solitário ósseo (PS), no mieloma múltiplo smoldering (MMS) ou com mieloma múltiplo (MM). Por definição, quando houver mais de 1 lesão inequívoca detectada maior que 5 milímetros devem ser considerados portadores de MM, sendo indicado início de tratamento específico. **Objetivos:** Analisar as indicações de WB-MRI-DWI em uma coorte de pacientes com gamopatias monoclonais e MM, no período de 2015-2019. **Materiais e métodos:** Foram revisados os exames e prontuários de todos os casos de gamopatias monoclonais submetidos a WB-MRI-DWI. Para classificação dos casos foram aplicados os critérios IMWG para: Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), MMS, PS e MM. **Resultados:** De um total de n = 90 exames (2015, n = 15; 2016, n = 21; 2017, n = 19; 2018, n = 21; 2019, n = 14), dos quais foram feitos nos seguintes subgrupos: GMSI, n = 12 (13%); MMS, n = 8 (9%), PS, n = 9 (10%) e MM, n = 61 (68%). Em todos os casos de GMSI (n = 12), como esperado, não foram encontradas lesões ósseas, entretanto no caso-2 a presença de proteína monoclonal (ptn-M) e suspeita de síndrome de Poems, a WB-MRI-DWI sugeriu alterações na MO que levaram a biópsia e guiou o diagnóstico de mielofibrose. Como informação suplementar: 4 casos tinham osteoporose por outro método e um paciente diagnosticou crioglobulinemia posteriormente. Na pequena casuística do MMS, n = 8, a WB-MRI-DWI não revelou lesões > 5 mm. De forma interessante, o caso-8 apresentou difusão restrita na junção jejuno-ileal e pulmão que guiou ao diagnóstico de um linfoma MALT. Nesse subgrupo, posteriormente foram diagnosticados 2 casos de amiloidose-AL e 1 caso de crioglobulinemia. Em sequência, a avaliação dos casos de PS, n = 9 que realizaram WB-MRI-DWI, em 7 (78%) o exame detectou lesões acometendo outros sítios ósseos, redefinindo o diagnóstico para MM e modificando a abordagem terapêutica. De interesse especial, o caso -1, além do PS, a WB-MRI-DWI detectou um tumor sólido (hipernefroma) que foi tratado cirurgicamente concomitante à radioterapia. No MM, n = 61 com distintas indicações entre elas: I- refinamento das imagens pelo RX convencional; II- avaliação de recidiva óssea; III- pesquisa de doença extra-medular; IV- reavaliação de resposta, entre outras que serão apresentadas posteriormente. **Discussão:** A experiência com WB-MRI-DWI no ambulatório de MM da UFRJ mostrou a relevância desta técnica na avaliação dos estágios intermediários do MM. Em suas principais indicações, nos casos de MMS foi capaz de manter os casos estudados na mesma categoria, enquanto na maioria dos casos com PS houve uma reclassificação para MM, indicando terapia anti-MM somada ou não à radioterapia. Digno de nota e inesperados foram diagnósticos de segundas neoplasias. **Conclusão:** WB-MRI-DWI é uma técnica emergente no MM e estágios intermediários e foi uma ferramenta de grande utilidade, guiando o manejo dos pacientes da UFRJ.

534 SEGURANÇA E EFICÁCIA DE DARATUMUMAB COM BORTEZOMIBE EM IDOSA FRÁGIL DE 92 ANOS: RELATO DE CASO

Fernandes AAS^a, Botelho LFB^a, Fernandes AS^a, Araujo MGMC^a, Quirino MIM^b, Gomes BN^a, Filho SLAL^a, Franca KAN^a, Brito AS^a, Medeiros MCA^b

^a Universidade Federal da Paraíba (UFPb), João Pessoa, PB, Brasil

^b Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

Objetivos: A parcela populacional acima de 80 anos tem aumentado no Brasil, na qual o diagnóstico de Mieloma Múltiplo não é raro e cuja escolha terapêutica deve considerar a singularidade do paciente. Este trabalho objetiva relatar um caso clínico de paciente idosa com sucesso no tratamento de mieloma múltiplo pela associação de daratumumab e bortezomibe, com pouca toxicidade. **Material e métodos:** Estudo transversal, tipo relato de caso, com dados retirados do prontuário após assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pela paciente e filho. **Resultados:** Paciente feminina, 92 anos, do lar, com diagnóstico de Mieloma Múltiplo em novembro de 2018. Queixa inicial de astenia devido à anemia, com Hb = 8,2 g/dL na primeira consulta, sem outras comorbidades, e fazia uso apenas de mirtazapina 15 mg, à noite, para dormir. Negava perda de peso, referia dores ósseas de leve intensidade. Aos exames complementares: eletroforese de proteínas séricas com Alb = 4,06 g/dL e pico monoclonal em fração gama de 2,92 g/dL, sendo do tipo IGG LAMBDA na imunofixação; B2 microglobulina sérica = 4,3 mg/dL; ureia = 44 mg/dL; creatinina = 0,90 mg/dL; clearance de creatinina = 41 mL/min; cálcio = 8,7 mg/dL; mielograma com 14% de plasmócitos e radiografia de esqueleto sem lesões líticas. Devido à idade, a paciente recusou-se a fazer ressonância nuclear magnética de coluna e não foi coletada citogenética. Portanto, fechou-se diagnóstico de Mieloma Múltiplo EC III A ISS2, indicando-se esquema de indução com daratumumab, bortezomibe, dexametasona (D-VMP) e melfalano, o qual não foi utilizado pela paciente por medo de náuseas. Recebeu, então, 6 ciclos de daratumumab 16 mg/kg, EV, de peso semanal nos primeiros 3 ciclos e quinzenal nos demais, associado a bortezomibe 1,3 m/m² semanal nos primeiros 3 ciclos, e depois quinzenal, além de dexametasona 10 mg nos dias do daratumumab e denosumab 120 mg, SC, a cada 28 dias. Paciente não teve toxicidades maiores e após 5 ciclos, na reavaliação, já apresentava Hb = 10,7 g/dL e pico monoclonal de 0,32 g/dL, sem sintomas e sem alteração em outros exames, relatando melhora expressiva da astenia. Segue atualmente no tratamento. **Discussão:** Mieloma Múltiplo é responsável por 1% dos tumores com maior incidência em idosos. Embora considerado incurável, com as novas drogas é possível atingir boa sobrevida com qualidade de vida. Pacientes com idade acima de 90 anos, muitas vezes considerados frágeis, devem ser avaliados para tratamento, o qual deve ser individualizado, visando adesão e pouca toxicidade, e ter como objetivo melhorar a qualidade de vida. Entre os protocolos publicados, o D-VMP, aprovado no Brasil, tem bons resultados, contudo, não é isento de complicações, devendo-se ponderar como utilizá-lo em cada caso. No relato, a paciente recusou-se a usar o melfalano, pelo medo de náuseas, vômitos e por não gostar de ingerir comprimidos, cuja vontade foi respeitada e o protocolo adaptado para que houvesse adesão, resultando em sucesso terapêutico após a primeira reavaliação. **Conclusão:** Progressivamente, o hematologista enfrentará o dilema de como tratar idosos com mais de 90 anos com Mieloma Múltiplo, devendo saber individualizar o tratamento, respeitar a autonomia, adaptando protocolos já estabelecidos para um paciente específico. O D-VMP se mostrou seguro e eficaz neste relato, podendo ser considerado nos pacientes que recusam droga oral.

535 SPONTANEOUS SPLEEN RUPTURE: AN UNUSUAL PRESENTATION OF EXTRAMEDULLARY MULTIPLE MYELOMA

Abreu MEB, Farias JSH, Lima RB, Campos G

Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR, Brazil

Our objectives are to describe a spontaneous spleen rupture as initial presentation of multiple myeloma because of its rarity and also to review the literature regarding atypical presentations of multiple myeloma and to reassess the classification of plasma cell leukemia. **Case report:** A 50-year-old female presented with acute onset of

intense abdominal pain, she was promptly evaluated and diagnosed with acute abdomen due to spontaneous rupture of the spleen, requiring splenectomy. Concurrently, she presented anemia, 7% (1,099 mm³) of circulating plasma cells, thrombocytopenia, kidney dysfunction and elevated LDH. The bone marrow evaluation showed 11% of plasma cells on the myelogram characterized as clonal by flow cytometric immunophenotyping, the cytogenetics found a complex karyotype, and the trephine biopsy histology evidenced cellularity of 90% due to diffuse infiltration by plasma cells. The spleen histology showed plasma cell infiltration, and the immunostaining confirmed clonality. The serum protein electrophoresis contained a 3.5 g/dL monoclonal protein peak, consisting of IgG and Kappa chains according to immunoelectrophoresis. The imaging exams did not display bone or visceral involvement. Because of the aggressive behavior, we started treatment with DT-PACE protocol. The patient presented severe infectious complications, requiring treatment discontinuation until the infection was managed. We proceeded with the treatment with CTD protocol; after six cycles the patient achieved partial response and will be submitted to autologous stem cell transplantation as consolidation therapy. **Results and Discussion:** Multiple myeloma (MM) is the result of clonal plasma cell proliferation, which is restricted to the bone marrow in most cases, but in a small portion of patients it occurs in extramedullary sites. In these cases, disease correlates with a more aggressive presentation with lower rates of overall survival, even in the novel agent's era. Spleen infiltration followed by its pathological rupture as initial presentation of MM is extremely rare, with only three cases reported so far, two of them associated with fatal outcomes. This presentation is especially seen in plasma cell leukemias (PCL), and despite not meeting the criteria for it, the case reported showed aggressive behavior, hence it may account for a similar presentation. There are some concerns about the current definition of PCL being too stringent, so a recent Mayo Clinic's study compared outcomes between MM patients according to their percentage of circulating plasma cells. They found much poorer outcomes on the group with $\geq 5\%$ of circulating plasma cells and these outcomes were similar to those in cases traditionally defined as PCL, so they proposed that the definition of PCL could be extended to patients who meet the criteria for MM and have $\geq 5\%$ of circulating plasma cells on peripheral blood smear. **Conclusion:** Unlike the other reported cases of spontaneous splenic rupture in newly diagnosed myeloma, our patient did not have a fatal outcome, and after the resolution of the infectious complications we have been able to treat her with the usual protocol of the institution for MM. More trials are needed in cases of MM with extramedullary presentation for a better understanding of its true incidence, pathogenic mechanisms, prognostic information, and for the definition of the best therapeutic strategy.

536 SÍNDROME DE POEMS – EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA HC – FMUSP/ICESP

Martins JO, Real DMC, Xavier JTL, Santos AIDD, Azevedo RS, Ferraro DMN, Martinez GA, Rocha V

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Descrever aspectos clínicos, relatar tratamentos utilizados e seus desfechos em pacientes com diagnóstico de síndrome de POEMS acompanhados no serviço. **Material e métodos:** Análise retrospectiva a partir de dados coletados de pacientes atendidos no serviço de Hematologia do HC-FMUSP/ICESP no período entre 2006-2019. **Resultados:** Foram analisados dados de 18 pacientes com diagnóstico de síndrome de POEMS. A idade média ao diagnóstico foi de 51 anos, com predominância do sexo masculino (83%). Com relação às manifestações clínicas ao diagnóstico, todos os pacientes se apresentavam com polineuropatia periférica sensitivomotora e evidência de componente monoclonal com restrição para cadeia lambda; 61% com lesões osteoescleróticas; 50% com critérios de endocrinopatia, sendo o hipogonadismo a mais frequente. Organomegalia (hepatoesplenomegalia ou linfadenopatia) foi visto em 50% e alteração cutânea em 44%. Sobrecarga de volume extravascular (edema de membros inferiores, ascite e derrame pleural) foi encontrada em 33%; trombocitose ou poliglobulia em 16% e Castleman em 11%. Somente 1 paciente (5%) apresentava papiledema bilateral. Quanto às modalidades de tratamento, 72% foram submetidos a quimioterapia sistêmica baseada em alqui-

lante (ciclofosfamida ou melfalano) associado a dexametasona; 61% a radioterapia e 50% a transplante autólogo de medula óssea (ATMO). Somente 1 paciente foi exposto a lenalidomida (5%). Todos os pacientes submetidos a ATMO alcançaram resposta clínica significativa. Considerando todas as modalidades de tratamento, 94% atingiram pelo menos doença estável. Dois pacientes foram a óbito, um por progressão de doença com piora de derrame cavitário e o outro a causa do óbito não foi definida, devido à perda de seguimento. **Discussão:** Comparando os dados de nosso serviço com a literatura, a idade média ao diagnóstico encontrada foi semelhante (média de 51 anos), também com predomínio do sexo masculino (63%). As frequências das manifestações clínicas encontradas também se aproximaram das observadas na literatura, entre elas a endocrinopatia, variando entre 67-84% em outras séries, com o hipogonadismo como alteração endócrina mais comum; lesões osteoescleróticas entre 27-97%; alterações cutâneas entre 68-89%. Reforçando o caráter crônico e indolente desta doença, somente 2 pacientes evoluíram a óbito em 13 anos de seguimento. Com relação a fatores preditores de mau prognóstico, estão sintomas respiratórios, hipertensão pulmonar e presença de sobrecarga de volume extravascular. Dos 2 pacientes de nossa série que foram a óbito, 1 deles evoluiu com ascite refratária com morte relacionada a essa complicação. Com relação às limitações no tratamento, somente 1 paciente teve acesso à lenalidomida, e sobre o seguimento desses pacientes, a dosagem de VEGF não é disponível em nossa rotina. **Conclusão:** A síndrome de POEMS é uma rara síndrome paraneoplásica secundária a uma discrasia plasmocitária, com prevalência estimada de 0,3 por 100.000 habitantes em estudos populacionais no Japão. De acometimento sistêmico e curso indolente, sua patogênese ainda não é completamente entendida. Para se chegar ao diagnóstico correto, são necessários uma boa história e um exame clínico, seguido de avaliação radiológica, dosagem de VEGF e estudo medular. Comparando-se dados do nosso serviço aos encontrados na literatura, podemos observar achados semelhantes.

537 TRADUÇÃO DO PRIMEIRO INSTRUMENTO ESPECÍFICO, EM PORTUGUÊS BRASILEIRO, PARA AVALIAÇÃO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES EM TRATAMENTO DE MIELOMA MÚLTIPLO

Iwasse ADS^a, Souza LC^a, Silva LT^b, Silva PBME^a, Silva AL^a, Ferreira BXAM^c, Farias DLC^d, Ferreira PSLAI^e, Modesto ACF^d, Ferreira TXAM^d

^a Residência Multiprofissional em Saúde do Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

^b Pós Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

^c Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

^d Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

^e Instituto Pharmcare, Lisboa, Portugal

Objetivo: Realizar a tradução para o português brasileiro do instrumento *Indication for Common Toxicity Criteria Grading of Peripheral Neuropathy Questionnaire (ICPNQ)* para avaliação de neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NIPQ) em pacientes brasileiros em tratamento de Mieloma Múltiplo. A NIPQ é uma reação adversa frequente nesses pacientes, podendo exigir redução ou suspensão definitiva do quimioterápico, o que pode elevar a morbimortalidade relacionada ao câncer. Não existem agentes terapêuticos preventivos para a NIPQ, por isso, é de suma importância sua identificação e manejo da farmacoterapia do paciente, com diminuição da dose ou suspensão do quimioterápico neurotóxico, antes que sintomas incapacitantes acometam o paciente. A avaliação de rotina da NIPQ, através da avaliação clínica dos sintomas com utilização de ferramentas apropriadas, é imperativa para a oferta de cuidado com qualidade ao paciente. **Materiais e métodos:** Pesquisa qualitativa que realizou a tradução do instrumento ICPNQ para o português brasileiro. A ferramenta ICPNQ é um questionário publicado originalmente em inglês para avaliação de NIPQ em pacientes em tratamento para o MM. O questionário, que é respondido pelo próprio paciente, fornece a indicação do grau de neuropatia conforme Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) de maneira uniforme, orientando o prescritor para realização das modificações de dose durante o tratamento na prática clínica diária. Primeiramente, foi obtida autorização da autora do ins-

trumento para realização da tradução e adaptação transcultural para o português brasileiro. Em seguida, dois tradutores, fluentes na língua inglesa, realizaram a tradução do instrumento de forma independente. A versão síntese foi obtida através de uma reunião de consenso, na qual foi realizada uma comparação do instrumento original com as duas versões traduzidas, realizando alterações linguísticas para melhorar a compreensão e concordância dos termos utilizados na tradução. **Resultados:** Os principais pontos de divergências no processo de síntese do instrumento foram a concordância e a coerência entre os itens. Entre 52 itens que constituíam o instrumento original, foram realizadas 34 mudanças de adaptação em consenso com a equipe. Entre as modificações realizadas, pode-se citar como por exemplo o “número do paciente”, que foi substituído pelo “número do prontuário”; o “regime de tratamento”, que foi substituído pelo “protocolo de quimioterapia”; e o “teste de linha de base”, que foi modificado pela “avaliação basal”. **Discussão:** A tradução de instrumentos de avaliação não se trata, simplesmente, da tradução simples e literal do conteúdo textual, fazendo-se necessária a adaptação às particularidades locais da linguagem e ao contexto cultural em que o mesmo será aplicado. No Brasil, não há uma ferramenta validada para avaliação de NPIQ, assim, a adaptação transcultural do ICPNQ para o português poderá contribuir para a qualificação do cuidado ofertado a pacientes em tratamento de mieloma múltiplo. **Conclusão:** O instrumento ICPNQ foi traduzido para o português brasileiro e será submetido a um painel de especialistas para que sejam avaliadas as equivalências semântica, idiomática, cultural e conceitual.

538 TRANSCRIPTOMA DE CÉLULAS-TRONCO DE MEDULA ÓSSEA DE PORTADORES DE MIELOMA MÚLTIPLO REVELA POTENCIAIS VIAS SINALIZADORAS RELACIONADAS AO ÓBITO E SOBREVIDA

Oliveira ST^a, Martins LNGF^b, Binato R^c, Abdelhay ESFW^c, Vasselai MEF^a, Bessani MP^a, Trigo FC^b, Panis C^a

^a Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, PR, Brasil

^b Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil

^c Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: Caracterizar e validar o perfil transcriptômico de células-tronco de pacientes portadores de mieloma múltiplo (MM) e o seu desfecho de sobrevivência. **Material e métodos:** Foi analisado o produto de leucoaférese de 28 pacientes com MM elegíveis para transplante autólogo de medula óssea (MO), mobilizados com fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) submetidos a leucoaférese de grande volume e referenciados para Unidade de Transplante de Medula Óssea (TMO) do Hospital Universitário da Região Norte do Paraná/UEL. A amostra foi obtida após assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido, e as células-tronco hematopoiéticas obtidas na leucoaférese foram congeladas com dimetilssulfóxido e criopreservadas em freezer a -86°C. As amostras foram divididas em 2 grupos de comparação: pacientes vivos versus óbitos no momento das análises (até 6 meses após TMO). O RNA das amostras foi obtido utilizando-se o RNeasy Mini Kit (Qiagen, CA, EUA), processado e o transcriptoma analisado pelo sistema GeneChip Exon Humano 1,0 ST Array (Affymetrix, CA, EUA). Os dados foram analisados com o software Partek[®] (<http://www.partek.com>) e pelo programa Metacore através do portal Genego (Thomson Reuters), elencando apenas as vias que tinham super expressão maior ou igual a 2 vezes (*Up regulation* ou *down regulation*). A validação foi feita através da dosagem de citocinas pelo kit comercial eBiosciences com limite de detecção de 2 pg/mL. **Resultados:** Ao todo, 336 genes estavam diferencialmente expressos nos pacientes que foram a óbito. As principais vias associadas a estes genes incluem processos como inflamação e resposta imune, morte celular, estresse oxidativo e neuroimunomodulação. A validação dessas vias foi direcionada para a identificação de citocinas pró-inflamatórias e do fator de crescimento transformador beta 1 (TGF-β1) nas amostras das células-tronco dos pacientes, comparando os perfis de pacientes vivos versus óbitos, bem como estabelecer relações clinicopatológicas entre os parâmetros avaliados. O fator de necrose tumoral (TNF-α) mostrou-se reduzido nos pacientes que permaneceram vivos ($p < 0,05$). A contagem de CD34⁺/kg na MO esteve reduzida nos pacientes que foram a óbito ($p < 0,05$). As demais citocinas avaliadas (IFN-γ e TGF-β1) não apresentaram diferença entre os grupos. **Discussão:** O microambiente medular é um modulador primário

do comportamento da doença, permitindo crescimento, proliferação e migração celular, e é mediada por fatores inflamatórios como as citocinas e as vias de sinalização endócrina. O TNF-α é uma citocina que induz apoptose de células no MM, sendo de grande importância como parâmetro de carga tumoral para monitoração da resposta ao tratamento, pois tem relação com o número de células neoplásicas presentes e, por isso, os pacientes sobreviventes apresentaram níveis reduzidos dessa citocina. A menor quantidade de células CD34⁺/kg apresentada no estudo está associada a uma biologia mais agressiva e piora da sobrevida, confirmando estudos prévios. **Conclusão:** Os achados sugerem que as principais vias relacionadas ao óbito de pacientes portadores de MM estão ligadas aos processos mediados por citocinas, indicando necessidade de aprofundamento nas estratégias que modulam alvos imunológicos para entendimento da biologia destes tumores e do desfecho de sobrevida desses pacientes.

539 USO DO ELOTUZUMABE EM PACIENTES REFROTÁRIOS A DARTUMUMABE

Cunha R^{a,b}, Ribeiro MRABG^{a,b}, Meyer LGC^a, Monero C^a, Fonseca PA^b

^a Centro de Excelência Oncológica (CEON), Grupo Oncoclínicas, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Oncoclíca Centro de Tratamento Oncológico, Grupo Oncoclínicas, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Os anticorpos monoclonais representam a mais nova classe de drogas aprovadas para tratamento do mieloma múltiplo. No Brasil estão aprovados o Daratumumabe e o Elotuzumabe. Apesar de atuarem em alvos diferentes, eles compartilham efeitos imunomoduladores altamente dependentes de células do sistema imune como células NK, linfócitos T e macrófagos. O mecanismo de resistência a essas drogas não está completamente compreendido e há dúvidas sobre a presença de refratariedade cruzada. **Objetivo:** Avaliar a resposta terapêutica do uso do Elotuzumabe em pacientes com mieloma múltiplo refratários ao Daratumumabe. **Materiais e métodos:** Busca ativa de prontuários de pacientes que realizaram protocolos com Elotuzumabe e eram refratários ao daratumumabe nas unidades do Grupo Oncoclínicas do Rio de Janeiro: Centro de Tratamento Oncológico e Centro de Excelência Oncológica. **Resultados:** Dois pacientes realizaram ao menos um ciclo de tratamento com protocolo com Elotuzumabe após refratariedade ao Daratumumabe. Ambos os pacientes foram tratados com protocolo ERD (Elotuzumabe, Lenalidomida e Dexametasona). O primeiro foi um paciente masculino de 69 anos que apresentava diagnóstico de mieloma múltiplo IgA Kappa há 5 anos. Ele realizou o protocolo ERD como terceira linha de tratamento após refratariedade ao protocolo com Daratumumabe, Bortezomibe e Dexametasona. Após o primeiro ciclo de tratamento ele já apresentou resposta parcial que foi se intensificando até resposta completa rigorosa, que se mantém após 10 meses de início de tratamento. O segundo caso foi o de um paciente de 67 anos que apresentava diagnóstico de mieloma múltiplo IgA Kappa há 7 anos e realizou o protocolo ERD na sexta linha de tratamento. Ele havia realizado Daratumumabe associado a Talidomida e Dexametasona na quarta linha e não apresentou resposta ao último protocolo de resgate. Após o primeiro ciclo de tratamento já foi observada resposta parcial, e a maior resposta foi a redução de 58% do pico monoclonal e 52% dos níveis de IgA atingidos após 3 ciclos de tratamento. Após 6 meses de tratamento houve progressão de doença. Em uma tentativa de resgate foi administrado protocolo a base de Ixazomibe como sétima linha, porém não houve resposta e o paciente evoluiu para óbito. **Discussão:** O tratamento do mieloma múltiplo modificou-se de forma significativa com a introdução de novas drogas. O Daratumumabe vem sendo utilizado em linhas cada vez mais precoce de tratamento. Apesar dos ótimos resultados dos estudos clínicos o mieloma continua sendo incurável. Os mecanismos que levam à refratariedade a essas drogas não estão totalmente esclarecidos. Tanto o Elotuzumabe quanto o Daratumumabe apresentam propriedades imunomoduladoras, sendo ainda questionável uma possível refratariedade cruzada. Revisamos dois casos de pacientes refratários a Daratumumabe que receberam Elotuzumabe como tratamento de recaída. Ambos os pacientes tiveram resposta ao tratamento, sendo que o primeiro mantém resposta profunda e duradoura. O segundo paciente apresentava refratariedade a diversas drogas, sem obter resposta ao último tratamento. Apesar dos critérios de mau prognóstico, apresentou

resposta parcial com duração de 6 meses, tempo acima do esperado pelo estágio da doença. **Conclusão:** Os casos apresentados demonstraram que o protocolo com Elotuzumab, Lenalidomida e Dexametasona se mostrou efetivo e pode ser considerado como uma opção terapêutica em pacientes com mieloma múltiplo refratário ao Daratumumabe.

540 VALIDAÇÃO DE CONTEÚDO DA VERSÃO EM PORTUGUÊS BRASILEIRO DE UM INSTRUMENTO PARA IDENTIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES EM TRATAMENTO DE MIELOMA MÚLTIPLO

Souza LC^a, Iwasse ADS^a, Silva LT^b, Silva PBME^a, Silva AL^a, Farias DLC^c, Provin MP^d, Ferreira PSLAI^e, Modesto ACF^c, Ferreira TXAM^c

^a Residência Multiprofissional em Saúde, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

^b Pós Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

^c Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

^d Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

^e Instituto Pharmcare, Lisboa, Portugal

Objetivo: Realizar a validação de conteúdo da versão em português brasileiro do *Indication for Common Toxicity Criteria Grading of Peripheral Neuropathy Questionnaire* (ICPNQ) para identificação e avaliação de neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) em pacientes em tratamento de mieloma múltiplo. **Material e métodos:** Trata-se da etapa de validação de conteúdo de uma pesquisa de adaptação transcultural do ICPNQ para avaliação de NPIQ, composta por 6 etapas: tradução; síntese; retrotradução; validação de conteúdo; estudo piloto e validação, que foi realizada por meio de um painel de especialistas, conforme metodologia Delphi. A versão síntese do ICPNQ traduzido para o português foi submetida a análise por um comitê de especialistas, sendo avaliadas as equivalências semânticas, idiomática, cultural e conceitual. Os membros do comitê eram médicos, enfermeiros e farmacêuticos, identificados por meio de pesquisa na Plataforma Lattes e recomendações de profissionais que atuam na área de onco-hematologia, pela técnica da bola de neve. Foi elaborado um formulário on-line contendo 40 itens a serem avaliados com relação ao processo de tradução. Cada item foi avaliado por meio de uma escala Likert de 1 a 5 pontos, onde 1 equivale à discordância total e 5 à concordância total em relação ao questionado no item. Todas as variáveis foram estudadas de maneira descritiva, pelo cálculo de frequências absolutas e relativas. O grau de concordância entre os painelistas foi medido quantitativamente por meio do cálculo do índice de validade de conteúdo (IVC), obtido pela soma das concordâncias dos itens pelos experts, considerando aqueles que atribuem aos itens 4 e 5 pontos, dividido pelo total de experts que participaram da avaliação. Foi considerado como tendo validade de conteúdo uma média de IVC de 0,90 ou superior. **Resultados:** Vinte profissionais de saúde participaram do painel de especialistas, sendo 17 (85%) do sexo feminino, 13 (65%) farmacêuticos, 4 (20%) médicos e 3 (15%) enfermeiros; todos com titulação mínima de especialista, média de 14,4 anos de formação acadêmica e 7,92 anos de experiência na atenção a pacientes com doenças onco-hematológicas. Declararam residir na região Sudeste 45% dos participantes, seguido da região Centro-Oeste e Nordeste. Na análise dos dados, o IVC referente às questões que descrevem a apresentação e a clareza do instrumento foi de 0,98 para ambos os critérios de avaliação. **Discussão:** A utilização da metodologia Delphi possibilita que diferentes profissionais com conhecimento sobre determinado tópico avaliem de maneira igualitária o item, chegando a um consenso mais facilmente. A presença de participantes de três regiões do país contribui com o desenvolvimento da pesquisa, visto que o Brasil apresenta variabilidades regionais e culturais que devem ser consideradas. A realização da validação de conteúdo por painel de especialistas, seguindo a metodologia Delphi, contribui para a garantia de um bom resultado final, permitindo o acesso da equipe de saúde a um instrumento de avaliação de NPIQ. **Conclusão:** Os dados referentes à validação do conteúdo permitiram avaliar a aparência do instrumento, a linguagem e a compreensão dos termos utilizados, logo, o valor de IVC encontrado indicou validade de conteúdo.

541 XANTOMAS EM IDOSA COM PERFIL LIPÍDICO NORMAL: MANIFESTAÇÃO CUTÂNEA DE MIELOMA MÚLTIPLO

Melo MAZ^a, Maranhão PBA^b, Jacinto MP^b, Rocha BAM^a, Aguiar RCG^a, Amorim MAO^a, Bruno BCM^a, Oliveira MH^a, Gouveia PAC^a, Aguiar AMGC^a

^a Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Relatar o caso de uma idosa com xantoma plano difuso sem dislipidemia que surgiu em paralelo a outros sintomas de mieloma múltiplo. **Material e métodos:** Descrição do prontuário após obtenção de consentimento livre e esclarecido da paciente e revisão na literatura. **Resultados:** Mulher, 75 anos, iniciou quadro de astenia, inapetência e perda de peso há cinco meses, além de surgimento de placas de coloração amarelada em região temporal, em pálpebras e no tórax, que aumentaram progressivamente. Além disso, apresentava anemia com rouleaux eritrocitário e hemoglobina de 8 mg/dL, inversão da relação albumina/globulina e eletroforese de proteínas séricas com pico monoclonal em gama (4,76 g/dL) correspondendo a 56% das proteínas séricas, função renal preservada e ausência de lesões líticas. Sem alterações do perfil lipídico, apenas HDL bastante reduzido, corroborando o diagnóstico de xantoma secundário a mieloma múltiplo. O mielograma não foi conclusivo, sendo realizada biópsia de medula óssea que diagnosticou mieloma múltiplo, e a biópsia da lesão dermatológica em região temporal evidenciou xantoma plano. **Discussão:** Xantomatos planos são placas de coloração amarelada e alaranjada que geralmente estão associadas a hiperlipidemia. Raramente, porém, podem aparecer em pacientes com perfil lipídico normal, em associação com mieloma múltiplo ou outras gamopatias monoclonais. Os locais mais comumente acometidos são pescoço, parte superior do tronco, áreas de flexura, extremidades e região periorbital, correspondendo com a topografia dessa paciente. Na maioria dos casos relatados, as lesões dermatológicas foram flagradas antes de qualquer outra alteração clínica sugestiva de doença hematológica. Há uma correlação entre a atividade do mieloma e uma maior expressão das lesões cutâneas. **Conclusões:** Apesar de raros, xantomatos podem surgir como manifestação inicial ou concomitante a um quadro de mieloma múltiplo ou outra gamopatia monoclonal. É necessário, portanto, lembrar desse diagnóstico diferencial, principalmente em populações de risco para essas doenças hematológicas, como idosos, e naqueles com perfil lipídico normal.

HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: BIOLOGIA

542 USO DE LENALIDOMIDA PARA CONTROLE DE EPISTAXE NA TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITÁRIA: REVISÃO DA LITERATURA E RELATO DE CASO

Coelho SCP^a, Guimarães MB^a, Maruyama MY^a, Ferreira FSB^b, Xavier FD^{b,c}, Pacheco AVTMJ^c, Ferreira MF^c, Miranda LR^c, Rios IB^c, Maruyama MY^a

^a Clínica Nakanishi, Brasília, DF, Brasil

^b Hospital Sírio-Libanês, Unidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

^c Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Objetivos: Revisão da literatura sobre o uso de lenalidomida no tratamento da telangiectasia hemorrágica hereditária (THH) e relato de sua utilização para controle de epistaxe em uma paciente com THH após cauterização cirúrgica de mucosa nasal com laser diodo. **Material e métodos:** Pesquisa em bases de dados nas plataformas Pubmed, SciELO e Google Acadêmico, utilizando as palavras-chave “lenalidomide”, “haemorrhagic hereditary telangiectasia”, “epistaxis” e “diode laser”. Além de revisão de prontuário e exames complementares da paciente. **Resultado:** A pesquisa bibliográfica evidenciou um relato do uso de lenalidomida para controle de sangramento gastrointestinal na THH. As demais publicações encontradas são artigos de revisão que citam como referência o primeiro relato. O caso apresentado é de uma paciente de 47 anos na qual a lenalidomida foi administrada com um mês de pós-

-operatório de cauterização cirúrgica de mucosa nasal com laser diodo. Videonasoendoscopias seriadas de alta resolução evidenciaram redução das áreas de hiperemia e das telangiectasias, com melhora do aspecto da mucosa nasal. À medida em que as epistaxes foram controladas, optou-se por administrar lenalidomida em períodos de três a quatro meses, alternados com intervalos sem a medicação. A paciente encontra-se no terceiro ano de seguimento sem eventos hemorrágicos, aspecto controlado da mucosa nasal e índices hematimétricos dentro da normalidade. **Discussão:** A THH é uma doença autossômica dominante caracterizada por desordem na angiogênese que leva a malformações vasculares em mucosas, órgãos e sistema nervoso. Sua abordagem se baseia em diferentes estratégias terapêuticas de acordo com a severidade dos sintomas. A epistaxe é uma das principais manifestações, e seu controle efetivo é um desafio. A lenalidomida é um análogo estrutural da talidomida com atividade biológica mais potente e menor toxicidade. Ela promove a inibição da angiogênese mediante bloqueio da migração, adesão das células endoteliais e da formação de capilares, que resulta na redução da formação de células tumorais hematopoiéticas. É classicamente utilizada no tratamento de mieloma múltiplo. Seu potente efeito antiangiogênico justificou seu uso para controle da epistaxe na THH. O laser diodo tem comprimento de onda absorvido seletivamente pela hemoglobina, por isso promove a eletrocoagulação dos vasos ectásicos. Sua aplicação foi importante para o controle inicial das epistaxes desta paciente. No entanto, em longo prazo, a drástica redução do surgimento de novas telangiectasias e das epistaxes podem ser atribuídas à lenalidomida, por meio de sua ação antiangiogênica. Entre os efeitos colaterais da droga, destacam-se a mielossupressão e risco de segunda neoplasia primária, por esse motivo optou-se pelo uso com intervalos de interrupção. **Conclusão:** Este é o primeiro relato encontrado na revisão da literatura sobre o uso da lenalidomida para o controle da epistaxe na THH. Os três anos de seguimento sem eventos hemorrágicos, com controle endoscópico da mucosa nasal e sem anemia, sugerem que a lenalidomida pode ser promissora como opção terapêutica nessa doença. Assim, são necessários estudos sobre o tema com maior número de pacientes – sem a intervenção com laser diodo – para quantificar os benefícios da droga, bem como análises sobre seus efeitos adversos.

HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: DOENÇAS DA COAGULAÇÃO E FIBRINÓLISE

543 A IMPORTÂNCIA DOS CUIDADOS PRÉ-ANALÍTICOS NO DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DE PACIENTES COM HEMOFILIA A

Silva CIN^a, Rafael ABLM^b, Aguiar AMG^b, Silva DML^b, Batista JVG^{fb}, Lima MDBPLV^c, Costa IM^c, Bezerra MAC^b, Hatzlhofer BLD^a

^a Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

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

Objetivos: A hemofilia A (HA) é uma doença hemorrágica hereditária ligada ao cromossomo X, causada pela atividade reduzida ou ausente do fator VIII (FVIII) da coagulação. Os pacientes apresentam manifestações clínicas hemorrágicas, com gravidade e frequência relacionadas ao nível residual de atividade do FVIII. A HA é classificada como grave se o nível do fator VIII for menor que 1%; moderada, se for entre 1 e 5%; leve, se for entre 6 e 40%. O objetivo deste estudo foi verificar a influência da execução da fase pré-analítica no diagnóstico da HA, visto que o preparo para coleta destes pacientes requer atenção; e promover através de ações corretivas uma caracterização mais precisa da HA quanto a sua classificação para que ocorra o acompanhamento e tratamento adequado. **Materiais e métodos:** O estudo foi realizado no período de 10/2018 a 07/2019 e foram coletados 19 pacientes, sendo 4 portadores de HA leve e 15 portadores de HA moderada, com idade entre 15 e 75 anos, apresentando grau de classificação não compatível com a intensidade de sangramento ou com a história familiar, acompanhados na

Fundação HEMOPE. A coleta foi realizada seguindo as recomendações do Manual de Diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias (MS, 2016). No momento da coleta os pacientes não apresentavam sangramentos e estavam há 72 horas sem infusão de fator VIII. **Resultados:** Todos os pacientes eram do sexo masculino, 33% apresentavam algum grau de parentesco. Quanto à classificação da doença, observou-se que, após os cuidados aplicados na fase pré-analítica, 73,3% dos pacientes apresentaram redução nos níveis de atividade do FVIII e mudança na classificação da doença. Ao todo, 86,7% dos pacientes classificados como HA moderada apresentaram atividade de FVIII < 1%, sendo classificados como HA grave. Em apenas um paciente com HA leve, houve redução na atividade do FVIII e mudança na classificação para HA moderada. Entre as manifestações clínicas observadas, a de maior ocorrência foram as hemartroses, e 66,7% dos portadores de HA leve e 100% dos moderados e graves apresentaram a complicação. **Discussão:** Observou-se, então, que a fase pré-analítica realizada de forma criteriosa, em paciente estável e após um período de 72 horas de wash-out de fator VIII, foi essencial para a correta classificação da HA. Esse fato demonstra que o uso do concentrado de fator VIII momentos antes da coleta pode influenciar no resultado, podendo gerar um diagnóstico errôneo. **Conclusão:** A fase pré-analítica envolve o preparo do paciente, coleta, transporte e armazenamento de amostras biológicas, sendo itens sujeitos a variáveis relacionadas ao paciente e ao laboratório que podem comprometer a integridade da amostra e, conseqüentemente, produzir um erro diagnóstico. Além disso, os níveis de atividade de FVIII podem variar durante intercorrências de sangramento e com o uso do concentrado de fator VIII momentos antes da coleta. Dessa forma, verificando a influência da execução da fase pré-analítica no diagnóstico da Hemofilia A e promovendo ações corretivas como os ajustes realizados durante a coleta, observou-se uma mudança do perfil de pacientes moderados para graves, reclassificando-os e permitindo o acompanhamento mais adequado e melhor tratamento do paciente.

544 ADESÃO AO TRATAMENTO PROFILÁTICO COM FATOR DE COAGULAÇÃO PELO ADOLESCENTE COM HEMOFILIA

Santos SBTD^a, Costa NCM^b, Costa IM^b, Camelo RM^b, Damaso ESC^{a,b}, Guimaraes TMR^{a,b}

^a Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

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

Introdução: A profilaxia primária com o fator de coagulação é a modalidade terapêutica recomendada pela Organização Mundial da Saúde como uma das principais medidas para garantir a integridade física, psíquica e social das pessoas com hemofilia, possibilitando uma vida plena à pessoa com hemofilia grave. Adesão ao tratamento é definida como “medida com que o comportamento de uma pessoa – tomar a sua medicação, seguir a dieta e/ou mudar seu estilo de vida – corresponde às recomendações de um profissional de saúde”. Neste contexto, o enfermeiro é um dos principais protagonistas do cuidado ao adolescente com hemofilia (ACh), porque treina os pacientes e familiares para o tratamento domiciliar profilático, ao mesmo tempo em que melhora a qualidade e a segurança do tratamento, incluindo a adesão. **Objetivo:** Analisar a adesão dos adolescentes com hemofilia ao tratamento profilático com fator de coagulação no hospital do HEMOPE. **Material e métodos:** Estudo analítico, transversal e quantitativo. A população do estudo foi constituída por 5 ACh e 6 familiares treinados para autoinfusão do fator. O método utilizado foi aplicação da versão brasileira do VERITAS-Pro que é composto por 24 questões, divididas em 6 domínios: 1. Rotina; 2. Dosagem; 3. Planejamento; 4. Lembrete; 5. Omissão; e 6. Comunicação. A pontuação completa do questionário vai de 24 a 120. Menores escores representam melhor adesão. Um escore maior que 57 é considerado indicativo de má adesão. A coleta de dados foi realizada de fevereiro a maio de 2019. O estudo foi aprovado pelo CEP-HEMOPE sob CAAE 04995418.0.0000.5195. **Resultados:** 1. Variáveis Sociais e Demográficas: Verificamos que todos ACh eram do sexo masculino. O grupo de familiares era composto por mães ou avós dos ACh. A maioria era branca (36%) e parda (36%), residia na região metropolitana do Recife (73%), renda familiar 1-3 SM (73%) e média de idade 14,4 anos (10-17). 2. Variáveis Clínicas: A maioria tinha hemofilia A (73%), moderada (54,5%) e grave (45,5%), história familiar de sangramentos (55%) e não possuía artropatia (82%), fazia tratamento de profilaxia secundária de longa duração (73%). Verificamos que nos últimos três meses, a

maioria não teve hemartrose espontânea (55%), sem fisioterapia (82%), e eram sedentários (64%). 3. Adesão à Profilaxia: O escore total do VERITAS-Pro foi 40,7 (30-63); apenas 1ACh (9%) apresentou má adesão (63 pontos). Verificamos maior adesão nos familiares (34,1) do que nos ACh (48,6). O domínio com escore mais baixo foi 'Dosagem' (4,1), sendo familiares (4,2) e ACh (5,8) e 'Lembrança' (5,7), sendo familiares (4,2) e ACh (7,6); enquanto o domínio 'Comunicação' apresentou o escore mais alto (11,7), sendo familiares (9,6) e ACh (14,2). **Discussão:** A comunicação (se o centro que trata o paciente foi contatado pelo ACh) permite que, considerando as necessidades dos pacientes, falhas sejam identificadas e juntamente ao ACh ou familiar, o profissional possa intervir de forma a melhorar a qualidade do tratamento e, conseqüentemente, evitar danos à qualidade de vida. **Conclusão:** A pesquisa evidenciou uma boa adesão. A adesão do ACh à profilaxia é fundamental para a obtenção de resultados favoráveis na saúde articular. O reconhecimento pelos enfermeiros dos fatores que influenciam na adesão e o desenvolvimento de estratégias para contorná-los são fundamentais para a melhoria da qualidade de vida relacionada à saúde.

545 ANÁLISE DE CITOCINAS NO DESENVOLVIMENTO DE INIBIDORES DO FATOR VIII EM PACIENTES COM HEMOFILIA A INFECTADOS PELO VÍRUS DA HEPATITE C (HCV)

Bolina-Santos E^a, Chaves DG^b, Carmo RA^c, Malta MCFS^b, Barbosa-Stancioli EF^a, Martins ML^b

^a Laboratório de Virologia Básica e Aplicada, Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

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

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

Objetivo: Identificar se a infecção pelo HCV pode estar associada ao desenvolvimento de inibidores do FVIII (INB) em pacientes com hemofilia A, por modular a resposta imune. **Métodos:** Foram estudados 197 pacientes com hemofilia A acompanhados no Hemocentro de Belo Horizonte da Fundação Hemominas. Amostras de sangue periférico dos pacientes foram coletadas. O histórico de desenvolvimento de inibidor e de infecção pelo HCV foi avaliado nos prontuários dos pacientes, os quais foram classificados em 6 grupos: não infectado sem e com histórico de desenvolvimento de INB (NI^{INB-}, n = 62 e NI^{INB+}, n = 34); com clearance de HCV sem e com histórico de desenvolvimento de INB (cHC-V^{INB-}, n = 19 e cHC-V^{INB+}, n = 24); com HCV crônica (HCV RNA+) sem e com histórico de desenvolvimento de INB (HCV⁺INB-, n = 31 e HCV⁺INB+, n = 27). As concentrações plasmáticas das citocinas IL2, IL4, IL6, IL10, TNF, IFN γ e IL17A foram quantificadas por citometria de fluxo. **Resultados:** As maiores concentrações plasmáticas de todas as citocinas foram observadas nos pacientes com INB em comparação com aqueles sem INB, tanto no grupo NI como nos grupos com infecção passada ou crônica de HCV. Na comparação dos pacientes sem INB, o grupo NI mostrou concentrações significativamente mais altas de IL4 em comparação com os grupos cHCV e HCV+, e de TNF em comparação com o grupo HCV+. Concentrações de IL4 também foram significativamente mais altas nos pacientes com infecção ativa do HCV em comparação com aqueles com clearance viral que não tinham histórico de desenvolvimento de INB (HCV⁺INB- x cHC-V^{INB-}). Já na comparação entre os grupos de pacientes com histórico de desenvolvimento de INB, foram observadas diferenças significativas nas concentrações plasmáticas para as seguintes citocinas: menor concentração de IL2 no grupo NI em comparação com os grupos cHCV e HCV+, concentrações mais elevadas de IL4 e IFN γ no grupo NI em comparação com os grupos cHCV e HCV+, e TNF mais elevado no grupo NI em comparação com o grupo cHCV. Já na comparação dos pacientes INB+ e com histórico de infecção pelo HCV, houve diferença significativa nas concentrações plasmáticas apenas para IFN γ , com maiores concentrações dessa citocina nos pacientes HCV+. Não houve diferença significativa nas concentrações de IL6, IL10 e IL17A entre os pacientes sem INB, independente de histórico de infecção pelo HCV (NI^{INB-}, cHC-V^{INB-} e HCV⁺INB-), assim como entre os pacientes INB+ (NI^{INB+}, cHC-V^{INB+} e HCV⁺INB+). **Discussão:** Os resultados sugerem que IL2 é um fator de risco para o desenvolvimento de INB, que pode ser modulado pela resposta ao HCV, com aumento de sua concentração. Por outro lado, a resposta viral leva à diminuição das

concentrações de IL4, TNF e IFN γ quando se tem resposta para formação de anticorpo anti-FVIII. As citocinas IL6, IL10 e IL17A parecem estar associadas ao desenvolvimento de INB sem interferência dessa resposta pela infecção viral. **Conclusão:** Concentrações plasmáticas aumentadas de citocinas pró-inflamatórias (IL2, TNF e IFN γ), reguladas por IL4 e IL10, são características dos pacientes com histórico de desenvolvimento de INB, mas esse perfil parece ser modulado pela resposta imune ao HCV, o que dificulta o uso destas citocinas como biomarcadores de risco para desenvolvimento de inibidores sem se levar em conta a infecção pelo HCV.

546 ANÁLISE DESCRITIVA DA AVALIAÇÃO 3D DA MARCHA EM PACIENTES COM ARTROPATIA HEMOFÍLICA DE MEMBROS INFERIORES

Bonagamba GH^a, Serenza FS^a, Vieira F^a, Morais ALL^b, Magalhães AF^a, Caldas CACT^c, Oliveira LCO^c

^a Centro de Reabilitação, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Indivíduos hemofílicos possuem maior risco de sangramento articular e suscetibilidade a lesões articulares importantes. As artropatias de membros inferiores podem provocar déficits funcionais, sobrecarga articular, dor e alterações na marcha. **Objetivo:** Analisar de forma tridimensional a marcha de dois pacientes portadores de Hemofilia A grave com inibidor e artropatias de membros inferiores. **Materiais e métodos:** Dois pacientes com diagnóstico de Hemofilia A grave com inibidor foram avaliados. Paciente A, 36 anos, em tratamento com protocolo de imunotolerância de alta dose diária (100 UI/kg) de fator VIII plasmático, com artropatia de joelhos e tornozelos e queixa de dor crônica nestas articulações, com maior acometimento em membro inferior esquerdo. Apresenta escore total do questionário *Haemophilia Joint Health Score (HJHS)* 2.1 de 54 pontos, sendo 11 pontos para joelho esquerdo, 1 ponto para joelho direito, 10 pontos para tornozelo esquerdo e 10 pontos para tornozelo direito. Paciente B, 32 anos, apresenta inibidor negativado, em profilaxia com fator VIII plasmático com dose de 4000 UI em dias alternados, artropatia de tornozelos e joelho esquerdo e queixa de dor crônica em tornozelo esquerdo. Apresenta escore total do *HJHS* 2.1 de 44 pontos, sendo 13 pontos para joelho esquerdo, 6 pontos para tornozelo esquerdo e 3 pontos para tornozelo direito. A análise da marcha foi realizada no Laboratório de Análise do Movimento do Centro de Reabilitação do HCFMRP. Para análise cinemática e cinética da marcha foram utilizados 19 marcadores refletivos, de acordo com o modelo *Helen Hayes*, um sistema de oito câmeras digitais de emissão infravermelha e duas plataformas de força. Foram calculados os parâmetros cinéticos e cinemáticos das articulações do quadril, joelho e tornozelo durante a marcha. **Resultados:** As principais alterações encontradas na análise cinemática foram o aumento da flexão do quadril durante a fase de apoio e diminuição da amplitude de movimento total da articulação. O joelho esquerdo apresentou flexão média de 21° no paciente A e 31° no paciente B na fase de apoio. A cinética do joelho demonstra diminuição importante do momento extensor. Nos tornozelos, o paciente A mantém flexão plantar durante todo ciclo da marcha, enquanto o paciente B apresenta um aumento importante do ângulo de progressão externo do pé, não realiza o contato inicial com calcâneo, porém apresenta a dorsiflexão adequada na fase de apoio. **Discussão:** Os resultados encontrados pela análise do presente estudo concordam com os achados de outros autores que demonstraram que, em pacientes com múltiplas artropatias, há diminuição da amplitude de movimento do quadril e tornozelo. Em contrapartida, os autores não encontraram alterações no joelho, enquanto em nosso trabalho foram encontrados aumento da flexão do joelho na fase de apoio e diminuição do momento extensor. A diminuição do momento na articulação do joelho é possivelmente uma estratégia motora para diminuir a sobrecarga nesta articulação durante a fase de apoio. **Conclusão:** Por meio da análise descritiva das alterações da marcha em pacientes com artropatia hemofílica de tornozelo e joelho, podemos descrever alterações da biomecânica da marcha servindo como base para planejar in-

tervenções terapêuticas e monitorar a evolução das disfunções articulares.

547 ASSOCIAÇÃO DE DOENÇA DE VON WILLEBRAND TIPO 1 E DEFICIÊNCIA DE FATOR VII: RELATO DE CASO

Silva DRC^a, Prezotti ANL^a, Fadlallah JD^b, Orletti MDPSV^a, Resende LC^a, Oliveira VE^a, Canal GC^b

^a Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo (HEMOES), Vitória, ES, Brasil

^b Hospital Evangélico Cachoeiro de Itapemirim, Cachoeiro de Itapemirim, ES, Brasil

Introdução: As deficiências combinadas de fatores de coagulação são consideradas extremamente raras. A Doença de von Willebrand (DvW) é uma das doenças hemorrágicas hereditárias de maior frequência na população, e se apresenta fenotipicamente diferente, com sintomas clínicos de intensidade variável, correspondendo a 32,24% dos casos de doenças hereditárias hemorrágicas. Entre as coagulopatias raras, a deficiência de Fator VII é sabidamente a mais prevalente, somando mais de 50% desse tipo de condição. A deficiência combinada de fatores mais comuns descrita na literatura são a combinação da deficiência de Fator V com FVIII (38 casos reportados em 2016 no Brasil). Outras deficiências combinadas somam 65 casos e 3,11% da prevalência geral de outras coagulopatias hereditárias, entretanto, os dados do Ministério da Saúde não especificam quais deficiências combinadas estão cadastradas no Hemovida Web – Coagulopatias. **Objetivo:** Descrever um caso de associação de Doença de von Willebrand tipo 1 e deficiência de Fator VII. **Relato de caso:** Paciente masculino, 27 anos, procurou o serviço de hematologia devido a histórico de sangramento na infância, epistaxes esporádicas e exames de Tempo de Protombina (TP) frequentemente alargados. Possui exames de função hepática normais. Foi realizada no paciente a dosagem do TP (ATIV = 59,5%) (VR = 70-100%), corrigindo quando realizado o teste de mistura TP (RNI = 1,07) (VR = < 1,2), FVII (28,2%) (VR = 58-135%). Paciente não respondeu à vitamina K, mantendo o RNI = 1,73. Inadvertidamente, a amostra do paciente foi encaminhada para pesquisa de DvW, e foram encontrados os seguintes resultados: Tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA R = 1,17) (VR = < 1,25), FVIII = 45,5% (VR = 65-150%), Fator de von Willebrand antígeno = 19,2% (VR = 50-150%), Fator de von Willebrand atividade = 22,6% (VR = Grupo O - 46,3-145,6%). Os resultados foram repetidos e confirmados e foi realizado o teste de curva de DDAVP (acetato de desmopressina), que apresentou resposta satisfatória à droga. **Conclusão:** Apesar da raridade, a associação de distúrbios hemorrágicos deve ser pensada na investigação de pacientes nos quais a resposta ao tratamento não é a esperada. A probabilidade de uma combinação de deficiência de fatores da coagulação é aumentada em regiões de alto índice de casamentos consanguíneos, ou em comunidades restritas. Vale ressaltar que até 10% dos pacientes com DvW têm TTPA dentro da faixa de normalidade. Não foi encontrada na literatura nenhuma associação das duas doenças em questão. Estudos de biologia molecular seriam importantes para mapear a alteração genética.

548 ASSOCIAÇÃO DE DOENÇA DE VON WILLEBRAND TIPO 1 E DEFICIÊNCIA DE PROTEÍNA S: RELATO DE CASO

Silva DRC^a, Prezotti ANL^a, Fadlallah JD^b, Orletti MDPSV^a, Resende LC^a, Oliveira VE^a, Canal GC^b

^a Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo (HEMOES), Vitória, ES, Brasil

^b Hospital Evangélico Cachoeiro de Itapemirim, Cachoeiro de Itapemirim, ES, Brasil

Introdução: A Doença de von Willebrand (DvW) é a doença hemorrágica hereditária de maior frequência na população e se apresenta fenotipicamente diferente, com sintomas clínicos de intensidade variável. Embora as formas mais leves sejam na maioria das vezes assintomáticas, podem apresentar sintomas como epistaxe, sangramento gengival, equimoses e menorragia. As formas mais graves podem apresentar sangramentos internos, como hematomas e hematomas intramuscúlos. Já a deficiência de Proteína S favorece o acontecimento de eventos tromboembólicos devido a inabilidade de regular a cascata de coagulação. **Objetivo:** Descrever um caso de associação de DvW tipo 1 e deficiência de Proteína S hereditária. **Relato de caso:** Paciente mascu-

lino, 8 anos, procurou o serviço de hematologia devido a história familiar paterna de DvW, alguns sangramentos prolongados, feridas que demoravam a cicatrizar e hematomas frequentes. O mesmo fez cirurgia de amigdalectomia e hernioplastia inguinal sem intercorrências hemorrágicas. Foi realizada no paciente a dosagem do FVIII = 10,4% (VR = 50-150%), FvW Ag = 7,2% (VR = 50-150%), FvW Atividade = 16% (VR = Grupo O - 46,3-145,6%) e a quantificação da Proteína S = 38,6% (VR = 60,0-160%). Realizaram-se também as dosagens de proteína S = 59,9%, FvW Ag = 84,1%, FvW Atividade = 88,7% e FVIII = 98,9% na mãe do paciente, em uso de contraceptivo hormonal. O pai, já cadastrado no webcoagulopatias com DvW tipo 1, repetiu os exames FVIII = 24,0%, FvW Ag = 13,6%, FvW Atividade = 19,6% e dosou a Proteína S = 42,0% pela primeira vez, com histórico de eventuais episódios hemorrágicos, porém, sem histórico de trombose. Bisavô paterna da criança tem história de Trombose Venosa Profunda (TVP) e Acidente Vascular Cerebral (AVC), avô, também paterno, com descendência indígena, faleceu com hemorragia, com suspeita diagnóstica de Leptospirose, sem comprovação laboratorial, e história de sangramentos frequentes. Considerando o risco de sangramento com DvW e risco de evento tromboembólico pela deficiência de Proteína S, a coexistência das duas doenças neste paciente corroboram um fenótipo amenizado. A melhora do fenótipo hemorrágico de alterações genéticas já foi estudada na associação de hemofilia com Fator V Leiden e mutação da protombina em um relato de caso associando Hemofilia B e deficiência de proteína S. Ressalta-se a importância de pesquisas envolvendo novos alvos terapêuticos para o tratamento de doenças hemorrágicas, como o bloqueio de anticoagulantes naturais, objetivando a normalização da hemostasia. **Conclusão:** A associação da deficiência de anticoagulantes naturais e doenças genéticas hemorrágicas pode ser um fator de bom prognóstico para os mesmos em razão do rebalanceamento da hemostasia.

549 AVALIAÇÃO DA AMPLITUDE DE MOVIMENTO ARTICULAR EM HEMOFÍLICOS ADULTOS DO DISTRITO FEDERAL, BRASIL

Silva RN^a, Rodrigues PA^a, Holsbach DR^a, Pereira LC^a, Santos ARD^a, Silva IL^a, Almeida JOS^b

^a Centro Universitário Euro Americano (UNIEURO), Brasília, DF, Brasil

^b Associação dos Voluntários, Pesquisadores e Portadores de Coagulopatias (AJUDE-C), Brasil

Objetivo: A diminuição da amplitude de movimento (ADM) articular decorrente da artropatia hemofílica pode acarretar diferentes graus de incapacidade funcional, dificultando a execução das atividades diárias. O estudo objetivou avaliar as medidas angulares das articulações de membros superiores e inferiores por meio da goniometria, a fim de verificar déficits e categorizá-los. **Material e métodos:** Pesquisa de caráter transversal e quantitativo, realizada com 14 hemofílicos adultos, sexo masculino, vinculados a uma associação de pacientes. Amostragem por conveniência. Solicitou-se autorização formal à associação AJUDE-C para recrutamento e posterior encaminhamento do estudo ao Comitê de Ética do Centro Universitário Euro-Americano, sendo aprovado pelo parecer 2.549.613. Aplicou-se uma ficha para coleta de informações pessoais e clínicas. Realizou-se a avaliação goniométrica em articulações de membros superiores e inferiores bilateralmente, de acordo com a metodologia recomendada pelo Manual de Goniometria (MARQUES, 2003). Utilizou-se o teste de Kolmogorov-Sminov para avaliar a normalidade dos dados. Os dados numéricos foram apresentados por média e desvio padrão; as variáveis categóricas foram apresentadas em frequência relativa e/ou absoluta. A análise estatística foi realizada por meio do programa estatístico SPSS 22.0, considerando um nível de significância de 5%. **Resultados:** Foram avaliados 14 hemofílicos adultos, com idades de 34,07 ± 10,57 anos. Predominaram: autodeclaração de cor/raça branca (n = 6) e parda (n = 6), estado civil solteiro (n = 8), ter hemofilia tipo A (n = 10) e forma grave da doença (n = 10). Os déficits de ADM foram categorizados em: redução < 10%; redução entre 10-33% e redução > 33%. Só havia 1 participante com hemofilia leve e o mesmo teve déficit de ADM com redução < 10% em todas as articulações avaliadas. O déficit de ADM com redução entre 10-33% ocorreram em maior proporção em hemofílicos com a doença grave, nas articulações de ombro, cotovelo, punho e quadril, e em hemofílicos com a doença moderada nas articulações ombro e tornozelo. Os déficits de ADM com redução > 33% ocorreram em maior frequência em hemofílicos com a

doença grave nas articulações rádio-ulnar e tornozelo, e em hemofílicos com a doença moderada nas articulações de ombro, rádio-ulnar, punho, quadril, joelho e tornozelo. **Discussão:** Os resultados do estudo demonstraram que o participante com hemofilia leve teve um déficit ADM com redução < 10%, corroborando os achados de Ferreira et al., (2013), nos quais a forma leve da doença não gerou prejuízos articulares; entretanto, os resultados do presente do estudo são divergentes da referida pesquisa em relação aos hemofílicos que tiveram redução entre 10-33% com a forma grave da doença, apresentando comprometimento das articulações de ombro e cotovelo, e com a forma moderada da doença onde houve comprometimento nas articulações rádio-ulnar, quadril e punho. O déficit de ADM com redução > 33% ocorreu com maior frequência nos hemofílicos com a doença grave, comprometendo as articulações de tornozelo, joelho e punho, e hemofílicos com a doença moderada acarretando dano em tornozelo e ombro. **Conclusão:** Os hemofílicos com a forma leve da doença não apresentaram problemas articulares, entretanto, os participantes com a doença grave e moderada apresentaram redução da ADM entre 10-33% ou > 33% de maneira global, reflexo da instalação da artropatia hemofílica.

550 AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR EM ADULTOS COM HEMOFILIA NO DISTRITO FEDERAL, BRASIL

Santos ARD, Silva IL, Holsbach DR, Pereira LC, Silva RN

Centro Universitário Euro Americano (UNIEURO), Brasília, DF, Brasil

Objetivos: A fraqueza muscular decorrente da instação de artropatia hemofílica e inatividade repercute de maneira negativa na realização de tarefas motoras e pode limitar a autonomia. Dessa forma, o presente estudo objetivou avaliar a força muscular em hemofílicos adultos por meio da dinamometria manual, bem como verificar a influência da idade, estatura e massa corporal. **Material e métodos:** Estudo quantitativo, comparativo e transversal realizado com 10 indivíduos hemofílicos adultos (GH) vinculados a uma associação de pacientes, e grupo controle (GC) composto por 10 sujeitos adultos do sexo masculino. A amostra foi selecionada de forma não probabilística, por conveniência. Solicitou-se autorização formal à associação de hemofílicos para realização da pesquisa, e posterior encaminhamento do estudo ao Comitê de Ética do Centro Universitário Euro-Americano, sendo aprovado pelo parecer 3.055.929. Para ambos os grupos, foi utilizada uma ficha avaliativa que continha: data de nascimento, idade, raça/cor; e para o GH incluiu-se o tipo de hemofilia. Realizou-se o teste de força de preensão manual, utilizando um dinamômetro hidráulico JAMAR®. Utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade dos dados, bem como o teste t-Student independente para comparação entre grupos. A análise estatística foi realizada por meio do programa estatístico SPSS 22.0, considerando um nível de significância de 5%. **Resultados:** Os participantes do GH tinham 35 ± 9,83 anos, com concentração na faixa etária de 30 a 39 anos (n = 5). Com relação às demais variáveis, predominaram: autodeclaração de cor/raça parda (n = 5), escolaridade de 2º grau completo (n = 5) e ter hemofilia tipo A (n = 7). Os participantes do GC tinham 26,6 ± 7,46 anos, com concentração na faixa etária de 18 a 29 anos (n = 7), autodeclaração de cor parda (n = 5) e escolaridade 2º grau incompleto (n = 10). Entre as variáveis apresentadas, houve diferença significativa entre os grupos na variável idade (p = 0,04), apresentando-se maior no GH; e estatura (p = 0,003), apresentando-se maior no GC. Em relação ao teste de preensão, houve diferença significativa nos lados dominante (p = 0,04) e não dominante (p = 0,003), apresentando-se com valores maiores no GC. **Discussão:** Houve diferenças significativas entre os grupos GH e GC em relação a idade, estatura e força de preensão. Corroborando esses achados, estudo conduzido por Mendes, Azevedo e Amaral (2013) relata que a idade e estatura são fatores mais consistentemente associados à força de preensão manual. Targino Junior et al. (2017) compararam o índice de massa corporal de um grupo de hemofílicos em relação a um grupo controle e não encontraram diferença significativa, o que corrobora o achado no presente estudo. Porém, o mesmo estudo concluiu que não houve diferença relevante entre a força muscular do grupo de hemofílicos com o grupo controle, o que contradiz os achados nesta pesquisa. **Conclusão:** Foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nas variáveis estatura e força de preensão no lado dominante e não dominante, mostrando valores superiores para o grupo controle. A idade apresentou diferença significativa entre os grupos, com valor maior para o grupo com hemo-

filia. Sugere-se que a diminuição de força de preensão para o grupo de hemofílicos está relacionada à sua condição hereditária crônica, já que outras variáveis não se mostraram relevantes entre os grupos.

551 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO ACETATO DE DESMOPRESSINA (DDAVP) DE DIFERENTES VARIANTES GENÉTICAS ASSOCIADAS À DOENÇA DE VON WILLEBRAND (DVW) TIPO 2

Maia GA^a, Freitas SS^a, Cardoso PSR^{a,b}, Oliveira LCO^c, Chaves DG^b, Rezende SM^a

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

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

^c Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Avaliar a associação da resposta ao DDAVP com o genótipo relacionado à DvW tipo 2. **Material e métodos:** O estudo foi transversal e se propôs a identificar variantes genéticas no gene que codifica o fator de von Willebrand (FVW) em indivíduos com diagnóstico clínico e molecular de DvW tipo 2, que fazem acompanhamento ambulatorial nos Hemocentros de Belo Horizonte (HBH), Minas Gerais e Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. As informações sobre as características sociodemográficas clínicas e laboratoriais dos indivíduos, assim como a resposta ao DDAVP, foram fornecidas por cada centro, através de um questionário estruturado. A identificação de variantes no gene do FVW foi realizada em todos os probandos no Laboratório de Pesquisa do HBH, por meio de reação de PCR e sequenciamento de Sanger. O banco de dados da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) foi avaliado para identificar variantes no gene do FVW associadas à DvW tipo 2. A todos os pacientes com DvW tipo 2, exceto subtipo 2B, foi oferecido o teste de DDAVP. Este teste tinha por objetivo avaliar a resposta do paciente à medicação. A análise estatística foi realizada no Software Microsoft Excel® 2013. **Resultados:** Foram avaliados 20 probandos não aparentados. A mediana de idade foi de 36 anos (intervalo interquartil [IQR], 15,5-48,5). Entre eles, 50% eram do sexo feminino. A mediana de escore de sangramento foi 7,5 (IQR, 4,5-11,0), 40% tinham história de consanguinidade e 40% responderam ao teste do DDAVP. Foram identificadas 12 variantes entre os probandos avaliados, das quais 75% estavam localizadas no éxon 28. Todos os indivíduos que apresentavam as variantes Met740Ile, Arg1315Cys e Ser1486Leu responderam ao DDAVP. Já aqueles que possuíam Val1360Ala, Arg1374Cys, Leu1580Val, Tyr1584Cys e Leu1580Val não tiveram resposta ao DDAVP. **Discussão:** Doze variantes diferentes foram identificadas em 20 probandos analisados, das quais 8 (67%) eram potencialmente deletérias. Todas as variantes encontradas já haviam sido reportadas no banco de dados de DVW da ISTH. A maioria das variantes neste estudo foi encontrada no éxon 28. Como fator limitante do estudo, pode-se citar a inexistência de algumas informações de prontuários e a recusa na realização dos testes de DDAVP. A importância deste estudo foi demonstrar que há indivíduos com DvW tipo 2 que respondem ao DDAVP. **Conclusão:** No presente estudo, 40% dos pacientes com DvW tipo 2 responderam ao teste do DDAVP. Isso demonstra que o teste pode e deve ser realizado em todos os pacientes com DvW tipo 2 (exceto 2B) que não tenham contraindicação ao seu uso. As variantes Met740Ile, Arg1315Cys e Ser1486Leu se associaram à resposta ao DDAVP, não sendo possível, entretanto, confirmar a relação direta entre resposta ao DDAVP e variantes específicas devido ao pequeno número de pacientes que carregam cada uma das variantes.

552 AVALIAÇÃO DE MARCADORES HEMOSTÁTICOS E INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER E DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL

Loures CMG^a, Silva MVF^a, Magalhães CA^a, Fraga VG^a, Duarte RCF^a, Souza LC^b, Gomes KB^a, Carvalho MDG^a

^a Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

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

A doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade de alta morbidade e custo. Evidências em estudos epidemiológicos e clínicos sugerem que

os fatores inflamatórios e hemostáticos podem estar diretamente envolvidos na DA. Estudos reportam uma correlação entre um aumento do estado pró-coagulante e a perda da capacidade cognitiva nos pacientes com DA. Todavia, tais fatores ainda não estão bem elucidados em pacientes com demência frontotemporal (DFT). Nesse contexto, foram avaliados alguns parâmetros hemostáticos e inflamatórios em pacientes com DA e DFT, em busca de possíveis diferenças neste perfil. Foram recrutados 32 pacientes portadores de DA e 29 portadores de DFT no Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, além de 29 sem declínio cognitivo (controles). A determinação do fibrinogênio e da proteína S (PS) foi realizada por método coagulométrico no analisador BFT II utilizando os kits Fibrinogênio (Bioclin, Brasil) e Staclot Protein S (Stago, France), enquanto a determinação da proteína C reativa (PCR) por turbidimetria. Com relação ao perfil hemostático, foram observados um aumento nos níveis de fibrinogênio do grupo DFT (359,2; Q1: 321,5 - Q3: 400,5) em relação ao grupo DA (339,5; 280,3 - 360,6) ($p = 0,023$; Mann-Whitney), e uma diminuição na porcentagem de atividade da PS no grupo DTF (48,9; Q1: 33,7 - Q3: 98,3) em relação ao grupo DA (138,9; 58,6 - 158,3) ($p = 0,040$, Mann-Whitney). Com relação à PCR, foram observados níveis mais elevados no grupo DFT (2,44; Q1: 0,83 - Q3: 6,62) em relação ao grupo DA (0,88; 0,61 - 1,93) ($p = 0,012$; Mann-Whitney). Não foram observadas diferenças destes biomarcadores em relação ao controle. A PS se encontra na forma livre ou ligada ao fragmento C4BP. O fragmento ligado à PS possui atividade diminuída como anticoagulante natural, porém é capaz de aumentar a afinidade à fosfatidilserina de células apoptóticas, facilitar o processo fagocitário de macrófagos e, dessa forma, participar do processo inflamatório. Curiosamente, a análise conjunta dos dados revelou alterações hemostáticas e inflamatórias mais significativas na DFT em relação a DA, sugerindo comprometimento da anticoagulação natural nos primeiros. Mais estudos são necessários para confirmar estes achados preliminares.

553 AVALIAÇÃO DO SUCESSO TERAPÊUTICO DOS PACIENTES COM HEMOFILIA A EM IMUNOTOLERÂNCIA NO ESTADO DO CEARÁ

Matos AIEL, Silva JA, Barbosa SM, Carvalho LEM, Beserra NM, Ribeiro RA

Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), Fortaleza, CE, Brasil

Uma das principais complicações associadas ao tratamento da hemofilia A consiste no desenvolvimento de inibidores, que são anticorpos direcionados contra o fator VIII infundido. O tratamento de eleição para pacientes com hemofilia e inibidor da mesma é a imunotolerância (ITI), que consiste na infusão do concentrado de fator deficiente, na tentativa de dessensibilizar o paciente, com taxas de sucesso de aproximadamente 70%. Objetiva-se com esse estudo comparar o sucesso da imunotolerância (ITI) relacionando o tipo de fator utilizado, como idade e o tempo de surgimento do inibidor antes do início do protocolo da imunotolerância. Foram analisados 13 pacientes que participaram do programa de ITI e finalizaram o protocolo com sucesso terapêutico entre o período de 2012 a 2018. A pesquisa foi realizada no ambulatório de coagulopatias hereditárias do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará – HEMOCE, localizado no município de Fortaleza/Ceará. O tratamento foi realizado no serviço com o intuito de erradicar o inibidor, conforme estabelecido no Protocolo de Imunotolerância elaborado pelo Ministério da Saúde em 2011, com atualização em 2013. Os pacientes tinham idade entre 2 e 26 anos; 11 deles realizaram a ITI com fator VIII recombinante e apenas 2 pacientes com fator VIII plasmático, um com idade de 3 anos, devido à reação alérgica ao recombinante e outro com 26 anos, devido ao tipo de fator que o paciente desenvolveu inibidor. O tempo de tratamento variou de 09 a 33 meses e o tempo de surgimento do inibidor antes do início do protocolo da imunotolerância foi entre 1 a 11 anos. Com relação ao histórico de inibidores, 9 pacientes com histórico de inibidor de alto título (entre 10 a 24 UB) e 4 pacientes com histórico de inibidor de baixo título (menor que 5 UB). Percebe-se que, entre os pacientes que realizaram ITI no HEMOCE, tiveram sucesso mais rápido no tratamento aqueles que possuíam inibidor há menos tempo. Esse resultado corrobora os estudos que mostram que a presença de inibidores de longa duração na população com hemofilia tem sido associada a uma menor chance de resposta à imunotolerância.

554 CIVD COMO COMPLICAÇÃO GRAVE DE TUMOR NEUROENDÓCRINO METASTÁTICO

Dalmonin RK, Ottoni EML, Fernandes FB, Siegle AL, Weschenfelder RF, Roithmann S

Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivo: Relatar caso de coagulação intravascular disseminada (CIVD), que é definida como uma síndrome adquirida caracterizada pela ativação difusa da coagulação intravascular, levando à formação e deposição de fibrina na microvasculatura. Ocorre em associação a diversas condições clínicas; sua incidência não pode ser estabelecida com precisão, tanto pela dificuldade em defini-la quanto pela falta de critérios diagnósticos claros. **Material e métodos/Relato de caso/Resultados:** Mulher de 57 anos com tumor neuroendócrino de íleo terminal, estágio clínico IV, é submetida a ileocelectomia por obstrução intestinal (tumor infiltrando mesentério, implantes peritoneais); visualizadas metástases hepáticas de até 12 cm diâmetro. Como complicação da neoplasia de base, evoluiu com insuficiência tricúspide grave por espessamento valvar (coração carcinoide) e posterior bloqueio atrioventricular total, tendo sido necessária valvoplastia e implantação de marcapasso definitivo. Vinha em controle oncológico com tratamento usando lutécio radioativo. Atualmente com pancitopenia grave (Hb 5,9 g/dL, 1.100 leucócitos totais, < 5.000 plaquetas) associada a sangramento gengival e de vias urinárias: suspeitou-se de mielodisplasia secundária ao tratamento oncológico prévio. Com provas de coagulação alteradas (TAP e TTPA alargados) e hipofibrinogenemia severa (60-90 mg/dL), iniciou-se ATRA por possibilidade de LMA M3. Medulograma mostrou ausência de células anômalas; imunofenotipagem evidenciou apenas amostra hipocelular sem outras alterações. Paciente mantinha pancitopenia grave, evoluindo com piora clínica (sangramentos espontâneos em sítios de punção). Instituído suporte transfusional intensivo (plaquetas, concentrado de glóbulos vermelhos, crioprecipitado) com manutenção da estabilidade hemodinâmica; associou-se ácido tranexâmico por não haver eventos trombóticos. Reestadiamento oncológico evidenciou aumento das lesões hepáticas. Com a exclusão de malignidade hematológica atual, após repetição da biópsia de medula óssea, firmou-se diagnóstico de CIVD secundária à progressão da neoplasia neuroendócrina. Iniciado protocolo CAPTEM com boa tolerância e excelente resposta clínica e laboratorial, obtendo-se melhora expressiva do hemograma e cessação dos sangramentos espontâneos em poucos dias após o início da quimioterapia. **Discussão:** CIVD envolve geração anormal e excessiva de trombina e fibrina no sangue circulante; ocorre aumento da agregação plaquetária e consumo de fatores de coagulação. CIVD que se desenvolve lentamente (em semanas/meses) causa manifestações primariamente tromboembólicas; CIVD que se desenvolve rapidamente (em horas/dias) ocasiona primariamente sangramento. CIVD grave é acompanhado de trombocitopenia; TAP, TTPA e d-dímeros elevados; e hipofibrinogenemia. CIVD ocorre com mais frequência em contexto de complicações obstétricas, infecções, choque e câncer (sobretudo adenocarcinomas secretores de mucina do pâncreas e leucemia promielocítica aguda). Tratamento inclui correção da causa de base e reposição de plaquetas, fatores de coagulação e fibrinogênio (em crioprecipitado) para controlar hemorragia grave. **Conclusão:** Hemorragia na CIVD associada a tromboes microvasculares pode acarretar disfunção em múltiplos órgãos. A análise deste caso ressalta que a CIVD é sempre secundária a uma doença de base; a identificação e o tratamento da condição predisponente são fundamentais para a resolução da síndrome.

555 COMPARAÇÃO ENTRE O DESEMPENHO DO TESTE DE GERAÇÃO DE TROMBINA E MÉTODOS COAGULOMÉTRICOS CONVENCIONAIS NO ACIDENTE OFÍDICO: RESULTADOS PRELIMINARES

Duarte RCF^a, Rios DRA^b, Ferrão ALM^c, Campos MAA^c, Silva FD^c, Vianna MAMM^c, Filho AA^c, Carvalho MDG^a

^a Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Divinópolis, MG, Brasil

^c Hospital João XXIII, Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivo: Anormalidades hemostáticas ocorrem comumente no envenenamento por serpentes, sendo frequente a coagulopatia de consumo,

provocando hemorragia e outros efeitos, tais como choque hipovolêmico e danos a vários órgãos. A prescrição do soro antiofídico é baseada nos sinais clínicos do paciente e nos resultados de testes laboratoriais, como o tempo de protrombina/RNI, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e fibrinogênio. Entretanto, nenhum desses métodos é capaz de avaliar todo o processo hemostático e os resultados obtidos nem sempre correlacionam com as manifestações clínicas. Portanto, este estudo teve como objetivo verificar o desempenho do teste de geração de trombina (TGT) para investigar as alterações hemostáticas, em comparação aos métodos coagulométricos tradicionais em pacientes vítimas de acidente botrópico, antes e em até 24 horas após o início do tratamento com soro antibotrópico. **Materiais e métodos:** Participaram desse estudo 16 vítimas de acidente botrópico. As amostras de sangue foram coletadas dos pacientes nos tempos T0 (quando da admissão no Hospital) e T ≤ 24 (até 24 horas após o início do tratamento com soro antibotrópico). O TGT foi realizado pelo método *Calibrated Automated Thrombogram* (CAT), incluindo a análise do parâmetro *Endogen Thrombin Potential* (ETP) em reações realizadas com baixa (low tissue factor – LTF) e alta (high tissue factor – HTF) concentração de fator tissular. Os resultados de RNI, TTPa e fibrinogênio foram obtidos mediante consulta nos prontuários médicos. Os dados foram analisados pelo Teste t ou Mann-Whitney e Spearman, conforme apropriado. $P < 0,005$ foi considerado significativo. **Resultados:** Os pacientes apresentaram maior GT após administração do soro antibotrópico [ETP T0 x T ≤ 24: 1.059 nM.min (656) x 1.479 nM.min (412); $p = 0,0086$] nas reações realizadas com o LTF. Também foram observadas correlações significativas entre o ETP e os seguintes marcadores: RNI ($r = -0,47$; $p = 0,018$), TTPa ($r = -0,40$; $p = 0,032$) e fibrinogênio ($r = 0,42$; $p = 0,024$). Não foram observadas diferenças significativas nas reações de GT realizadas com o HTF e nos resultados de RNI, TTPa e fibrinogênio entre os grupos T0 e T ≤ 24. **Discussão:** O TGT possui alta sensibilidade para investigação de alterações hemostáticas, sobrepondo-se às técnicas coagulométricas de rotina. Dessa forma, a utilização do TGT poderia contribuir para a otimização do tratamento de vítimas de acidente botrópico e a estratificação do risco de sangramento. Nenhum dos métodos laboratoriais para avaliação da hemostasia atualmente disponíveis é capaz de avaliar todo o processo hemostático, como o faz o TGT. Geralmente são sensíveis apenas para os estados de hipocoagulabilidade graves e nem sempre são correlacionados com manifestações clínicas. Assim, os resultados obtidos pelos métodos convencionais não foram suficientemente sensíveis para revelar diferenças significativas do perfil hemostático antes e após soro antibotrópico. **Conclusão:** Este é o primeiro estudo objetivando verificar o desempenho do TGT, em comparação aos métodos coagulométricos tradicionais, no acidente botrópico, antes e durante tratamento com soro. A partir dos resultados obtidos, acredita-se que o TGT poderia tanto auxiliar na monitoração da terapia com soro quanto sinalizar precocemente alterações hemostáticas não evidenciadas pelos testes convencionais, contribuindo para a tomada de decisão.

556 CONTROLE DE SANGRAMENTO BEM-SUCEDIDO COM INIBIDOR NOVOSEVEN® RT EM PACIENTE HEMOFÍLICO COM HEMORRAGIA INTRACEREBRAL PÓS-TRAUMÁTICA: RELATO DE CASO

Junior VRS^{a,b}, Vanderlei AM^c, Correia CWB^{a,c}, Koury JCA^{a,b,c}, Vieira JO^a, Fontes LBC^{a,b}, Lima GMT^b, Domingues ALC^b, Correia MCB^{a,b,c}, Costa MFH^{a,b,c}

^a Liga Acadêmica de Hematologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

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

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

Introdução: A hemofilia A (HA) é uma doença hereditária, ligada ao cromossomo X, recessiva, causada pela deficiência do fator VIII de coagulação. A hemorragia intracraniana é a principal causa de morbidade e mortalidade nesses pacientes. O uso de produtos de reposição de fator e medicamentos teve melhor resultado nestes pacientes. Nos países em desenvolvimento, muitos desses pacientes não conseguem comprar produtos de reposição de fator. O manejo da HA concentra-se no controle e prevenção do sangramento, na erradicação do inibidor e no tratamento da doença subjacente. O controle do sangramento pode ser obtido com o fator VII recombinante ativado (rFVIIa ou NovoSeven®

RT), concentrado de complexo de protrombina ativado (aPCC) ou fator VIII porcinco recombinante. **Objetivo:** O tratamento de pacientes hemofílicos com inibidor tem sido uma situação difícil, especialmente em salas de emergência. Aqui, relatamos o sucesso do tratamento com NovoSeven® RT em um paciente com hemofilia A grave hospitalizado por hemorragia intracerebral. **Material e métodos:** Realizamos testes de coagulação associados a testes imunossorológicos para infecções e autoimunidade. **Descrição do caso:** Homem de 36 anos de idade, caucasiano, com história pessoal e familiar (irmão) de distúrbios hemorrágicos, apresentou inconsciência ao pronto-socorro após trauma. Seu perfil de coagulação foi sugestivo de hemofilia moderadamente severa e seu título de inibidor foi menor que 2 BU, e exceto por um exame que mostrou máximo título de inibidor de 6,8 BU. Após a TC cranial ter revelado hematoma subcutâneo do couro cabeludo parietal esquerdo, hemorragia no ventrículo lateral esquerdo e hemorragia subaracnoidea do 3º ventrículo, foi administrado um CCP imediatamente na dose de 100 UI/kg a cada 12 horas. No entanto, ele não melhorou clinicamente e uma nova TC mostrou progressão na hemorragia. Assim, o seu tratamento foi imediatamente mudado para NovoSeven® RT a uma dose de 90 µg/kg a cada 2 horas. A condição médica do paciente melhorou dia a dia e retornou completamente ao normal no quarto dia de rFVIIa. **Conclusão:** NovoSeven® RT é uma terapia eficaz para o tratamento da hemorragia intracraniana em pacientes com hemofilia com inibidores, e o seu uso ideal no que diz respeito à segurança e eficácia requer mais estudos clínicos.

557 DEFICIÊNCIA COMBINADA DE FATORES XI E XII: UM BREVE E RARO RELATO DE CASO

Oliveira PM, Leal BC, Mourad SC, Gouvea CP

Grupo Fleury, Brasil

Objetivo: Relatar um caso raro de deficiência combinada de fatores XI e XII, descoberto após procedimento cirúrgico. **Relato do caso e resultados:** Paciente do sexo masculino, 25 anos, apresentou sangramento tardio, após procedimento cirúrgico em amígdalas e cuja investigação laboratorial revelou TTPA elevado (Relação paciente/pool normal: 1,52), corrigido após teste de mistura (Relação paciente/pool normal: 1,16). Solicitadas as dosagens dos fatores VIII, IX e FVW, os quais se encontram dentro da normalidade, e as dosagens dos fatores XI e XII se encontram abaixo dos valores de referência, 50% (VR: 65 a 150%) e 30% (VR: 50 a 150%), respectivamente. Segundo Hofman M, 2003, o atual modelo de fisiologia da coagulação compreende três etapas: endotélio, plaquetas e fatores de coagulação. O processo é desencadeado por um gatilho dado pelas células endoteliais que causa a adesão e agregação das plaquetas e ativação em cascata dos fatores de coagulação, resultando na formação do coágulo de fibrina (Rendrik F, 2001). Algumas desordens genéticas podem causar a deficiência dos fatores de coagulação. De acordo com Alison P, 2016, o fator XI, que foi descoberto em 1953 por Robert Rosenthal é uma proteína de extrema importância na formação de fibrina, pois o mesmo auxilia na ativação do fator IX, essencial para a fase de amplificação. A deficiência desse fator ocasiona uma coagulopatia, que pode causar sangramento excessivos, também chamada de Hemofilia C ou Síndrome de Rosenthal (Carrasco L et al., 2013). A deficiência de fator XII, apesar de causar prolongamento do TTPA, não acarreta em qualquer sintomatologia clínica (Joanna L et al., 2017). Por outro lado, alguns estudos demonstram possível utilização de drogas antitrombóticas que atuam nos fatores XI e XII como alvos terapêuticos. (Weitz J, 2016). Entre as doenças hemorrágicas raras, estão a hipo e afibrinogenemia, as deficiências dos fatores VII, XIII, II, V, XI, X e as deficiências combinadas dos fatores V e VIII (a de maior incidência), fatores VII e XIII, fatores VII e X e fatores VIII e IX; Majid N et al., 2015. Cabe ressaltar que tanto a deficiência de fator XI como a de XII podem ser consideradas raras (Moerloose P et al., 2016). Em revisão bibliográfica foram encontrados apenas dois relatos de deficiência combinada dos fatores XI e XII, o primeiro em uma criança europeia de 12 anos que descobriu o distúrbio após extração dentária que resultou em sangramento excessivo (Hellstern P et al., 1985), e o segundo em uma mulher chinesa de 40 anos que se apresentava com níveis de fatores XI: 49% e XII: 0% (Xu Y et al., 2011). Em ambos os casos, o histórico familiar de sangramento era positivo. **Conclusão:** A deficiência combinada dos fatores XI e XII é um acontecimento raríssimo, cujo diagnóstico é desafiador, em virtude de sua baixa prevalência e necessidade de recursos específicos que permitam que os médicos suspeitem desta condição.

558 DEFICIÊNCIA DE FATOR XII: RELATO DE CASO

Castanhel APS, Franzon CMR, Lopes ACW, Wagner AOM

Laboratório Médico Santa Luzia, Florianópolis, SC, Brasil

Objetivos: A deficiência de fator XII é uma coagulopatia rara com implicações clínicas controversas. Embora prolongue o TTPa, não há risco de sangramento e vários relatos na literatura associam a deficiência à trombose, cujo mecanismo permanece obscuro. Seu diagnóstico frequentemente é um achado laboratorial incidental. Este resumo teve como objetivo descrever um caso provável de deficiência de fator XII.

Material e métodos/Relato de caso: Paciente de 4 anos, masculino, fazendo exame de triagem para pré-operatório. Na primeira ocasião, o tempo de protrombina (TP) apresentou resultado de 12,7 segundos (11,4 a 14,6) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), de 43,9 segundos (28,5 a 41,4). Foi realizado teste de mistura com pool de plasmas normais 1:1, no qual houve correção, indicando que não havia a presença de inibidor. Em uma segunda ocasião, 15 dias após a primeira análise, o TP foi novamente normal (13,5 segundos) e o TTPa permaneceu alterado, com tempo de 42,0 segundos. Posteriormente, foi realizada uma investigação para o prolongamento do TTPa através da determinação da atividade dos fatores II, V, VIII, IX, X, XI, antígeno e atividade de von Willebrand, os quais apresentaram resultados normais. O fator XII foi o único teste que apresentou atividade reduzida, de 30% (50 a 150%). **Discussão:** A coagulação *in vivo* não envolve os fatores de contato, como o fator XII, mas é iniciada pelo fator tecidual com consequente ativação cruzada das vias intrínseca e extrínseca. Devido à diferença entre os processos de ativação *in vitro* e *in vivo*, os pacientes podem ter deficiências de fatores envolvidos na ativação pela via de contato, que resultam em TTPa prolongado, mas não são associados a diátese hemorrágica. Houve apenas uma dosagem do fator XII, sendo que este resultado necessita ser confirmado para a conclusão do diagnóstico. No entanto, como houve dois testes de TTPa alterados, com correção no teste de mistura, e como os demais fatores que poderiam explicar o prolongamento do TTPa estão normais, pode-se concluir que se trata de uma deficiência de fator XII. Resultados alterados em hemostasia necessitam de investigação quanto a possível interferência de problemas pré-analíticos. Nesse caso, foi possível excluir interferente pré-analítico, devido a dosagem dos demais fatores, que apresentaram resultados normais, sendo da mesma venopunção do teste alterado. A ausência de dados clínicos do paciente dificultou o processo de avaliação laboratorial. **Conclusão:** Com base na análise dos resultados dos exames, pode-se concluir que a provável causa do prolongamento do TTPa seja a deficiência do fator XII. Esta deficiência é rara e normalmente não resulta em sangramento. Casos como este ressaltam a importância da comunicação entre equipe assistencial e laboratório, para elucidação e avaliação de conduta.

559 DEFICIÊNCIA DO FATOR XI: RELATO DE CASO

Fernandes AAS, Botelho LFB, Oliveira CR, Abrantes MBSO, Figueiredo SDA, Silva AHC, Gomes BN, Filho SLAL, Araujo MGM, Fernandes AS

Universidade Federal da Paraíba (UFPb), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivo: O objetivo do trabalho foi relatar um caso de deficiência do fator XI diagnosticado em pré-operatório de correção de desvio de septo e rinoplastia. **Material e métodos:** Estudo de caso do tipo observacional descritivo, realizado a partir da análise de dados retrospectivos obtidos do prontuário médico do paciente e em concordância com termo de consentimento assinado pelo mesmo. **Resultados:** Paciente, 28 anos, feminina, procurou otorrinolaringologista para realizar procedimento de amigdalectomia e correção de desvio de septo nasal. Exames pré-operatórios mostraram um tempo de protrombina parcial ativado (TTPa) de 45,9 segundos. Em novo coagulograma e dosagem de fatores XI, XII e XIII da coagulação pedidos pelo hematologista, descobriu-se uma atividade do FXI abaixo do normal. Nega antecedentes familiares de hemopatias. Tratamento proposto ácido tranexâmico, 500 mg/dia, no dia anterior à cirurgia e até quatro dias após. **Discussão:** A deficiência do fator XI (FXI) é um distúrbio da coagulação de origem autossômica recessiva, resultante de mutações no gene do FXI que se localiza no braço longo do cromossomo 4 (4q35). A grande contribuição do FXI na cascata de coagulação fundamenta-se em sua ativação direta a partir da trombina formada pela via fator VII ativado/fator tecidual (via extrínseca). Porém, a presença desse complexo é limitada pelo seu inibi-

tor e essa ativação direta do FXI sustenta a própria formação da trombina, consolidando o processo de coagulação. Essa deficiência também pode ser chamada de hemofilia C e diferencia-se das hemofilias A e B por acometer ambos os sexos e não apresentar sangramentos espontâneos como articulares, musculares ou intracranianos. A propensão ao sangramento não guarda relação com os níveis plasmáticos do FXI, variando entre os portadores da deficiência e, inclusive, no mesmo indivíduo, podendo ocorrer imediatamente após a injúria vascular ou ainda horas a semanas depois. O diagnóstico laboratorial é realizado pelo TTPa prolongado e tempo de protrombina (TP) e tempo de trombina (TT) normais, bem como dosagem do nível plasmático do FXI. O tratamento de eleição é o plasma fresco congelado (PFC), e os antifibrinolíticos funcionam como um importante adjuvante. **Conclusão:** O estudo mostra a necessidade de uma anamnese pré-operatória detalhada sobre antecedentes, principalmente de menorragia e sangramento após traumas ou procedimentos cirúrgicos, a fim de evitar intercorrências no transoperatório e pós-operatório.

560 DEFICIÊNCIA HEREDITÁRIA DE FATOR XIII EM FAMÍLIA NO INTERIOR DA AMAZÔNIA: RELATO DE CASOSBorges KOR^a, Penalber KFOM^a, Patricio D^b, Almeida GMRE^a, Almeida BVRE^a, Queiroz SODC^b^a Oncológica Tapajós, Santarém, PA, Brasil^b Hospital Regional do Baixo Amazonas do Pará Dr. Waldemar Pena (HRBA), Santarém, PA, Brasil

Introdução: A deficiência hereditária de fator XIII (FXIII) é um distúrbio de sangramento raro, com uma prevalência estimada de 1 caso/5 milhões de indivíduos. Trata-se de desordem autossômica recessiva caracterizada por tendência a sangramento espontâneo. Pode afetar pessoas de todas as raças, com risco aumentado nos casos de consanguinidade familiar. Tipicamente, os coágulos formados em indivíduos com deficiência de FXIII são mais susceptíveis a degradação pela plasmina. A vida média do FXIII é de cerca de 14 dias. **Objetivo:** Relatar o caso de uma família com deficiência hereditária de FXIII e revisão de literatura sobre o tema. **Métodos:** Análise retrospectiva de prontuários no HRBA e revisão de literatura. **Relato do caso:** Paciente 1 (P1), 19 anos, feminino, relatou hemorragia umbilical ao nascimento e histórico de discrasias cutâneas e sangramentos recorrentes desde a infância. Em 14/11/2014, apresentou edema de partes moles, pequeno derrame articular no recesso suprapatelar evidenciados em ultrassonografia de coxa esquerda, e anemia severa, com Hb de 6,4 g/dL e plaquetas de 257.000/μL. Recebeu concentrado de hemácias e foi encaminhado para hematologia, sendo solicitada dosagem de fatores de coagulação após 30 dias devido à transfusão. Exames de screening de 03/03/15: TP 87,6%; TTPa 24,3; Fator VIII 101%; Fator de von Willebrand 92%; Fator IX 98%; Fator XI 78,5%; Fator XIII 6,9%. Excluídos outros diagnósticos diferenciais e confirmado o diagnóstico de Deficiência de Fator XIII, fora referenciada para Hemocentro para reposição profilática de CF XIII com 10 UI/kg a cada 4 semanas, pelo alto risco de hemorragia intracraniana. Orientada sobre riscos hemorrágicos iminentes e de óbito devido a comportamento biológico agressivo da coagulopatia. Paciente segue clinicamente estável após início de profilaxia com CF XIII, sem evidências hemorrágicas. Prosseguiu-se investigação nos familiares que apresentavam manifestações hemorrágicas, sendo realizado o mesmo diagnóstico em um tio e um sobrinho, configurando assim síndrome familiar por deficiência de FXIII, conforme descrito a seguir. P2, 13 anos, masculino, com eventos hemorrágicos semelhantes ao caso supracitado, com mãe e irmã falecidas por evento hemorrágico sem etiologia definida, com dosagem de FXIII: 16%. P3, 20 meses, masculino, com hemorragia de cordão umbilical e dosagem de FXIII < 2%. Ambos foram referenciados para profilaxia com CF XIII, de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde. Todos os testes de screening para distúrbios de coagulação eram normais. **Discussão:** Uma das dificuldades no diagnóstico de deficiência de FXIII é a normalidade dos testes de triagem da coagulação. A deficiência grave cursa com manifestações hemorrágicas severas, como hemorragia do coto umbilical, hemorragia intracraniana, hematomas, sangramento pós-natal, pós-traumas e pós-cirúrgicos. Desses eventos, a hemorragia do coto umbilical nos primeiros dias de vida é apontada como patognomônica de deficiência grave, que pode ser facilmente manejada com o diagnóstico precoce ou tornar-se uma emergência médica que requer cuidados intensivos. **Conclusão:** Trata-se de rara desordem na cascata de coagulação

o diagnóstico precoce é o segredo para um melhor prognóstico. O amplo espectro clínico e a normalidade dos exames de screening requerem profissionais experientes para o diagnóstico assertivo.

561 DELPHI EXPERT CONSENSUS STATEMENTS ON CLINICAL EVALUATION OF BLEEDS IN PATIENTS WITH ACQUIRED HAEMOPHILIA

Tiede A, Giangrande P, Leprevost CM, Amano K, Benson G, Nemes L, Jiménez-Yuste V, Oiron RD¹, Fegoun SBE, Kessler C

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil, São Paulo, SP, Brazil

Background: The rare bleeding disorder, acquired haemophilia (AH), can pose difficulties in diagnosis and management for physicians with limited previous experience. **Aims:** Expert advice on recognition of symptoms and evaluation of response to haemostatic treatment for bleeding patients with AH is an unmet need; important therapeutic decisions are still based on clinical evaluation. **Methods:** Consensus was achieved using a Delphi methodology. Three rounds of questionnaire survey and statement refinement were compiled, with consensus defined as 75% agreement for each statement. **Results:** A total of 39 expert haematologists across 20 countries participated. The participants had previously treated a mean (standard deviation) of 15.4 (12.5) patients with AH. A total of 54 consensus statements were developed over three rounds of questionnaire refinement. Consensus statements on managing urinary tract, gastrointestinal tract, muscle, skin, joint, nasal, pharyngeal, oral, intracranial, and postpartum bleeds were derived. Additionally, for initial management, the following consensus statements were derived: (1) advice on management should be sought from an expert haematologist as soon as possible (100% consensus); (2) the non-expert treating physician should consider commencing treatment for serious bleeds in AH if specialist consultation is not available (92.90% consensus); (3) if specialist consultation is not immediately available, and the condition is life-threatening, Emergency Department doctors should commence treatment for AH in line with local or national recommendations until an expert haematologist becomes available. If there are no local or national recommendations available, published recommendations should be sought (96.97% consensus); (4) all AH patients should be referred to an expert center as soon as possible (87.8% consensus). **Conclusions:** The statements developed using this Delphi methodology provide expert consensus on clinical evaluation of bleeds in AH in specific locations, addressing an important unmet need. These statements will support physicians in managing this rare disease, and outcomes of patients with AH in their centers may provide further validation.

562 DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA PARA PREDIÇÃO DE RISCO DE CONVERSÃO DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE PARA DOENÇA DE ALZHEIMER

Gonçalves GS^a, Bicalho MAC^b, Cintra MTC^b, Moreira CC^c, Reis EA^c, Borges KBG^a, Carvalho MDG^a

^a Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

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

^c Departamento de Estatística, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivos: Desenvolver um modelo de regressão logística a partir de parâmetros hemostáticos e vasculares para investigar o risco de conversão de CCL para DA tendo como referência um estudo de *follow-up*, durante 3 anos. **Materiais e métodos:** Trinta e oito pacientes diagnosticados com CCL tiveram seus níveis de parâmetros hemostáticos (geração de trombina, Proteína S [PS], Inibidor da Via do Fator Tecidual [TFPI], Fator von Willebrand [FvW], Inibidor do Ativador do Plasminogênio 1 [PAI-1], D-Dímero [D-Di], fator VIII [FVIII], e classificação ABO) e marcadores de lesão vascular (Molécula de Adesão Intercelular 1 [ICAM-1], homocisteína [Hcy], micropartículas plaquetárias [MPPs], perfil lipídico convencional e não convencional) determinados. Três anos depois, os mesmos pacientes foram submetidos a uma reavaliação cognitiva. As

covariáveis medidas foram utilizadas para construir um modelo de regressão logística utilizando-se o software estatístico “R” para estimativa da probabilidade de um indivíduo evoluir de CCL para um quadro de DA neste período avaliado. **Resultados:** O acompanhamento dos pacientes ao longo de três anos revelou que dos 38 pacientes diagnosticados com CCL, 13 (34,2%) evoluíram para DA e 25 (65,8%) não evoluíram. As covariáveis idade, sexo, teste geração de trombina (Peak) e homocisteína (Hcy) se mostraram associadas independentemente, no modelo de regressão logística construído, à conversão de CCL para DA. Por meio dessas covariáveis, foi construído um algoritmo para previsão de risco de conversão de CCL para DA, cuja sensibilidade foi de 100% e especificidade de 84%. Pacientes do sexo masculino, com idade ≥ 80 anos, níveis de homocisteína $\geq 18 \mu\text{mol/L}$ e geração de trombina (peak $> 58 \text{ nM}$) foram aqueles que apresentaram maior risco de conversão. **Discussão:** Encontramos uma taxa de conversão para DA de 34,2% após período de seguimento de 3 anos. Observamos na análise multivariada para construção do modelo de regressão logística na associação entre os níveis de homocisteína e o teste de geração de trombina, com o desenvolvimento de demência. Estudos com esta abordagem sugerem que pacientes idosos apresentando hiperativação hemostática estão em risco aumentado para declínio cognitivo e deterioração da habilidade de desempenhar as atividades diárias, o que pode ser atribuído a um maior risco de lesão isquêmica cerebral associada com estados trombóticos (STOTT et al., 2010; QUINN et al., 2011). Em um estudo realizado por Oulhaj et al. (2010) foi analisado o declínio cognitivo global de 97 pacientes com DA a cada seis meses, num período de 1,5 a 9,5 anos. Estes autores concluíram que quanto mais altos os níveis de homocisteína, mais rápido foi o declínio cognitivo. **Conclusões:** Para pacientes idosos do sexo masculino, e com idade avançada, recomenda-se monitorar e controlar os níveis séricos de homocisteína e o status hemostático, cujas alterações são potencialmente modificáveis, a fim de se reduzir as chances de evolução de CCL para DA.

563 DIVERSITY OF THE HEMORRHAGIC EPISODES OF HEMOPHILIA A PATIENTS: ANALYSIS OF PLASMA MICROPARTICLES

Neto CCA^a, Silveira-Cassette ACO^b, Béla SR^c, Martins-Filho OA^d, Chaves DG^a

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

^b Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

^c Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto, MG, Brazil

^d Centro de Pesquisas René Rachou (CPqRR), Belo Horizonte, MG, Brazil

Aim: This study aimed to verify the diversity of the spontaneous hemorrhagic episodes in patients with hemophilia A (HA) and their association with the profile of plasma microparticles. **Methods:** Severe and moderate PHA were included in this study. Patient records were analyzed for clinical data collection from January 2006 to December 2011. The following data were collected: Date of birth; Date of diagnosis; Plasma FVIII residual level; Number of spontaneous bleeding episodes (SBE); Presence of inhibitor; and Serology. Plasma samples of citrated blood were collected to measure the concentration of microparticles (MPs) derived from platelets, leukocytes, T-cells, monocytes, granulocytes, erythrocytes and endothelial cells. Patients were divided into two groups considering the number of SBE presented in the analyzed period: High Hemorrhagic Profile (HHP) and Low Hemorrhagic Profile (LHP). Comparisons between the groups were performed by Mann-Whitney test. Differences were considered significant when p values were < 0.05 . This study was approved by local Ethics Committees. **Results:** Forty patients with hemophilia A (HA) and 40 healthy individuals (Control Group — CG) were included in the study. Twenty-two patients (55.0%) had severe HA (FVIII:C $< 1\%$), and 18 patients (45.0%) presented moderate HA (FVIII:C 1%-5%). Compared to the CG, patients presented significantly higher concentrations of endothelial cells ($p < 0.001$), granulocytes ($p < 0.001$), monocytes ($p = 0.031$) and T-cell-derived MPs ($p = 0.005$). Analysis of the number of SBE revealed no significant difference between patients with moderate and severe HA ($p = 0.0535$). However, there is a tendency for more SBE in patients with severe HA. The average number of SBE from January 2006 to December 2011 for patients included in this study was 84. Thirteen patients were included in the HHP group, with a median of 166 (IQ)

159.0-247.5) SBE. Patients in the LHP group (n = 27) had a median of 28 (IQR 15-39) SBE in the period. MPs evaluation showed that HHP group had significantly higher plasma concentrations of endothelial cells (Median, 29.3 MPs/ μ L; IQR 27.5-46.54 vs 27.4 MPs/ μ L; IQR 12.87-33.97; p = 0.0426), monocytes (Median, 6.60 MPs/ μ L; IQR 4.43-9.37 vs 4.06 MPs/ μ L; IQR 2.71-5.75; p = 0.0285) and granulocyte-derived MPs (Median, 12.47 MPs/ μ L; IQR 6.63-25.80 vs 6.67 MPs/ μ L; IQR 4.87-9.87; p = 0.0193). No differences were found between the HHP and LHP groups when comparing the plasma concentrations of T-lymphocyte (Median, 27.53 MPs/ μ L; IQR 21.80-41.90 vs 27.30 MPs/ μ L; IQR 2.65-38.24; p = 0.1249), leukocytes (Median, 8.07 MPs/ μ L; IQR 5.60-20.24 vs 6.60 MPs/ μ L; IQR 4.93-10.07; p = 0.2090), platelets (Median 29.67 MPs/ μ L; IQR 18.47-46.13 vs 31.80 MPs/ μ L; IQR 14.27-56.60; p = 0.6875) and erythrocyte-derived MPs (Median, 8.33 MPs/ μ L; IQR 4.57-30.94 vs 7.93 MPs/ μ L; IQR 5.33-8.73; p = 0.2852). **Conclusion:** Results showed a higher frequency of MPs derived from endothelial cells, granulocytes and T lymphocytes in HA patients. The results demonstrated that patients with a higher bleeding tendency have an increased activation of endothelial cells, monocytes and granulocytes. Plasma levels of MPs and their importance in the hemostasis of HA patients are still poorly understood, and further studies are needed to clear their role in the different hemorrhagic phenotypes of HA patients.

564 EFFECT OF FACTOR VIII INFUSIONS ON IMMUNOLOGICAL BIOMARKERS IN CHILDREN WITH HEMOPHILIA A: RESULTS FROM THE HEMFIL STUDY

Oliveira LMM^a, Rezende SM^a, Jardim LL^a, Santana MAP^b, Cerqueira MH^c, Lorenzato CS^d, Franco VKB^e, Zuccherato LW^f, Chaves DG^a

^a Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

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

^c Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^d Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (HEMEPAR), Curitiba, PR, Brazil

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

^f Instituto Mário Penna, Hospital Luxemburgo, Belo Horizonte, MG, Brazil

Aim: This study aimed to investigate the effect of infusions of factor (F) VIII concentrate on immunological biomarkers in the plasma of patients with hemophilia A (PHA) during their first exposures to FVIII. **Methods:** Severe and moderately severe PHA were included at diagnosis and were followed until 75 exposure days (ED) (INB-) or inhibitor development (INB+). Plasma samples were collected at different EDs for inhibitor and anti-FVIII antibodies (IgM, IgG1, IgG3, and IgG4) screening. Chemokines (CCL2, CCL5, CXCL8, CXCL9, and CXCL10) and cytokines (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, INF- γ , TNF, and IL-17A) were also measured. Samples were stratified depending on the ED to FVIII: before any exposure to FVIII (T0), 1-20 ED, 21-75 ED and > 75 ED. Comparisons between the different strata and groups (INB+ and INB-) were performed by Mann-Whitney test. Biomarkers network analysis was designed using data from the Spearman correlation test. Results were considered significant when p < 0.05. This study was approved by local Ethics Committees. **Results:** A total of 71 children with severe (FVIII < 1%; n = 69) and moderately severe (FVIII 1%-2%; n = 2) hemophilia A were included. Twenty-nine patients (40.8%) developed inhibitors during the study. Inhibitor development occurred with a median of 13.0 ED (IQR, 8.8-18.0). Five patients (17.2% among INB+ group) developed inhibitors after 20ED. At T0, there were no differences in the cytokine and chemokine profiles between INB- and INB+. After exposure to FVIII (stratum 1-20 ED), INB+ group tended to have a higher proportion of patients presenting a pro-inflammatory profile induced by IL-6, IL-17, TNF, and INF- γ . Plasma concentrations of CCL2, CXCL9, and CXCL10 were significantly lower (p = 0.02, p < 0.01, and p = 0.02, respectively) in INB+ when compared with the INB- in the 1-20 ED stratum. In INB+, anti-FVIII IgG4 levels were significantly higher in the strata 1-20 ED (p < 0.01) and 21-75 ED (p = 0.01) when compared with T0. Anti-FVIII IgG4 in INB+ was also significantly higher when compared with INB- in 1-20 ED stratum (p = 0.01). Anti-FVIII IgG1 showed no significant difference between the

two groups and between the different strata, but there was a tendency of increased levels in INB+ in the 1-20 ED stratum (p = 0.08). The network analysis revealed few interactions between the immunological biomarkers in INB- and INB+ at T0. The correlation between cytokines and chemokines increased in INB- and decreased in INB+ in the 1-20 ED stratum. In the 21-75 ED stratum of INB-, IgG1 correlated negatively with IL-4 (r = -0.528, p < 0.01), IL-6 (r = -0.600, p < 0.01), IL-10 (r = -0.646, p < 0.01), IL-17A (r = -0.664, p < 0.01), TNF (r = -0.646, p < 0.01), and INF- γ (r = -0.698, p < 0.01). INB+ showed few interactions between biomarkers in stratum 21-75 ED. **Conclusion:** We conclude that, in INB+, infusion of FVIII associated with increased plasma concentration of pro-inflammatory cytokines, anti-FVIII IgG1 and IgG4. Otherwise, chemokines were significantly lower in these patients in comparison with INB-. These results suggest that FVIII may act as a selective modulator altering the plasma concentration of chemokines in PHA after the first exposures to FVIII concentrates. CCL2, CXCL9, and CXCL10 seem to be the key elements of a cellular immune response that differentiates the INB- and INB+ groups in the beginning of treatment.

565 EXERCÍCIO FÍSICO E HEMOFILIA: ROMPENDO O PARADIGMA DA INATIVIDADE

Moura NY, Nascimento NBD, Sartorelo DRH

Centro Universitário Euro Americano (UNIEURO), Brasília, DF, Brasil

Objetivo: Com a evolução nos tratamentos para hemofilia, a prática de atividade física se tornou possível e desejada. Os exercícios físicos, antes considerados fatores de risco para hemorragias, vêm sendo recomendados, visando aumentar a força muscular, o equilíbrio e a propriocepção. Desta maneira, objetivou-se investigar quais as modalidades ou tipo de exercícios físicos são empregados no tratamento de hemofílicos e seus resultados. **Material e métodos:** Revisão integrativa de literatura. Foram utilizadas as bases de dados eletrônicas LILACS, Medline e PubMed. Realizaram-se as buscas nos meses de setembro e outubro/2018, utilizando os descritores “Hemofilia A”, “Exercício”; “Terapia por exercício” e “Hemofilia”; “Exercise”; “Exercise therapy”, sendo pesquisados em conjunto com o uso do bofeador “e”/“and”. Foram incluídos artigos originais em texto completo, em português e inglês, que versassem sobre o emprego de exercícios físicos em hemofílicos. **Resultados:** Inicialmente foram encontradas 80 referências, 26 com o uso dos descritores em português e 54 em inglês. Após a exclusão de artigos duplicados, restaram 54 referências. Excluíram-se 38 artigos: 23 não utilizaram exercício físico como principal tratamento, 8 revisões bibliográficas, 5 tratavam de exercícios no pós-operatório e 2 versavam sobre exercícios em cobaias. Dos 16 artigos selecionados, 9 foram publicados no periódico *Haemophilia*. O idioma predominante foi o inglês e as publicações ocorreram de 2010 a 2018. Os tipos/modalidades de exercícios físicos que se destacaram foram: treinamento de força, treinamento aquático e exercícios aeróbicos. **Discussão:** Runkel e Czepa (2016) relataram que seis meses de treinamento individualizado com cargas progressivas tiveram efeito positivo no ganho de força muscular, resistência e equilíbrio em hemofílicos. Corroborando esses achados, Negrier et al. (2013) relataram que equipe multiprofissional envolvida no tratamento de hemofílicos usa do exercício físico para melhora da capacidade física, psicossocial e clínica nesses pacientes. Kargarfard et al. (2013) discutiram sobre os efeitos que o treinamento aquático proporciona, mostrando que esse tipo de intervenção pode melhorar consideravelmente a força muscular e estabilizar as articulações. Corroborando os achados, Alberton e Kruehl (2009) relataram que atividades aquáticas estão cada vez mais indicadas, pois têm influência positiva quanto ao aumento da capacidade aeróbica, flexibilidade e força. Três artigos enfatizaram a prática de exercícios aeróbicos nos hemofílicos. Groen et al. (2013) referiram que durante treinamento aeróbio em pacientes hemofílicos tipo A moderados e leves, houve aumento da atividade do Fator VIII endógeno, após 10 minutos e 30 minutos do término do treinamento, consecutivamente. Fadwa et al. (2014) ressaltaram que os exercícios aeróbicos na esteira são apropriados para melhorar marcadores do metabolismo ósseo e força de prensão manual em hemofílicos adultos. **Conclusão:** Houve consenso no que se diz respeito à prática de atividade física estar incluída em um programa de tratamento para hemofílicos, independentemente da modalidade, visando ao aumento da força muscular e equilíbrio postural, prevenindo hemartroses bem como

incrementando o desenvolvimento psicossocial, aumentando a autoestima, a inclusão social e o autocuidado nessa população.

566 FIRST-IN-HUMAN EVIDENCE OF DURABLE THERAPEUTIC EFFICACY AND SAFETY OF AAV GENE THERAPY OVER THREE YEARS WITH VALOCTOGENE ROXAPARVOVEC FOR SEVERE HAEMOPHILIA A (BMN 270-201 STUDY)

Ozelo MC^a, Pasi KJ^b, Rangarajan S^c, Mitchell N^d, Lester W^e, Laffan M^f, Madan B^g, Symington E^h, Pierce Gⁱ, Wong WY^d

^a IHTC Unidade de Hemofilia “Cláudio L P Correa”, INCT do Sangue, Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^b Royal London Haemophilia Centre Barts Health NHS Trust London, United Kingdom

^c University Hospital Southampton, Southampton, United Kingdom

^d BioMarin Pharmaceutical, Inc., Novato, United States

^e University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, United Kingdom

^f Hammersmith Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, United Kingdom

^g Guys & St Thomas’ NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

^h Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, United Kingdom

ⁱ Consultant, La Jolla, United States

Background: Gene therapy is increasingly viewed as a viable treatment option for haemophilia A (HA), using AAV mediated Factor VIII (FVIII) gene transfer. Interim Phase 1/2 data from valoctogene roxaparvec (AAV5-hFVIII-SQ) have shown promising results. Outstanding questions for all AAV gene therapies relate to clinical effectiveness and durability. **Aims:** Assessment of long-term safety, efficacy, and durability of AAV5-hFVIII-SQ in a Phase 1/2 clinical study. **Methods:** Adult male study participants with severe HA received a single intravenous dose of AAV5-hFVIII-SQ at 6×10^{13} vg/kg (n = 7) or 4×10^{13} vg/kg (n = 6). **Results:** All study participants demonstrated clinically meaningful FVIII activity levels with reductions in bleeds and FVIII usage. Following withdrawal from prophylaxis, annualized bleeding rate (ABR) declined from pre-treatment mean by 96% at year three in 6×10^{13} vg/kg participants, and 92% at year two in 4×10^{13} vg/kg participants. FVIII levels reported by chromogenic assay correspond with the continued absence of target joints and target joint bleeds from years 2 through 3. Expression levels over time near plateau in years 2-3. Accordant modelling projections conservatively estimate the persistence of bleeding control for at least eight years post-administration and longer if expression plateaus are maintained, as observed in prior AAV gene therapy studies. The safety profile of valoctogene roxaparvec remains favorable and unchanged, with no inhibitor development or ALT elevations beyond year one. Additional durability, safety, and efficacy data will be shared at HEMO. **Conclusions:** Gene transfer with valoctogene roxaparvec has resulted in substantial and sustained FVIII activity levels, clinically relevant reductions in self-reported bleeding episodes, and significant reductions in FVIII replacement infusions for up to three years post-dosing.

567 HEMOFILIA A ADQUIRIDA POR USO DE ALEMTUZUMAB: RELATO DE DOIS CASOS

Gomes ACF, Almeida AWA, Cortez MLM

Biocor Instituto, Nova Lima, MG, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de duas pacientes que desenvolveram hemofilia A adquirida após uso do Alemtuzumabe e discutir sobre o assunto. **Materiais e métodos:** Realizada revisão de prontuário em hospital de Nova Lima, MG, e revisão da literatura. **Relato de caso:** **Caso 1** – Mulher, JGS, 35 anos, tratada com alemtuzumabe para esclerose múltipla (EM) refratária, em 2016 e 2017. Em 2018 apresentou dor e edema na coxa, equimoses espontâneas, prolongamento do tempo de tromboplastina parcial (TTPa) e anemia. Um estudo de hemostasia foi conduzido evidenciando fator VIII de coagulação (FVIII) menor que 1% (VR 70-150%) e presença de inibidor do FVIII, com títulos de 217,6 Unidades Bethesda (BU)

(VR: indetectável ou < 0,5). Diante da hipótese de Hemofilia A adquirida (HAA), autoimune, associada ao uso de Alemtuzumabe; iniciada imunossupressão com corticoide e ciclofosfamida, recebendo alta após estabilização do sangramento. **Caso 2** – Mulher, TGS, 35 anos, portadora de EM, tratada com Alemtuzumabe em 2017. Em 2018 apresentou equimoses espontâneas. Exames evidenciaram anemia e prolongamento do TTPa, FVIII menor que 1% e inibidor do FVIII com títulos de 179,2 BU. Pela provável HAA, autoimune associada ao uso de alemtuzumabe, foram iniciados prednisona e ciclofosfamida. Manteve anemia e apresentou hemorragia alveolar. Optou-se pelo uso de Fator VII recombinante, que levou vários dias para ser disponibilizado. Recebeu alta após estabilização do quadro. **Discussão:** A EM é uma doença neurológica autoimune de caráter incapacitante. São usados agentes imunomoduladores nos casos recorrentes, como alemtuzumabe, um anticorpo monoclonal com alvo na proteína CD52, mas que pode resultar na formação de autoanticorpos e no aumento do risco de condições autoimunes, como hemofilia adquirida. A HAA é um distúrbio raro da hemostasia no qual se desenvolvem autoanticorpos (inibidores) contra o FVIII. Suspeitado pelo aparecimento de hemorragias, especialmente tecidos moles. As pacientes apresentaram como quadro inicial equimoses extensas, levando à queda de hemoglobina. Pacientes com um TTPa prolongado e quadro clínico sugestivo devem dosar os níveis de FVIII, IX, XI e XII. Um nível baixo de FVIII é sugestivo de HAA. O tratamento anti-hemorrágico deve ser iniciado quando há sintomas de sangramento grave, sendo a terapia de primeira linha composta por agentes de bypass, como fator VII ativado recombinante ou concentrado de complexo protrombínico ativado. Essas medidas têm efeito transitório, alto custo e nem sempre são facilmente disponibilizadas. No segundo caso descrito foi solicitada a medicação diante de uma hemorragia alveolar, mas foi liberada após vários dias. Para a eliminação do inibidor o uso de prednisona e ciclofosfamida é a primeira opção, mas em cerca de 30% dos casos não há resposta. No seguimento das pacientes relatadas, não houve boa reposta, podendo ser devido aos altos títulos de inibidor. O rituximabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20, demonstrou ter boa eficácia, indicado como segunda linha de tratamento. **Conclusão:** A HAA é uma doença rara associada a complicações hemorrágicas graves, e requer reconhecimento imediato para iniciar um tratamento precoce. Pode apresentar-se sem sangramentos, portanto, um TTPa prolongado deve sempre ser investigado. A incidência de sangramento fatal em pacientes com hemofilia adquirida é alta, mas com redução em estudos mais recentes devido às novas terapias. Se o autoanticorpo não for eliminado, a morbidade relacionada ao sangramento permanece alta.

568 HEMOFILIA A ADQUIRIDA, AMILOIDOSE E MIELOMA MÚLTIPLO: RELATO DE CASO

Tedde BEL, Lusvarghi JGM, Santos MNF, Moura MMD, Silva ALJ, Camargo CR, Borges CO, Oliveira JC, Oliveira MS, Garcia AA

Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Objetivo: Relatar caso de Hemofilia A Adquirida (HA) associada à amiloidose secundária a Mieloma Múltiplo (MM) diagnosticado no Hospital de Base de São José do Rio Preto. **Método:** Os dados foram obtidos por meio de entrevista clínica e revisão de prontuário, após autorização do paciente. **Relato de caso:** Paciente sexo masculino, 78 anos, previamente hipertenso e diabético, encaminhado devido episódios recorrentes de hematomas em região glútea, joelhos e antebraços, com período prolongado de reabsorção local, com início há 2 meses da admissão hospitalar. Negava história hemorrágica pessoal prévia ou familiar. Em exames de investigação, tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) estava prolongado, tempo de protrombina (TP) normal, dosagem Fator VIII (FVIII) 0,5% (referência: 50 a 150%) e presença do Inibidor do FVIII 12,6 UB/mL (positivo quando > 0,6 UB/mL). Antígeno de von Willebrand e atividade de cofator da ristocetina normais. Feito diagnóstico de HA e iniciada imunossupressão com prednisona 1 mg/kg/dia. Realizada investigação de causas primárias e evidenciado, na eletroforese de proteínas, pico monoclonal em beta 2. A imunofixação sérica revelou presença de proteína monoclonal IgA/lambdas. O mielograma revelou 10% de plasmócitos, com demais linhagens sem alterações. A biópsia de medula óssea evidenciou hiperplasia da série linfoplasmocitária com agrupamentos de células plasmáticas e a pesquisa de proteína amiloide por técnica do Vermelho Congo positiva. A imuno-histoquímica da biópsia revelou positividade para imunoglobulina do tipo lambda. A função renal estava preservada,

hemograma normal, ausência de hipercalcemia e de lesões ósseas líticas. Foi definido diagnóstico de MM. Paciente evoluiu com negatividade do inibidor de FVIII, sendo realizada retirada gradativa de corticoide. Paciente encontra-se assintomático e em programação para iniciar tratamento da doença de base. **Discussão:** A HA é uma coagulopatia rara causada pelo desenvolvimento de autoanticorpos contra o FVIII da coagulação. Sua incidência é de aproximadamente 1 caso/milhão de habitantes/ano com distribuição bifásica, um pico dos 20 aos 40 anos predominantemente em mulheres, e outro entre 64 e 78 anos, na maioria homens. Cerca de 50% dos casos são idiopáticos e 50% estão associados a outras comorbidades, como doenças autoimunes, gravidez e puerpério, neoplasias hematológicas ou sólidas e medicamentos. Apresenta-se com episódio de sangramento anormal, sem histórico prévio (pessoal ou familiar) de hemorragias, associado ao TTPa prolongado sem correção com teste da mistura e ao TP normal. O tratamento baseia-se no controle da doença de base, no uso de agentes hemostáticos (Fator VII recombinante ativado ou complexo protrombínico parcialmente ativado) para controle de sangramento e na imunossupressão para erradicação do inibidor. O paciente relatado não necessitou de agentes hemostáticos, fazendo parte do grupo de 30% dos casos de HA que não necessitam deste tratamento. Foi iniciada imunossupressão com corticoide, que também é parte do tratamento para mieloma múltiplo, o que pode ter contribuído para o sucesso na erradicação do anticorpo. **Conclusão:** A HA é uma doença rara, geralmente secundária a outra doença, sendo necessária a investigação das principais causas após seu diagnóstico. No caso relatado evidenciamos a presença de amiloidose secundária ao MM como provável causa do distúrbio de coagulação.

569 HEMOFILIA A ADQUIRIDA: ESTUDO DE CINCO CASOS

Facincani T, Marcondes TSP, Mendes IMR, Resende LSRE

Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Hemofilia A adquirida é doença autoimune causada pela formação de autoanticorpos contra o fator VIII em indivíduos com hemostasia previamente normal. A incidência é de cerca de 1,5/milhão/ano. Diferentemente da hemofilia A congênita, a forma adquirida ocorre em frequência semelhante em homens e mulheres e raramente acomete crianças. **Objetivo:** Relatar pacientes diagnosticados com hemofilia A adquirida na Disciplina de Hematologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), de 2014 a 2018. **Material e método:** Levantamento retrospectivo de pacientes diagnosticados com hemofilia A adquirida internados pela Disciplina de Hematologia do Departamento de Clínica Médica da FMB-UNESP, de janeiro de 2014 a dezembro de 2018, para estudo clínico-laboratorial detalhado. **Resultados:** Estudaram-se 5 pacientes, 2 homens e 3 mulheres, com média etária de 46 anos. Todos apresentaram equimoses e hematomas extensos; 2 apresentaram sangramento mucoso (epistaxe e sangramento vaginal). Duas mulheres iniciaram o quadro no puerpério, 1 delas com tireoidite de Hashimoto. Não foram identificadas comorbidades nos demais. Todos mostraram alargamento inicial do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) sem correção pelo teste da mistura. Três pacientes tinham a forma grave (FVIII < 1%) e 2 tinham a forma moderada (FVIII entre 1 e 5%) da doença. O inibidor do FVIII foi dosado em todos os pacientes para utilização como parâmetro de resposta ao tratamento, tendo variado de 6 a 921 UB (normal \leq 0,5 UB). Os tratamentos efetuados foram: somente prednisona, prednisona e *bypassing* complexo protrombínico parcialmente ativado – CCPa, prednisona, ciclofosfamida e transamin, pulsoterapia com metilprednisolona, prednisona, ciclofosfamida e *bypassing* com CCPa. Três pacientes responderam com melhora completa dos sangramentos, normalização do TTPa, com inibidor indetectável. Um apresentou diversas recidivas de sangramentos e TTPa alargado, negando o inibidor somente após 16 meses. Um paciente perdeu o seguimento após 2 meses de acompanhamento, em desmame do corticoide, ainda com altos níveis de inibidor e prolongamento do TTPa. **Discussão:** A hemofilia A adquirida é distúrbio de coagulação raro e potencialmente fatal. Os principais sangramentos são: subcutâneo (80%), músculos (40%), gastrointestinal (20%), outros sítios (10%). Raramente são observadas hemartroses, como na forma clássica. Hemorragia intracraniana é rara. Laboratorialmente observam-se prolongamento do TTPa sem correção com o teste da mistura e queda dos níveis séricos de fator VIII. O principal alvo terapêutico é erradicar o anticorpo anti-fator VIII com regimes imunossupressores. Em vigência de sangramento grave deve-se fazer uso de terapias de *bypassing*. **Conclusão:** O atraso na suspeição e diagnóstico contribui para a

mortalidade associada a essa condição – 9 a 33%. Os casos mais leves também são subdiagnosticados, subestimando sua incidência. A falta de familiaridade dos serviços de saúde à hemofilia A adquirida constitui-se em um grande desafio médico.

570 HEMOFILIA ADQUIRIDA ASSOCIADA A DOENÇA AUTOIMUNE

Pinto CMS^a, Antunes SV^a, Eira VBAS^a, Assis EP^b

^a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A hemofilia adquirida (HA) é uma condição rara (1:1.000.000 de pessoas/ano) causada pela formação de autoanticorpos (AC) contra o fator VIII, mais frequentemente, ou IX da coagulação, inibindo parcial ou completamente sua função pró-coagulante. Tem maior incidência na população entre 60 e 80 anos, tendo associação com doenças autoimunes (DAI) entre 13 e 30%. Sua apresentação clínica se dá por sangramentos, que variam de intensidade leve a grave, podendo representar risco de morte (30%). O tratamento consiste na erradicação do AC com terapia imunossupressora, com a corticoterapia e a ciclofosfamida em primeira linha, além de controle dos episódios hemorrágicos com agentes de “bypass” (Concentrado de Fator VII ativado recombinante – rFVIIa e Concentrado de Complexo Protrombínico Parcialmente Ativado – CCPa). **Objetivo:** Apresentar a evolução de dois casos de HA associados a DAI. **Descrição dos casos:** 1- FFA, sexo feminino, 62 anos, encaminhada à hematologia por apresentar hematomas cutâneos disseminados e sangramento em local de aplicação de medicação subcutânea. História pessoal de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus tipo 2 e artrite reumatoide. Antecedentes de procedimentos cirúrgicos prévios sem sangramento. História familiar negativa para doenças hemorrágicas. Em uso de atenolol, glibenclamida, prednisona (PDN) 20 mg/dia e abatacept. Em avaliação inicial apresentava TTPa 51,6 segundos com Relação de 1,77, sem correção com mistura de plasma normal 1:1 (RTTPa = 1,44); TP normal e dosagem de Fator VIII 6%, além de titulação de inibidor (TI) de fator VIII 2.048 Unidades Bethesda (UB). Foi hospitalizada apresentando hematoma em coxa direita com extensão de joelho à região púbica, com endurecimento e dor local, associada à queda nos valores da hemoglobina (5 g/dL) e necessidade de transfusão de concentrado de glóbulos vermelhos (CGV). Recebeu CCPa na dose de 75 UI/kg 1x/dia por 7 dias até alta hospitalar. Manteve CCPa 83 UI/kg 3x/semana associado a fisioterapia para reabilitação por 3 meses. 2- VESO, sexo feminino, 67 anos, hospitalizada em dezembro 2018 com equimoses difusas há 3 meses e dor abdominal. História pessoal de HAS, neoplasia de mama curada e pênis bolhoso desde agosto 2018. Vinha sendo tratada com pulsoterapia – 3 ciclos, micofenolato e PDN 20 mg/dia. Antecedentes de procedimentos cirúrgicos prévios sem sangramento. Exames laboratoriais mostrando anemia (6,5 g/dL) e RTTPa = 2,18, TP normal, Teste da mistura com plasma normal 1:1 sem correção (RTTPa = 2,05); dosagem de Fator VIII 0,7%; TI = 1382 UB. Recebeu CCPa na dose 70 UI/kg 12/12h por 10 dias e depois 1x/d por mais 7 dias, CGV, pulsoterapia seguida de corticoide 1 mg/kg/dia. A tomografia de abdome revelou hematoma de retroperitônio e evoluiu com hemocultura positiva para *Enterobacter cloacae*, tratada com antibióticos. Teve alta hospitalar e necessitou de profilaxia com CCPa 80 UI/kg/dia 3x/semana devido a sangramentos de repetição. **Discussão:** Ambos os casos apresentaram sangramentos graves com necessidade do uso de agente de “bypass”, tratamento imunossupressor e terapia de suporte, com boa evolução. A gravidade dos casos indicou a necessidade de doses profiláticas posteriores, que controlaram os sangramentos e permitiram o retorno às atividades da vida normal.

571 HEMOFILIA ADQUIRIDA SECUNDÁRIA AO USO DE PENICILINA BENZATINA: RELATO DE CASO

Ferreira ES^{a,b}, Junior VRS^{a,b}, Domingues ALC^a, Correia CWB^{a,b,c}, Silva ACV^c, Moura MCN^c, Lima GMT^a, Vanderlei AM^c, Correia MCB^{a,b,c}, Costa MFH^{a,b,c}

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

^b Liga Acadêmica de Hematologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

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

Introdução: A Hemofilia Adquirida é um raro distúrbio hematológico (incidência estimada em 1:1.000.000 de habitantes por ano), que pode ser definido como o aparecimento de anticorpos antifatores da coagulação – principalmente o fator VIII –, os quais estão circulando no organismo e atuando contra a função pró-coagulante daqueles fatores. **Objetivo:** Relatar um caso raro de uma paciente com 60 anos que desenvolveu anticorpos contra o fator VIII devido ao uso de penicilina benzatina para o tratamento de Sífilis. **Método:** Revisão de literatura nas bases de dados e do prontuário da paciente. **Relato de caso:** IJS, masculino, 60 anos, hipertenso foi encaminhado ao HEMOPE, devido a alargamento no TTPa. Na ocasião, disse apresentar há um mês tumoração em membro superior direito, a qual referia ser um hematoma, e também afirmou que teve hematuria há 30 dias. O paciente ainda referia o aparecimento de hematoma em coxa direita, mas que no momento estava sem outros sangramentos. Ao exame físico, apresentava edema em antebraço direito com hematomas extensos em ambos os membros superiores. Exames laboratoriais mostravam os seguintes resultados: TTPa: 3,38 (VR: 0,80 a 1,20)/108 segundos, INR: 0,98 (VR: 1,00 a 1,30), Fator VIII: 0,2%, Inibidor do Fator VIII: 198, hemoglobina: 9,4 g/dL, hematócrito: 30,1%, VCM: 92,0 fl, HCM: 28,7 pg, RDW: 14,7 %, mostrando discreta anisocitose e normocromia, leucócitos: 9.760 p/mm³ (com morfologia preservada), segmentados: 7.554 (77,4%), eosinófilos: 107 (1,1%), basófilos: 49 (0,5%), linfócitos típicos: 1.308 (13,4%), monócitos: 742 (7,6%), plaquetas: 212.000/mm³, 4 UBT. Diagnóstico de hemofilia adquirida foi elucidado após coletar história de uso de penicilina benzatina devido a um tratamento contra sífilis realizado no mês de janeiro de 2018, em que foram feitas doses semanais de 240.000 UI, por três semanas. Foi iniciado 1 mg/kg de prednisona. Paciente passou a apresentar hematuria macroscópica. Em 30 de novembro de 2018, ele ainda estava sangrando e tinha um TTPa de 83 segundos. Foi, então, associada pulsoterapia com ciclofosfamida (500 mg IV), de 15 em 15 dias. **Discussão:** A evidência de aumento do TTPa, somada à presença do inibidor do Fator VIII no plasma do paciente, é fundamental para a confirmação diagnóstica; a solicitação de sorologias e USG de abdome mostra que a primeira hipótese etiológica foi de hemofilia adquirida secundária a infecção, hepatopatia ou neoplasia. No caso relatado, foram descartadas diversas etiologias, tais como: neoplasia maligna, infecção e doenças autoimunes, chegando-se, após investigação, à conclusão de que o cenário foi desenvolvido pelo uso de penicilina benzatina no tratamento de um episódio de sífilis. Esta hipótese também é contemplada pela literatura, que aponta a possibilidade de surgimento de hemofilia adquirida após o uso de fármacos, principalmente o antibiótico em questão. Com relação à terapêutica instituída, recomenda-se o uso de prednisona e pulsoterapia com ciclofosfamida, chegando-se a obter uma melhora na curva do TTPa. **Conclusão:** Ademais, ratifica-se a importância de o médico sempre ter esta patologia em mente, uma vez que uma investigação mal direcionada pode levar a diagnóstico tardio acompanhado de tratamento inapropriado, pondo em risco a vida do paciente.

572 HEMOFILIA EM 1 MINUTO: EDUCANDO A COMUNIDADE COM COAGULOPATIA UTILIZANDO VÍDEOS DE CURTA DURAÇÃO

Jesus EA^a, Careta FP^{b,c}, Jesus WR^a, Oliveira-Filho JM^a, Jesus MA^a

^a Associação Maranhense dos Hemofílicos (AMAHE), São Luís, MA, Brasil

^b Associação dos Hemofílicos do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil

^c Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil

Introdução: Educar as pessoas com coagulopatias e seus familiares é um desafio. Embora já exista material educativo em português, em formato de textos, muitos deles não são de fácil compreensão ou abordam apenas superficialmente os assuntos a que se propõem. Além disso, é crescente a busca por informações em mídias sociais que disponibilizem conhecimento por meio de vídeos. Ainda, têm maior sucesso aqueles vídeos que possuem curta duração, aumentando assim a chance de o público assistir o seu conteúdo até o final. **Objetivos:** Este projeto se propôs a elaborar vídeos que abordassem assuntos relacionados com as coagulopatias e que não excedessem 90 segundos de duração. **Material e métodos:** Foram criados roteiros de assuntos de interesse da comunidade com coagulopatias. Esses roteiros foram então utilizados para a criação de vídeos. Os vídeos foram gravados utilizando a câmera de smartphones ou a câmera de computadores. Para alguns vídeos foram utilizadas animações criadas em PowerPoint, e estes foram hospeda-

dados em conta do Instagram da Associação Maranhense dos Hemofílicos. **Resultados:** Foram criados, até o momento, 8 vídeos em português e 1 em espanhol. Dos vídeos em português, o mais visualizado foi o de Imunotolerância, com 710 visualizações, seguido por aquele sobre o Fator VII, sobre Inibidor, sobre a importância da correta nutrição em hemofilia, sobre os fatores de longa duração, fator recombinante, fator plasmático e sobre a profilaxia. Com relação ao vídeo em espanhol, que abordou a profilaxia, o número de visualizações foi de 815. Este vídeo em particular foi compartilhado em mídias sociais de países da América Latina. **Discussão e conclusão:** É possível criar materiais educativos de fácil compreensão e com custos baixos de produção. Esta metodologia pode ser replicada para outras línguas, demonstrando a sua simplicidade. O alto número de visualizações demonstra a demanda por esse tipo de estratégia de educação não apenas no Brasil, mas também em países de língua espanhola.

573 HEMOKT – PROGRAMA INTERNACIONAL DE TRADUÇÃO DE CONHECIMENTOS EM HEMOFILIA: UM PROJETO INTERNACIONAL DE EDUCAÇÃO PARA A COMUNIDADE COM COAGULOPATIAS

Careta FP^{a,b}, Paneto GG^a, Jackson M^c

^a Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil

^b Associação dos Hemofílicos do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil

^c Université de Montréal, Montreal, Canadá

Introdução: No campo dos distúrbios hemorrágicos, a tradução do conhecimento de termos técnicos para o entendimento da comunidade leiga com coagulopatias é um desafio constante. Os pacientes sem uma compreensão adequada de sua doença não estão cientes dos mecanismos da patologia, das opções de tratamento e da importância do tratamento. Um bom uso das tecnologias da informação e comunicação poderia ajudar a resolver este problema. **Objetivos:** Este projeto pretendeu facilitar a tradução de conhecimentos pertencente aos mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento do prognóstico, opções de tratamento e a importância do tratamento para pacientes com coagulopatias; e oferecer aos pacientes e membros de Associações de Pacientes em todo o mundo a oportunidade de desenvolver ainda mais a compreensão de sua patologia, tornando-os especialistas em pacientes que serão capazes de ajudar a educar seus pares. **Materiais e métodos:** Após levantamento dos conceitos mais importantes relativos às doenças hemorrágicas, foi desenvolvida uma série de 8 apresentações em PowerPoint com animações utilizadas na criação vídeos em português, que foram posteriormente disponibilizados no YouTube em um canal denominado HemoKT. Os vídeos abordaram temas como o que é a hemofilia, o desenvolvimento da artropatia, doença de von Willebrand, microsangramentos, terapia gênica e reconstituição do fator liofilizado. Para cada um dos vídeos foram criados roteiros em português, que foram posteriormente traduzidos para o inglês, francês, espanhol e polonês. Os roteiros foram entregues para pessoas com distúrbios hemorrágicos de outros países que gravaram os vídeos em suas línguas nativas. **Resultados:** Este é um projeto em andamento. Os vídeos em português totalizam 32 mil visualizações. Aqueles em polonês totalizam 4 mil visualizações; em francês, totalizam 2.600 visualizações. Os vídeos em espanhol totalizam 1.400 visualizações e os vídeos em inglês, 400 visualizações. Sobre as estatísticas, 57% do público é masculino, com faixa etária entre 35 e 44 anos, seguida da população de 25 a 34 anos e a de 45 a 54 anos. **Conclusão:** O alto número de visualizações obtido para os primeiros vídeos demonstra que há necessidade de transferência de conhecimento na comunidade com coagulopatias, e que os pacientes engajados e informados estão bem posicionados para realizar essa troca em mídias sociais.

574 INCREASE OF HEMORRHAGIC CONDITION IN HEMOPHILIA PATIENT WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA UNDER IMATINIB TREATMENT

Serrano JC, Varon CR

Unidad Hematológica Especializada, Cúcuta, Colombia

Background: The presence of hematological malignancies is a rare event in hemophilia [1]. The association of hemophilia A with chronic myeloid leukemia has been reported in few cases [2]. **Aim:** To present a

case of a hemophiliac with CML under imatinib treatment. **Methods and description of case:** A 37-year-old male patient with no previous hemorrhagic history until May 2016, when after an accident was determinate as moderate hemophilia A (F VIII levels of 4.5%), no inhibitors and 3 relatives affected. Since August 2016, he started to show leukocytosis of 36,000 x mm in routine test, but until December 2016 it was possible to certify progression of leukocytosis that reaches 149,000 x mm³. He was referred to UHE, where he had studies that showed 47XY, t[9;22] (q34; q22; q11) in 100% of metaphases and positive BCR/ABL p210 by cobas. He was concluded as chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase with low Sokal score. During his disease, he remained asymptomatic, and according to our protocol he began on Imatinib 800 mg/day. In December 2016, he developed a large spontaneous retroperitoneal perinephritic hematoma. It was treated with recombinant FVIII factor at a dose of 50 und/kg/day in acute episode, with clinical improvement. In February 2017, he had a re-bleeding that warranted factor VIII on demand and then he was placed in prophylactic at 20 und/kg/day three times a week, for 8 months. On March he had a dose reduction of imatinib at 400 mg/day and never bled again. The baseline and post-infusion FVIII studies and inhibitor tittle did not show abnormalities; however, he maintained bleeding tendency in soft tissues. His laboratory profile showed only slight decrease in fibrinogen level during his first two months, rest of values in correlation with his hemophilia. **Discussion:** The association of hereditary hemophilia with chronic myeloid leukemia has only been reported in a few cases in Latin America [2]. Our patient had never shown hemorrhagic manifestations until a long time after the beginning of his disease he was started on high doses of imatinib. In patients with chronic myeloid leukemia a variety of hemostatic disorders has been described: low fibrinogen levels have been found in 30% of cases and normal in 67% of the cases with a significant positive correlation between fibrinogen levels and phase ($p = 0.011$) and a negative correlation between fibrinogen levels and haematological remission ($p = 0.010$ and 0.005) [3,4]. Low factor VIII was seen in 10%, high in 33%, and normal in 57% of CML cases, also a significant positive correlation between the Factor VIII and phase ($p = 0.006$) and a negative correlation between Factor VIII and the clinical and haematological remission ($p = 0.005$ and 0.001) was seen. In this same study the treatment with imatinib produces a decrease of fibrinogen levels that could serve as protective factor against thrombosis [3]. By other side, hypofibrinogenemia has been reported in cases of acute lymphoblastic leukemia of adult Ph + treated with Imatinib and prednisone [5]. **Conclusion:** Haemostatic alterations are poorly understood in CML and it is important to have a more precise orientation in the treatment of cases with hemophilia or other inherited coagulation disorders that develop chronic myeloid leukemia under the use of tyrosine kinase inhibitors, in order to minimize the risk of serious haemorrhage.

575 INDUÇÃO DE IMUNOTOLERÂNCIA EM PACIENTES COM HEMOFILIA A E INIBIDOR: RESULTADOS DO ESTUDO BRASILEIRO DE IMUNOTOLERÂNCIA (BRAZIT)

Dias MM^a, Camelo RM^a, Magalhães LP^a, Jardim LL^a, Zucherato LW^a, Chaves DG^b, Rezende SM^a

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

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

Hemofilia A (HA) é doença hemorrágica hereditária decorrente da deficiência do fator VIII (FVIII) da coagulação, que ocorre devido a mutações no gene que o codifica. A principal complicação do seu tratamento, que ocorre em 20-35% dos casos graves, é a formação de inibidores, que são aloanticorpos que inibem a atividade do FVIII. Imunotolerância (IT) é o único tratamento capaz de erradicar inibidores, com resposta em 60-80% dos casos. O Estudo BRAZIT tem como principal objetivo avaliar potenciais preditores de resposta à IT na população brasileira, seguindo protocolo do Ministério da Saúde. A IT foi realizada com regime de baixas doses de FVIII (50 UI/kg 3x/semana), com concentrado derivado de plasma (pdFVIII) ou recombinante (rFVIII). Mediante falta de resposta, foi recomendada alteração para doses altas (100 UI/kg diariamente). Critérios de resposta foram baseados nos títulos de inibidor, na meia-vida e na recuperação de FVIII. A análise descritiva das variáveis categóricas e sua comparação entre os dois grupos foram avaliadas pelas medianas e teste de Mann-Whitney, respectivamente. A diferença

entre as frequências foi analisada pelo teste de Fisher. Até o momento, foram incluídos 131 pacientes, dos quais 130 (99,2%) do sexo masculino e 106 (86,9%) com HA moderadamente grave (FVIII < 2%). Medianas de idade ao diagnóstico de HA foi 0,9 anos (IIQ 0,5-1,5) e de inibidor foi 3,9 anos (IIQ 1,6-11,1). IT estava concluída em 72 (54,9%) pacientes, em curso em 52 (39,7%), e abandonada em 6 (4,6%), ocorrendo um óbito (0,8%). Dos pacientes que terminaram a IT, 50 (69,4%) tiveram sucesso, 25 (34,7%) parcial e 25 (34,7%) total, e 22 (30,6%) falharam. Medianas do tempo entre diagnóstico de inibidor e início da IT foi de 1,6 ano (IIQ 0,7-7,3), do pico histórico de inibidor de 42,3 UB/mL (IIQ 16,8-124,8) e do título imediatamente antes da IT de 5,2 UB/mL (IIQ 2,8-10,5). pdFVIII foi o primeiro produto utilizado na terapia em 53 (73,6%) pacientes. Pacientes com falha tiveram maiores títulos de pico histórico de inibidor ($p < 0,001$), imediatamente antes do início da IT ($p = 0,004$) e pico de inibidor durante IT ($p < 0,001$) em comparação com os que obtiveram sucesso. Os que falharam a IT tiveram mais sangramento ($p < 0,001$), mudança para regime com altas doses ($p < 0,001$) e se mantiveram maior tempo em IT ($p < 0,001$). Não houve diferença na taxa de sucesso conforme primeiro tipo de FVIII utilizado ($p = 0,352$), idade ao início do tratamento ($p = 0,471$) ou intervalo entre diagnóstico de inibidor e início da IT ($p = 0,545$). Neste estudo, 70% dos pacientes apresentaram resposta ao esquema de baixas doses, sem diferença na resposta conforme o tipo de FVIII utilizado. Falha a IT associou-se a maior pico histórico de inibidor pré-IT e durante IT, nível de inibidor imediatamente antes do início da IT, número de eventos hemorrágicos, duração da IT e mudança para altas doses. Diferentemente do que foi relatado em outros estudos, idade ao início da IT, bem como intervalo entre diagnóstico de inibidor e início da IT não foram distintos entre os grupos. Esse fato reafirma a importância de incluir todos os pacientes com inibidor ativo em programas de IT, independentemente da idade e tempo de diagnóstico de inibidor. A análise multivariada encontra-se em andamento e poderá identificar quais, entre as variáveis encontradas, se constituem como fator de risco independente de resposta a IT.

576 INIBIDOR ADQUIRIDO DE FATOR VIII PROVAVELMENTE ASSOCIADO A AMILOIDOSE TRANSTIRRETINA TIPO SELVAGEM

Barreto GC, Real DMC, Oliveira L, Cysne DN, Coelho JM, Villaça PR, Okazaki E, Rothschild C, Siqueira DB, Rocha V

Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Descrever o caso de um paciente idoso internado por descompensação de insuficiência cardíaca com quadro clínico e radiológico compatível com amiloidose transtirretina (TTR) e múltiplas intercorrências hemorrágicas atribuíveis ao inibidor adquirido do fator VIII, além de aumentar o conhecimento interdisciplinar da patologia citada para evitar iatrogenias. **Relato de caso:** Paciente de 75 anos internado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da USP no dia 02/07/2019 por quadro de insuficiência cardíaca descompensada que ao ecocardiograma de admissão apresentava importante componente restritivo, sugestivo de doença infiltrativa. Exames iniciais demonstraram TTPA incoagulável, sem correção da mistura com plasma normal a 50%; após coleta de gasometria arterial radial, paciente evoluiu com hematoma volumoso. No mesmo dia foi submetido a cintilografia miocárdica com pirofosfato de cálcio marcado com tecnécio-99m, e se mostrou com captação altamente sugestiva de amiloidose TTR (captação do radiotraçador em 3h de 1,55). Paciente evoluiu com deterioração hemodinâmica e necessidade de suporte com drogas vasoativas e via de acesso central, e pressão arterial invasiva (puncionado veia femoral/artéria femoral). Após avaliação hematológica, aventada hipótese de inibidor adquirido, e exames solicitados posteriormente confirmaram a hipótese, com altos níveis de Inibidor de fator VIII (titulados em 205 Unidades Bethesda). Paciente evoluiu nas horas seguintes com hematomas musculares volumosos e deterioração da cardiopatia, optando-se por controle do sangramento com concentrado de complexo protrombínico ativado (realizadas duas doses de 100 U/kg, com controle do sangramento), e pronta instituição do tratamento imunossupressor com Azatioprina 150 mg/dia e Metilprednisolona 60 mg/dia. A despeito das medidas oferecidas, paciente apresentou choque cardiogênico refratário e faleceu com 7 dias de internação. **Discussão:** A discrasia sanguínea decorrente do inibidor adquirido de fator VIII representa uma

coagulopatia rara, muitas vezes associada a um contexto paraneoplásico, autoimune, porém frequentemente reportada em indivíduos idosos hígidos. Até o momento não foram encontrados relatos de caso associados a amiloidose TTR tipo selvagem. O manejo desses pacientes envolve imunossupressão (objetivando redução dos níveis séricos do anticorpo), e procura evitar quaisquer procedimentos invasivos, e também o controle dos sangramentos através do uso de agentes de “bypass”, tais como fator VIIa e complexo protrombínico; no entanto, é importante frisar que o uso desses hemoderivados deve ser individualizado, por sua baixa disponibilidade e risco de trombose, principalmente em indivíduos idosos. As causas de morte mais comuns são processos infecciosos relacionados à imunossupressão, seguido de sangramentos e acometimento pela doença de base. **Conclusão:** Ressaltamos que, mesmo se tratando de uma doença rara e grave, os principais fatores que impactam diretamente, tanto neste caso como nos demais, é uma intervenção precoce na prevenção de sangramentos e pronta instituição de imunossupressão.

577 LESSONS FROM A SYSTEMATIC REVIEW OF RECOMBINANT FACTOR VIIA IN ACQUIRED HEMOPHILIA

Tiede A, Leprevost CM, Worster A

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil, São Paulo, SP, Brazil

Introduction and objective: Acquired hemophilia is a rare bleeding disorder that increases with age and is caused by autoantibodies formed against coagulation factors, thereby inhibiting procoagulant function. Acute bleeding caused by acquired hemophilia is frequently severe and controlled with bypassing agents. We conducted a systematic review of the current evidence for recombinant activated factor VII (rFVIIa) in the treatment of bleeding in individuals with acquired hemophilia, with the aim of performing a meta-analysis, if feasible. **Materials and methods:** We searched MEDLINE®, Embase®, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) databases for all studies on rFVIIa treatment in acquired hemophilia. Two independent reviewers screened retrieved abstracts, with discrepancies reconciled by a third reviewer. Full-text publications of selected abstracts were then reviewed in the same way for final inclusion. **Results:** Of 2,353 publications screened (published up to and including 11 January 2016), 12 studies in 32 publications met the inclusion criteria. In total, 1,244 patients and 1,714 bleeds were included (671 patients received rFVIIa treatment for 1,063 bleeds). All 12 studies were of acceptable quality, but there was too much variability across the studies in the definition of effectiveness and the assessments made to consider pooling of the data in a meta-analysis. However, the individual study data were valid and revealed that the hemostatic effectiveness of rFVIIa (complete or partial responses/proportion of bleeds resolved) in acquired hemophilia was above 90% for both measures in most of the included studies. **Conclusion:** The high degree of heterogeneity and the absence of consensus on how effectiveness was evaluated limited the possibility of pooling results. The key lesson to take from this exercise is that recommendations and consensus on the data to collect in acquired hemophilia are required.

578 MODULAÇÃO DE QUIMIOCINAS PLASMÁTICAS ASSOCIADAS AO DESENVOLVIMENTO DE INIBIDORES DO FATOR VIII EM PACIENTES COM HEMOFILIA A INFECTADOS PELO VÍRUS DA HEPATITE C (HCV)

Bolina-Santos E^a, Chaves DG^b, Carmo RA^c, Malta MCFS^b, Barbosa-Stancioli EF^a, Martins ML^b

^a Laboratório de Virologia Básica e Aplicada, Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

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

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

Objetivo: Identificar se a infecção pelo HCV pode modular a resposta imune associada ao desenvolvimento de anticorpos inibidores do FVIII (INB) em pacientes com hemofilia A, uma das principais complicações no tratamento desses pacientes. **Métodos:** Foram estudados 197 pa-

cientes com hemofilia A acompanhados no Hemocentro de Belo Horizonte da Fundação Hemominas. Amostras de sangue periférico dos pacientes foram coletadas. O histórico de desenvolvimento de inibidor e de infecção pelo HCV foi avaliado nos prontuários dos pacientes, os quais foram classificados em 6 grupos: Não infectado sem e com histórico de desenvolvimento de INB (NI^{INB-}, n = 62 e NI^{INB+}, n = 34); com clearance de HCV sem e com histórico de desenvolvimento de INB (cHCV^{INB-}, n = 19 e cHCV^{INB+}, n = 4); com HCV crônica (HCV RNA+) sem e com histórico de desenvolvimento de INB (HCV^{INB-}, n = 31 e HCV^{INB+}, n = 27). As concentrações plasmáticas das citocinas IL8, CCL2 (MCP-1), CCL5 (RANTES), CXCL9 (MIG) e CXCL10 (IP-10) foram quantificadas por citometria de fluxo. **Resultados:** Concentrações plasmáticas significativamente mais elevadas de IL8 foram observadas nos grupos cHCV^{INB-} e HCV^{INB-} quando comparados com o grupo NI^{INB-}. Inversamente, nos grupos INB⁺, as concentrações plasmáticas de IL8 são mais altas que no grupo NI em comparação com os grupos cHCV e HCV⁺. Os grupos com histórico de infecção por HCV apresentaram concentrações plasmáticas mais altas de CCL2 em comparação ao grupo NI, apenas quando os pacientes não tinham histórico de desenvolvimento INB. A quimiocina CXCL10 apresentou maiores concentrações plasmáticas nos grupos cHCV e HCV⁺ quando comparados aos grupos NI com e sem histórico de desenvolvimento de INB. Por sua vez, as concentrações plasmáticas de CXCL9 foram mais elevadas nos pacientes cHCV^{INB+} em comparação com o grupo NI^{INB+}, com tendência de diferença significativa entre HCV^{INB+} vs. NI^{INB+}. CCL5 não foi associada com histórico de desenvolvimento de INB ou de infecção pelo HCV. **Discussão:** As quimiocinas IL8 e CCL2 parecem estar associadas com proteção ao desenvolvimento de INB. Adicionalmente, a resposta à infecção pelo HCV pode modular essa resposta, diminuindo as concentrações plasmáticas destas quimiocinas. Por outro lado, CXCL9 e especialmente CXCL10 estão aumentadas nos grupos de pacientes com histórico de infecção pelo HCV, sendo que essas maiores concentrações parecem estar associadas à resposta que leva ao desenvolvimento de INB. **Conclusão:** A resposta à infecção pelo HCV parece modular as concentrações plasmáticas de algumas quimiocinas que parecem atuar como fatores protetores no desenvolvimento de INB, como IL8 e CCL2, ou como fatores de risco para a geração desses anticorpos, como CXCL9 e CXCL10. Assim, o uso de quimiocinas como biomarcadores de desenvolvimento de INB deve levar em conta a presença de infecção pelo HCV.

579 MONITORIZAÇÃO LABORATORIAL DA REPOSIÇÃO DO FATOR VON WILLEBRAND NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO

Siqueira DB, Rothschild C, Okazaki E, Oliveira V, Rocha TRF, Rocha V, Villaça P

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Avaliar o papel da atividade do fator von Willebrand (FvW:RCo) e da dosagem de fator VIII (FVIII:C) no manejo perioperatório de pacientes com doença de von Willebrand (DvW), analisando a sua correlação com mudanças na reposição de FVIII:C/FVW, além de desfechos clínicos como trombose e sangramentos. **Materiais e métodos:** Revisão de literatura a partir do PubMed e coleta de dados em prontuários físicos e eletrônicos de pacientes com o diagnóstico de DvW, seguidos em nosso serviço e submetidos a procedimentos cirúrgicos. Foram excluídos aqueles sem avaliação simultânea de FvW:RCo e FVIII:C e pacientes com dados incompletos sobre o procedimento cirúrgico. **Resultados:** Foram analisados 14 procedimentos em 10 pacientes entre 2008 e 2018. Predominaram pacientes do sexo feminino (70%), com idade média de 46 anos. Cinco procedimentos foram de pequeno e 9 de grande porte. Houve sangramento relacionado a 4 procedimentos: 2 alguns dias após a suspensão da reposição de FVIII:C/FVW, 1 durante a anestesia (imediatamente após a reposição de FVIII:C/FVW) e outro no 1º dia de pós-operatório, com nível adequado de FVIII:C e abaixo do esperado de FvW:RCo. Valores de FvW:RCo inferiores aos desejados não se correlacionaram com a ocorrência de sangramento no período pós-operatório, exceto em 1 paciente que apresentava atividade de FVIII:C = 111%. Todos os pacientes atingiram ou superaram os níveis desejados de FVIII:C. Não houve eventos tromboembólicos, mesmo nos 2 pacientes cuja atividade de FVIII:C foi > 150%. Os parâmetros principais na decisão de ajustes na reposição de FVIII:C/FVW foram a presença de sangramento e o nível de FVIII:C, uma vez que os resultados de FvW:RCo nem sempre estiveram disponíveis no momento decisório.

Discussão: O tratamento profilático com concentrado de FVIII:C/FVW é geralmente indicado para deficiências qualitativas e quantitativas moderadas a graves, com objetivo de elevar e manter tanto o FVW quanto o FVIII:C em níveis hemostáticos durante o pós-operatório (PO). No estudo em questão, todos os pacientes receberam concentrados de FVIII:C/FVW, com ou sem complementação com DDAVP após alguns dias. O monitoramento da reposição de FVIII:C/FVW idealmente deve ser baseada na ausência de sangramentos e nos níveis de FvW:RCo e FVIII:C. Manucci et al. destacam a superioridade da dosagem do FVIII:C por ser o mais preditivo da situação hemostática real neste contexto, além de seu menor coeficiente de variação intra e inter-laboratorial e maior disponibilidade do resultado. Recomenda-se que os níveis de FVIII:C permaneçam < 150%, para reduzir o risco trombótico. O monitoramento dos pacientes nesse estudo seguiu as diretrizes nacionais, além da avaliação complementar do FVW:RCo, que não se mostrou decisiva para a tomada de decisão terapêutica. A atividade de FVIII:C > 150% não foi preditiva da ocorrência de trombose, mas a amostra estudada não permite uma generalização desse achado. Como todos os pacientes atingiram níveis adequados de FVIII:C, não foi possível analisar seu valor preditivo em relação à ocorrência de sangramentos. **Conclusão:** Nos pacientes avaliados, mudanças na reposição de FVIII:C/FVW foram baseadas na presença de sangramentos e nos níveis de FVIII:C, independentemente dos valores de FVW:RCo.

580 NEW STRATEGY TO PROLONG HALF-LIFE OF A RECOMBINANT FACTOR VIII IN VITRO

Fantacini DMC^{a,b}, Luiz MT^c, Abriata JP^c, Neto MSA^a, Covas DT^{a,b}, Marchetti JM^c, Castro VPE^a

^a Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^c Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Hemophilia A is a bleeding disorder that results from a deficiency or defective function of the coagulation Factor VIII (FVIII). The current treatment for hemophilia A is replacement therapy with recombinant FVIII (rFVIII) or plasma-derived FVIII. However, hemostatic protection with current products is limited because of the short half-life of 8-12 hours. As a consequence, intravenous injections are required two or three times per week or every other day to maintain circulating FVIII above 1 percent of normal level. New factor products with extended half-life are being developed by fusion techniques or PEGylation. However, these long-acting FVIII achieved only a modest increase in their half-life, about 1.5 times. The goal of this study was to establish an rFVIII encapsulation strategy using biocompatible liposomes to extend the half-life of our FVIII produced in Sk-Hep cells (FVIIIr-Sk). Firstly, we tested two formulations with different buffer compositions. Formulation I was composed of 20 mM L-histidine, 200 mM CaCl₂, 100 mM NaCl, 200 mM Sorbitol, 0.02% TweenTM 80, whereas Formulation II composition was 25 mM L-histidine, 20 mM Tris-base, 0.03% TweenTM 80, 8% (p/v) mannitol, 2% (p/v) trehalose, 4 mM CaCl₂, 225 mM NaCl, 0.2 mg/mL glutathione reduced. After the formation of liposomes, the zeta potential, size distribution and polydispersity index (PDI) were analysed. The results obtained from the Formulation II displayed a better zeta potential (-39.3 ± 1.47 mV) and PDI (0.201 ± 0.01) compared to Formulation I (-8.92 ± 1.03 mV; 0.275, respectively). In both formulations the average size was lower than 200 nm. As the Formulation II displayed better zeta potential and PDI, we chose this buffer composition and used it to encapsulate FVIIIr-Sk. The liposome/rFVIII-Sk complexes displayed a zeta potential of -19.7 ± 3.67 mV, 152.6 ± 0.42 nm of size distribution, 0.148 ± 0.03 of polydispersity index and 56.05 ± 3.23% of encapsulation efficiency. Subsequently, the *in vitro* stability of encapsulated FVIIIr-Sk in phosphate buffer and in FVIII-deficient plasma was tested. Our data demonstrated that FVIIIr-Sk loses 97% of biological activity after 7.5 h in phosphate buffer. Remarkably, encapsulated FVIIIr-Sk lost all of its biological activity after more than 76 h. However, both non-encapsulated and encapsulated rFVIII-Sk did not demonstrate a decay of biological activity in FVIII-deficient plasma, remaining stable for at least 76 h. One explanation for this may be the presence of some proteins in the plasma such as albumin and von Willebrand factor, which act as a

natural stabilizer for FVIII. Moreover, the permanence of FVIII activity during 76 h proved that part of FVIII is encapsulated and released slowly. To conclude, in this work we were able to demonstrate that our encapsulated FVIIIr-Sk had improved half-life *in vitro*, thereby setting the groundwork for additional studies aimed at evaluating whether this novel encapsulation strategy is also able to extend rFVIII half-life *in vivo*.

581 PANCITOPENY WITH COAGULOPATHY OF CONSUMPTION SECONDARY TO VISCERAL LEISHMANIASIS MIMICKING ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA: A CASE REPORT

Ferreira ES^a, Junior VRS^{a,b}, Domingues ALC^a, Lima GMT^a, Correia CWB^a, Araújo PSR^a, Sá AF^c, Vanderlei AM^c, Correia MCB^{a,b,c}, Costa MFH^{a,b,c}

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil

^b Liga Acadêmica de Hematologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil

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

Background: Visceral leishmaniasis (VL) activates the whole immune system, but fundamentally its cellular fraction, which justifies part of the clinical manifestations of the pathology. Once the treatment begins, evolution is favorable in most cases. However, sometimes the prognosis is fatal due to lack of therapeutic response or appearance of complications. The association between VL and consumption coagulopathy is not so frequent. The literature describes 10 cases in humans where both situations are related. Five of the cases occurred in children under 12 years of age. In all of them there were clinical manifestations of consumption coagulopathy, and in 4 the prognosis was fatal. Five cases were described in adults (aged between 17 and 77 years). In 3 there were no clinical manifestations derived from coagulopathy, and the response to antimonials was good. The other two, who were older patients, showed multiple organ failure, poor therapeutic response, and death. This is the first case in which a patient presents clinical manifestations derived from coagulopathy without multiple organ failure, poor therapeutic response, or death. **Case presentation:** Young adult male patient with febrile pancytopenia associated with coagulopathy, who was referred to a reference hematological service in Recife (Pernambuco, Brazil), in February 2019. The VL causing agent was found in bone marrow material according to a myelogram, and hepatosplenomegaly was observed by total abdominal ultrasonography. In addition, serum protein electrophoresis showed a monoclonal peak in the gamma globulin region, and Indirect Immunofluorescence Reaction (IIFR) test for visceral leishmaniasis was positive. There was a 13-day follow-up period in a reference unit for Parasitic Infectious Diseases, making use of Amphotericin B. After this period, pancytopenia and coagulopathy outcomes improved. **Discussion:** The patient had a clinical picture compatible with VL: abdominal pain, prolonged fever, except for pancytopenia. After laboratory tests, besides pancytopenia, it was found a consumptive coagulopathy. This hematological profile led to the request for bone marrow aspiration, so that a neoplasia could be a differential diagnosis, mainly Acute Promyelocytic Leukemia. It was through this examination that the presence of the causative agent of Visceral Leishmaniasis was detected. Association of consumptive coagulopathy in VL is totally not expected. It was possible to observe hepatosplenomegaly, which, along with monoclonal peak in the fraction of the gamma globulins, ratifies the diagnosis of VL. **Conclusions:** Despite the association of consumption coagulopathy in VL, this case report demonstrates that it is necessary to be aware of the association between these pathologies. At such an unusual event as this, the patient will benefit most if the physician has a high degree of clinical suspicion.

582 PANORAMA DE ATENDIMENTO DE PACIENTES COM COAGULOPATIAS NA PARAÍBA EM 2018

Aristóteles MNSA^a, Galiza RES^b, Tenório MLC^a, Figueiredo SSLR^a

^a Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

^b Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivos: O Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias do Ministério da Saúde necessita da manutenção de um registro atualizado dos pacientes com coagulopatias para conhecimento sobre a prevalência das patologias, suas complicações, dados sociodemográficos e clínicos, além de tratamento e o quantitativo de fatores dispensados a estes indivíduos. A vigilância epidemiológica das infecções, a presença de inibidor e de possíveis reações ao tratamento também são analisadas com a contínua alimentação da plataforma. O sistema informatizado Hemovida Web Coagulopatias foi desenvolvido com o objetivo de sistematizar essas informações, permitindo o monitoramento destas doenças e contribuindo para o planejamento das ações do Programa, possibilitando uma melhor organização da atenção a esses pacientes. O estudo objetiva demonstrar o panorama dos portadores de coagulopatias hereditárias no estado da Paraíba, cadastrados no sistema Web Coagulopatias e acompanhados pela equipe multidisciplinar do Hemocentro do estado. **Materiais e métodos:** Foram analisados 529 pacientes disponíveis no Sistema Web no período de 2 a 8 de fevereiro de 2019. **Resultados:** Detendo como a principal causa de coagulopatia no estado, a Hemofilia A corresponde a 46,12% (244) dos pacientes atendidos no serviço, seguidos por Doença de von Willebrand, totalizando 27,03% (143), em terceiro lugar Trombastenia de Glanzmann 10,97% (58), Hemofilia B 6,05% (32); Deficiência de fator VII somou 4,73% (25) e outras coagulopatias e demais transtornos hemorrágicos 5,10% (27). **Discussão e conclusão:** Nesse estudo, os portadores de coagulopatias hereditárias foram divididos de acordo com faixa etária e classificação da gravidade do transtorno hemorrágico. Em todos os distúrbios observados, a faixa etária de 20 a 29 anos foi a mais prevalente, seguida por 15-19 anos. As faixas etárias menores de 1 ano e acima de 80 anos foram as menos registradas no período estudado. Ainda vale ressaltar que, dos 244 com Hemofilia tipo A, 45,49% (111) apresentam a forma categorizada como grave da doença, enquanto dos 32 hemofílicos tipo B, 37,5% (12) pacientes detêm a forma grave. Diante da prevalência dos dados, em especial das formas graves no estado, é indiscutível a necessidade do conhecimento da patologia para formação de profissionais capacitados, serviços aptos e disponíveis a receberem esse tipo de paciente. Vale ressaltar a importância do cadastro destes pacientes para ampliar estratégias, principalmente na atenção básica de promoção à saúde e reconhecimento dos sintomas em pacientes ainda não diagnosticados. A grande maioria dos cadastrados no sistema Web encontram-se na faixa etária de adultos jovens, principalmente pelo diagnóstico tardio e difícil acesso ao sistema especializado. Todavia, a criação de um serviço de abrangência estadual facilitou o diagnóstico, acompanhamento e tratamento uniforme a todos os usuários.

583 PERFIL DOS PACIENTES DE UMA ASSOCIAÇÃO DE HEMOFÍLICOS DO DISTRITO FEDERAL, BRASIL

Lisboa SM^a, Sartorelo DRH^a, Almeida JOSCB

^a Centro Universitário Euro Americano (UNIEURO), Brasília, DF, Brasil

^b Associação dos Voluntários, Pesquisadores e Portadores de Coagulopatias (AJUDE-C), Brasil

Objetivo: O Distrito Federal (DF) é a unidade federativa com maior número de portadores na região Centro-Oeste (2,6%), apresentando aumento à prevalência esperada para hemofilias A e B (1,9/10.000 homens). Dessa maneira, o presente estudo objetivou caracterizar o perfil de hemofílicos adultos vinculados a uma associação de pacientes no DF, Brasil. **Material e métodos:** Pesquisa transversal com amostragem por conveniência realizada com 49 hemofílicos adultos, do sexo masculino, vinculados à Associação dos Voluntários, Pesquisadores e Portadores de Coagulopatias (AJUDE-C). Solicitou-se autorização formal à AJUDE-C para recrutamento e posterior encaminhamento do estudo ao Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sendo aprovado pelo parecer 1.300.316. Aplicou-se um formulário para coleta de informações sociodemográficas (idade, raça/cor, estado civil, situação laboral, distância entre residência/local de tratamento) e clínicas (tipo de hemofilia, gravidade clínica e tipos de tratamento). Utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade dos dados. Analisaram-se as frequências para a descrição da amostra. A análise estatística foi realizada por meio do programa estatístico SPSS 22.0. **Resultados:** Avaliaram-se 49

hemofílicos adultos com média de idade 32 ± 8,5 anos, estando 47% na faixa etária de 20-29 anos. Predominou a raça/cor parda (49%), estado civil solteiro (61%), exercendo atividade laboral (57,1%) e 53,1% residiam a menos de 30 km do local de tratamento. Clinicamente, houve predominância de hemofilia A (79,6%), doença grave (77,6%) e fazendo uso de profilaxia secundária (71%). **Discussão:** A faixa etária entre 20-29 anos concentrou maior número de participantes, corroborando o Perfil de Coagulopatias Hereditárias (BRASIL, 2018), que mostra maior prevalência das hemofilias A e B nessa faixa etária. Predominou a raça/cor parda. Na região Centro-Oeste há predomínio da raça/cor parda na população (50,6%), o que explica esse achado (IBGE, 2009). Cerca de 61% dos hemofílicos eram solteiros e 57,1% exerciam atividade laboral. Tais achados corroboram a pesquisa de Garbin et al. (2007), na qual a maioria dos hemofílicos viviam sozinhos e associavam esse fato à doença, bem como estavam empregados ou aposentados por invalidez. Cerca de 53,1% dos hemofílicos residiam a menos de 30 km do local de tratamento. Esses resultados corroboram Caio et al. (2001), no qual demonstrou-se a dependência do hemofílico com seu local de tratamento. Os resultados mostram que a hemofilia A (79,6%) e a forma grave da doença (77,6%) foram mais prevalentes e que o tratamento mais utilizado foi a profilaxia secundária (71%). Segundo o Perfil de Coagulopatias Hereditárias, no DF há 324 hemofílicos, sendo 161 indivíduos com hemofilia tipo A e doença grave. Com relação à distribuição do concentrado de fator VIII, em 2016 houve maior utilização na categoria de profilaxia secundária (81,11%) (BRASIL, 2018). **Conclusão:** O perfil demonstrou que a amostra é composta principalmente por adultos jovens que estão exercendo atividade laboral. Este fato pode ser explicado pela administração do tratamento de profilaxia secundária, mantendo os fatores de coagulação deficientes em níveis seguros, evitando episódios hemorrágicos, e também pela proximidade entre a residência/local de tratamento.

584 PERFIL DOS PACIENTES DE UMA ASSOCIAÇÃO DE HEMOFÍLICOS DO ESTADO DE GOIÁS, BRASIL

Moretto C, Sartorelo DRH

Centro Universitário Euro Americano (UNIEURO), Brasília, DF, Brasil

Objetivo: Sabendo que a hemofilia não apresenta limites étnicos ou geográficos e que o Brasil é o terceiro país com maior número de hemofílicos no mundo, o presente estudo objetivou caracterizar o perfil de hemofílicos adultos vinculados a uma associação de pacientes do estado de Goiás, Brasil. **Material e métodos:** Pesquisa transversal com amostragem por conveniência, realizada com 14 hemofílicos adultos, do sexo masculino, vinculados à Associação dos Hemofílicos do estado de Goiás (AHEG). Solicitou-se autorização formal à AHEG para recrutamento e posterior encaminhamento do estudo ao Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sendo aprovado pelo parecer 1.300.316. Aplicou-se um formulário para coleta de informações sociodemográficas (idade, raça/cor, estado civil, situação laboral, distância entre residência/local de tratamento) e clínicas (tipo de hemofilia, gravidade clínica e tipos de tratamento). Utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade dos dados. Analisaram-se as frequências para a descrição da amostra. A análise estatística foi realizada por meio do programa estatístico SPSS 22.0. **Resultados:** Avaliaram-se 14 hemofílicos adultos com média de idade 32,64 ± 9,32 anos, sendo 50% na faixa etária de 20-29 anos. Predominou a raça/cor parda (64,3%), estado civil solteiro (51%), sem atividade laboral (57,1%) e 71,4% residiam a menos de 30 km do local de tratamento. Clinicamente, houve predominância de hemofilia A (92,9%), doença grave (64,3%) e fazendo uso de profilaxia secundária (57,1%). **Discussão:** Houve concentração dos participantes na faixa etária de 20-29 anos, corroborando o Perfil de Coagulopatias Hereditárias (BRASIL, 2018), que observa maior prevalência das hemofilias A e B nessa faixa etária. Predominou a raça/cor parda (64,3%) entre os participantes, divergindo dos resultados na pesquisa de Garbin et al. (2007), na qual houve predomínio de hemofílicos brancos. Mano (2005) relata não haver distinção étnica para a doença. Cerca de 51% dos hemofílicos eram solteiros, o que discorda dos achados na pesquisa de Caio et al. (2001), que aponta cerca de 83% dos hemofílicos casados, e que a constituição de uma família representa importante ponto de apoio. Observou-se que 57,1% não tinham atividade laboral. Achado que corrobora a pesquisa de Nunes et al.

(2009), na qual cerca de 82,6% dos hemofílicos não trabalhavam. Cerca de 71,4% dos hemofílicos residiam a menos de 30 km do local de tratamento. Caio et al. (2011) explica que a situação vivida pelo hemofílico, que vive sob constante ameaça de um sangramento inesperado e na dependência, em termos de distância geográfica, da disponibilidade de um centro especializado de tratamento. Os resultados mostram que a hemofilia A (92,9%) e a forma grave da doença (64,3%) foram mais prevalentes, e que o tratamento mais utilizado foi a profilaxia secundária (57,1%). Segundo o Perfil de Coagulopatias Hereditárias, no estado de Goiás há 366 hemofílicos, sendo 152 indivíduos com hemofilia tipo A e doença grave; com relação à distribuição do concentrado de fator VIII no Brasil, em 2016 houve maior utilização na categoria de profilaxia secundária (55,85%) (BRASIL, 2018). **Conclusão:** O presente estudo teve limitação devido ao pequeno número de participantes, entretanto traçou-se um perfil dos pacientes adultos vinculados à AHEG que corrobora as informações descritas pelo Ministério da Saúde para o estado de Goiás.

585 PERFIL SOCIOEPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES HEMOFÍLICOS QUE PARTICIPAM DO PROGRAMA DE DOSE DOMICILIAR NO ESTADO DE SERGIPE

Teles WS, Jesus JGR, Santos RDL, Posener EC, Filho GVD, Souza SDF, Cardoso VA, Silva APBP, Santana JVF

Centro de Hemoterapia de Sergipe (HEMOSE), Aracaju, SE, Brasil

Introdução: Hemofilia é uma doença crônica do sistema hemostático resultante de deficiência quantitativa ou qualitativa de uma ou mais proteínas plasmáticas, e pode se manifestar através de quadros hemorrágicos. Etiologicamente, podem ser classificadas de acordo com as deficiências de fator em: hemofilia A (Fator VIII) ou hemofilia B (Fator IX). O Programa de Dose Domiciliar (DD), implementado pelo Ministério da Saúde em 1999, tem como objetivo permitir que o paciente com hemofilia possua, em sua residência, pelo menos uma dose suficiente de pró-coagulante, para uso em caso de hemorragia, até que ele possa buscar atendimento médico em seu centro de tratamento, sem interromper, de imediato, suas atividades diárias. **Objetivo:** Descrever o perfil dos pacientes portadores de hemofilia do estado de Sergipe que participam do programa oficial do Ministério de Saúde de DD. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo descritivo, transversal, de abordagem quantitativa, com utilização de dados de prontuários dos pacientes cadastrados no programa de DD no estado de Sergipe. A coleta de dados ocorreu de janeiro de 2013 a dezembro de 2018. Foram coletadas informações sobre as seguintes variáveis: idade, sexo, estado civil, município, estado de origem e diagnóstico. Após a seleção de dados válidos, os mesmos foram organizados e analisados em planilhas do programa IBM SPSS Statistics 23. **Resultados:** Foram quantificados 66 pacientes cadastrados na unidade, sendo todos do sexo masculino. A idade dos pacientes variou entre 4 a 60 anos, com média de 26,3, e cerca de 54,6% (36) tinham entre 11 e 30 anos. Quanto ao local de habitação, cerca de 92,4% (61) residiam em Sergipe, sendo 36,1% (22) da capital e 63,9% (39) do interior do estado. Em relação ao estado civil, os solteiros correspondiam a 77,3% (51) dos pacientes, seguidos dos casados 15,2% (10); os outros 7,5% (5) não foram informados no prontuário. No que se refere ao tipo de hemofilia, a hemofilia A foi o diagnóstico mais frequente e representou 92,4% (61) dos pacientes cadastrados. **Discussão:** Hemofilia é uma doença genética hereditária ligada ao cromossomo X e, na maioria dos casos, as mulheres são somente portadoras do gene e os homens acometidos pela patologia, o que justifica o grande número de indivíduos do sexo masculino relatados nesse estudo. Os portadores de hemofilia que residem no interior do estado podem enfrentar dificuldades no tratamento, em caso de emergências. A DD permite o tratamento precoce do sangramento, reduzindo, assim, suas complicações. Em relação ao estado civil, a quantidade de pacientes solteiros pode estar relacionada à média das idades encontradas. No que se refere ao tipo de hemofilia, foi encontrada quantidade maior de casos de hemofilia A e menor de B, quando comparado aos dados da Federação Mundial de Hemofilia, com relatos de 80 a 85% de hemofilia A e 10 a 20% hemofilia B. **Conclusão:** É de fundamental importância a aderência dos hemofílicos ao programa de DD, bem como o monitoramento constante de suas infusões, possibilitando aos profissionais de saúde promover melhor assistência aos portadores dessa patologia.

586 PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA NO HOSPITAL DE BASE DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO: CASUÍSTICA DE 5 ANOS

Lusvarghi JGM, Tedde BEL, Santos MNF, Moura MMD, Silva ALJ, Camargo CR, Borges CO, Oliveira JC, Oliveira MS, Garcia AA

Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Objetivos: Revisar os casos de Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) admitidos no Hospital de Base de São José do Rio Preto e comparar os dados com a literatura médica. **Métodos:** Estudo descritivo, com análise de dados dos prontuários dos pacientes e dos relatórios do Hemocentro de São José do Rio Preto, durante o período de abril/2014 a março/2019. **Resultados e discussão:** Em 5 anos, foram diagnosticados 14 casos de PTT em nosso serviço, perfazendo uma incidência anual de 1,8 casos por 1.000.000 de habitantes. É reconhecidamente uma síndrome rara, com incidência variando de 1 a 12 casos por milhão de habitantes por ano. A relação sexo feminino/masculino foi de 6:1, e a média de idade 39 anos, sendo descrito na literatura o predomínio do sexo feminino na idade entre 20 e 40 anos. Ao diagnóstico de anemia hemolítica microangiopática (MAT), a média de hemoglobina foi 8 g/dL, plaquetas 22.000/mm³, desidrogenase láctica 2048,6 U/L e contagem de reticulócitos 10,6%, condizendo com os dados já descritos de valores de hemoglobina entre 7 e 9 g/dL, contagem plaquetária menor que 30.000/mm³ e provas de hemólise presentes. Quanto à apresentação clínica, 71,4% dos pacientes apresentaram sinais e sintomas neurológicos, 23% febre, não sendo evidenciada disfunção renal ou a pêntrade (MAT, trombocitopenia, sintomas neurológicos, insuficiência renal e febre). Sintomas neurológicos estão realmente presentes em cerca de 60% dos pacientes, e menos que 10% dos casos apresentam a pêntrade. A confirmação diagnóstica se faz com a dosagem diminuída da ADAMTS-13 e a presença de seu inibidor. Em 64,3% dos pacientes, a atividade da enzima ADAMTS 13 era menor que 5%, e em 85,7%, o inibidor desta enzima era positivo. Com relação ao tratamento, a plasmaférese terapêutica (PT) é a terapia de escolha a fim de diminuir morbimortalidade e, em média, são necessárias 10 sessões. Em coadjuvância à PT, o tratamento com prednisona na dose de 1-2 mg/kg/dia é indicado. Todos os pacientes descritos foram tratados inicialmente com PT, com média de 12 sessões, e prednisona (1 mg/kg/dia). Os critérios para interrupção da PT são normalização de desidrogenase láctica e contagem de plaquetas acima de 150.000/mm³ por dois dias consecutivos. Exacerbação é definida como reinício de PT antes de 30 dias da suspensão da última sessão, recaída após 30 dias e refratariedade quando pacientes não respondem ao procedimento até a 30ª sessão. Em dois casos (14,3%), foi necessário o uso de rituximabe devido à refratariedade à PT; o índice de recaída foi de 28,5% (4 pacientes) e não houve exacerbação da doença. A taxa de mortalidade antes do advento da PT foi de cerca de 90%, porém, atualmente, varia entre 10-30%. A mortalidade neste levantamento foi de 23% (3 pacientes). **Conclusão:** Este estudo evidenciou semelhanças entre a casuística de PTT em nosso hospital com a literatura mundial.

587 QUALIDADE DE VIDA E HEMOFILIA: USO DE INSTRUMENTOS VALIDADOS

Oliveira LA, Prado TLR, Sartorelo DRH

Centro Universitário Euro Americano (UNIEURO), Brasília, DF, Brasil

Objetivo: A hemofilia é uma doença hereditária crônica que gera repercussões nos diversos aspectos da vida dos portadores, sendo importante a avaliação da qualidade de vida (QV) nessa população. Para tanto, vários instrumentos avaliativos foram desenvolvidos. Desta maneira, o objetivo do presente estudo foi investigar quais instrumentos têm sido empregados na avaliação da QV em hemofílicos. **Material e métodos:** Revisão integrativa de literatura. Foram utilizadas as bases de dados eletrônicas LILACS, Coleção SUS e Medline. Realizaram-se as buscas nos meses de setembro e outubro/2018, utilizando os descritores "Hemofilia A", "Questionário de qualidade de vida", "Hemofilia", "Quality of life", "Surveys and Questionnaires", sem associação dos termos. Foram incluídos artigos científicos originais em texto completo, em português e em inglês, que versassem sobre QV em hemofílicos utilizando instrumentos avaliativos. Extraíram-se dos artigos selecionados o tipo de instrumento avaliativo da QV, a classificação (genérico ou específico), bem

como a faixa etária da população-alvo. **Resultados:** Inicialmente, foram encontradas 262 referências, sendo 136 como uso dos descritores em inglês e 126 em português. Após a exclusão de artigos duplicados, restaram 100 referências. Excluíram-se 70 artigos: 37 não avaliavam QV, 7 não utilizavam instrumentos, 5 abordavam outras doenças, 4 eram revisões bibliográficas e 17 não disponibilizavam texto completo. Dos 30 artigos selecionados, 20 foram publicados no periódico *Haemophilia*. Houve maior prevalência na utilização de instrumentos genéricos para avaliação da QV ($n = 16$) e três estudos combinaram questionário genérico e específico na avaliação da QV. Em relação ao público-alvo, predominou a investigação da QV em adultos ($n = 19$). O instrumento avaliativo mais utilizado ($n = 16$) foi o *Item Short Form Health Survey* (SF-36), genérico. Entre a aplicação de instrumentos específicos, destacou-se o instrumento Haem-A-Qol ($n = 5$), voltado para adultos. **Discussão:** Observou-se maior utilização de instrumentos genéricos, voltados para adultos, especialmente o SF-36. Esses instrumentos são de fácil acesso, permitindo avaliar vários fatores relacionados à QV bem como comparar pacientes com diversas doenças crônicas, como a hemofilia, com a população geral (POON et al., 2012). O SF-36 possui boa reprodutibilidade, validade e aplicabilidade já demonstrada em vários estudos (GARBIN et al., 2007; HARTL et al., 2008; ALMEIDA et al., 2011). O instrumento avaliativo específico Haem-A-Qol foi empregado em cinco estudos. Trata-se de um questionário validado que visa avaliar a QV em hemofílicos adultos, composto por 11 domínios (SILVA, 2015). Pesquisa de Ferreira et al. (2013) utilizou instrumento Haem-A-Qol para avaliar a QV de hemofílicos de um hemocentro brasileiro, relatando que a versão brasileira do instrumento mostrou boa reprodutibilidade e validade, entretanto não revelou adequadamente o impacto da hemofilia no aspecto laboral. **Conclusão:** Evidenciou-se grande utilização de instrumentos genéricos para a avaliação da QV em hemofílicos. Entretanto, mais pesquisas utilizando questionários específicos e em crianças se fazem necessárias, uma vez que a doença e suas comorbidades afetam os indivíduos desde a infância, e tal avaliação poderia nortear o manejo do paciente.

588 REVISÃO DA INCIDÊNCIA, IDADE AO DIAGNÓSTICO E PRESEÇA DE CASOS DE NOVO DE HEMOFILIA A GRAVE NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL

Diaz GFC^a, Luz AC^a, Ferreira CB^a, Bandinelli E^b, Paula MLS^a, Correa PEB^a

^a Hemocentro do Estado do Rio Grande do Sul (HEMORGS), Porto Alegre, RS, Brasil

^b Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A Hemofilia A (HA) é um distúrbio hereditário da coagulação ligado ao cromossomo X, onde ocorre uma deficiência quantitativa do fator VIII. É classificada de acordo com o nível de fator produzido em leve 5-50%, moderada 1-5% e grave < 1%. Tem prevalência estimada de 1 em cada 5-10.000 nascidos vivos do sexo masculino. Nos casos de HA grave (HAG), as hemartroses ou hematomas musculares são os sangramentos mais comuns e podem ser espontâneos. O tratamento indicado para estes casos é a reposição de fator VIII profilático, com o objetivo de prevenir futura artropatia. O diagnóstico precoce é de extrema importância, pois é no primeiro ano de vida que aparecem os primeiros sinais da hemofilia, quando o bebê começa a engatinhar e caminhar, havendo risco de quedas. É também nesta fase que recebe suas vacinas que podem desencadear o surgimento de hematomas musculares. **Objetivo:** Analisar casos novos de HAG no estado do RS considerando idade do diagnóstico, início do tratamento, história familiar e motivo da primeira consulta de 2009 a 2018. **Método:** Estudo descritivo retrospectivo realizado no HEMORGS, por meio de pesquisa no banco de dados do sistema Hemovida Web Coagulopatias (HWC) e nos prontuários. **Resultados:** Foram encontrados no HWC 52 pacientes com HAG nascidos no período, dos quais 29 (55,7%) sem história familiar e 23 (44,3%) com história familiar. Entre os 29, 27 (93,1%) buscaram o serviço por algum sangramento e apenas 2 (6,9%) por outros motivos. Dos 23 com história familiar, 17 (73,9%) por intercorrência hemorrágica e 6 (26,1%) por busca espontânea. A idade média de diagnóstico para os que não tinham história familiar foi de 20 meses, e para aqueles com história prévia foi de 11 meses. **Discussão:** Foi possível observar que há um maior número de casos de hemofilia de novo no RS em relação ao descrito na literatura (30%),

bem como um diagnóstico mais precoce, comparativamente aos casos em que não existe história familiar, porém ainda é um diagnóstico tardio. Observou-se que a maioria aguarda confirmação através de algum episódio hemorrágico, não sendo realizado o diagnóstico ao nascimento. Este fato pode interferir na saúde articular futura dessas crianças, por iniciar seu tratamento de profilaxia após sangramentos. **Conclusão:** O aumento de casos novos pode se dar por desconhecimento da história familiar ou negação. O atraso em fazer o diagnóstico de crianças com história familiar por aguardar o surgimento de sintomas pode caracterizar negação. Considerando a importância de um diagnóstico precoce e que meninos nascidos em famílias com história positiva de hemofilia apresentam risco maior de apresentar a doença, a confirmação pode causar negação, confusão, raiva, culpa e medo do futuro. Quanto mais cedo essas questões forem confrontadas, mais fácil será o processo de adaptação, e este é um dos motivos da importância dos primeiros anos de interação da família no centro de tratamento, local onde deve ser construída confiança e favorecida a educação mútua necessária para um futuro pleno. Este estudo apontou a necessidade de um trabalho de sensibilização junto às prováveis portadoras.

589 SEVERE HEMOPHILIA A AND INHIBITOR DEVELOPMENT IN BRAZILIAN ADMIXED PATIENTS

Zuccherato LW^{a,b}, Santos SME^a, Jardim LL^c, Camelo RM^c, Moura L^d, Chaves DG^d, Rezende SM^c

^a Departamento Propedêutico Complementar, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

^b Centro de Pesquisa e Educação, Instituto Mario Penna, Belo Horizonte, MG, Brazil

^c Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

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

Hemophilia A (HA) is an X-linked disorder due to deleterious mutations in the factor VIII (FVIII) gene (F8). The most clinically relevant complication of hemophilia A is the development of neutralizing alloantibodies (inhibitors) against FVIII, occurring in up to 30% of the severe patients. Environmental and genetic components are known risk factors for inhibitor development, including the molecular architecture of F8 (large deletions, inversions and nonsense variants), as well as ethnicity, family history of inhibitors and, maybe, the type of the infused FVIII concentrate. Genetic variants in immune system genes related to humoral response are reported as candidates for FVIII inhibitors in different cohorts. Particularly, some cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA4) polymorphisms are thought to boost the immune response by inducing T cells to a proliferative responsiveness state, and consequently achieving intolerance to protein antigen. To explore the molecular features related to inhibitor development, we performed a customized Illumina NGS for F8 exome sequencing and genotyping of two CTLA4 risk variants against FVIII alloantibodies (rs23177 and rs3087243) in an admixed Brazilian cohort of 116 patients with severe (FVIII:C < 1%) HA. Inv22 and Inv1 were detected with inverse shifting and allelic specific PCRs. Patients were participants from two different studies: the HEMFIL Study ($n = 67$) and the BRAZIT Study ($n = 49$). Patients were sorted as inhibitor positive (inh+) — based on the detection of inhibitor (at least two inhibitor tests with titer > 0.6 Bethesda Units [BU]/mL) — and negative (inh-) — when inhibitor titers were < 0.6 (BU)/mL after 75 exposure days (ED) to FVIII. Most patients (73/116; 62.9%) were inh+. The F8 exome sequencing revealed 52 deleterious mutations, including previously reported and new variants. As expected, there was an association between F8 mutation and inhibitor status ($p = 0.022$), with missense and frameshift mutations increased in the inh- and inh+ groups, respectively ($p = 0.001$). Conversely, allelic frequency analysis showed no difference of rs23177 and rs3087243 between the inh+ ($n = 44$) and inh- ($n = 43$) groups ($p = 0.500$ and 0.806 , respectively). To our knowledge, this is most complete overview of F8 mutation of unrelated HA patients in Latin America. Considering the multidimensional features of inhibitor development in HA, we highlight the relevance of studying diverse/admixed populations at the genetic level while studying risk factors for inhibitor development.

590 SÍNDROME DE MUNCHAUSEN COM MANIFESTAÇÃO HEMORRÁGICA PELO USO DE WARFARINA: RELATO DE DOIS CASOS

Prezotti ANL^a, Rocha DMDC^b, Pacheco CRS^a, Calatrone BA^a, Marcondes SS^a, Duarte JSM^a, Prucoli BM^a, Silva DRC^a, Santos GALD^a, Orletti MDPSV^a

^a Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo (HEMOES), Vitória, ES, Brasil

^b Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil

Introdução: A Síndrome de Munchausen (SM) é caracterizada pela invenção ou produção intencional de sinais ou sintomas de doenças, bem como alterações de exames laboratoriais. Indivíduos com esta síndrome fingem que estão doentes e tendem a procurar tratamento, sem ganho secundário, em diferentes serviços de saúde. **Relato de caso:** Relatamos casos de duas pacientes que procuraram o nosso serviço com histórico de sangramentos anormais desde a infância. O primeiro caso foi de uma paciente, na época com 24 anos de idade, relatando sangramento desde a troca de decíduos, hipermenorragia, epistaxes recorrentes e sangramento gengival. Na investigação, a paciente apresentava Tempo de Protrombina (TP) alargado, com a redução dos fatores vitamina K dependentes (Fatores II, VII, IX e X). Como a paciente apresentava sangramentos muito importantes, sempre foi administrado complexo protrombínico (CCP), ácido tranexâmico e vitamina K em diferentes situações. O que nos chamava a atenção é que a paciente nunca ia ao hemocentro nas consultas agendadas, somente nas intercorrências hemorrágicas. Foi feita a pesquisa da mutação do gene da gamaglutamil carboxilase, que veio normal. Como a paciente apresentou trombose em um sangramento com uso intensivo do CCP, foi realizada a dosagem de warfarina sérica que veio positiva e, posteriormente, foi confirmado o uso do marevan. No segundo caso, a paciente também era do sexo feminino, 35 anos, com relato de hipermenorragia desde a menarca, porém com intensificação dos episódios hemorrágicos dois anos antes da consulta, quando fez o diagnóstico de granulomatose de Wegener. Nesta época apresentava sangramentos nasais intensos, tendo que receber tamponamento nasal, uso de ácido tranexâmico e, quando as medidas citadas não resolviam o problema, era feito o uso do CCP. A paciente passou a usar vitamina K 10 mg 2 a 3x/semana, com controle dos sintomas e normalização dos exames, mas muitas vezes apresentava alteração completa dos fatores vitamina K dependentes, apesar da medicação, o que também intrigava a equipe. Foi feita a pesquisa da mutação do gene da gamaglutamil carboxilase, que veio normal. Após o resultado da warfarina sérica positivo na primeira paciente, realizamos o exame neste segundo caso, que também veio positivo, e em níveis tóxicos. A paciente foi convocada e questionada a respeito do uso da warfarina, que negou veementemente e depois desta data não compareceu mais ao serviço. **Conclusão:** Como a deficiência congênita combinada dos fatores vitamina K dependentes é rara (1:2.000.000), deve-se fazer sempre a dosagem da warfarina sérica, principalmente se a apresentação dos casos acontecer na vida adulta.

591 TRATAMENTO FISIOTERÁPICO EM PACIENTE PORTADOR DE HEMOFILIA B PÓS-HEMATOMA DO MÚSCULO ILIOPSOAS ATENDIDO NO AMBULATÓRIO DO HEMOCENTRO DE BELO HORIZONTE: RELATO DE CASO

Santos ELVD, Ultramarí LCD

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

Objetivo geral: Relatar o tratamento fisioterápico utilizado para o paciente portador de hemofilia B pós-hematoma do músculo iliopsoas no ambulatório do Hemocentro de Belo Horizonte. **Objetivos específicos:** Auxiliar outros profissionais na reabilitação de casos semelhantes e servir de protocolo auxiliar para próximos pacientes com sangramentos no músculo iliopsoas. **Materiais e métodos:** Trata-se de relato de caso de caráter qualitativo, retrospectivo e descritivo, tendo como abrangência o setor de Fisioterapia do Hemocentro de Belo Horizonte. Foi utilizado o prontuário do paciente para a coleta sobre história da lesão, avaliação fisioterápica e evoluções diárias sobre a reabilitação realizada no paciente com hematoma de iliopsoas. **Resultados:** Foram compilados os exercícios realizados durante os atendimentos, a cronologia e a evolução dos mesmos. O paciente com hematoma do músculo

iliopsoas foi admitido no setor de fisioterapia na cadeira de rodas, pois não conseguia deambular, e realizou o tratamento de fisioterapia, demonstrando grande melhora do quadro motor com os exercícios realizados, retornando para suas atividades diárias. **Discussão:** O protocolo estabelecido nesse caso seguiu os conceitos de evolução de tratamento de acordo com a melhora do paciente e o Guideline Canadian de 2018, uma vez que na literatura não há protocolo desse tipo de lesão em pacientes hemofílicos para comparação direta. Há pouquíssimos estudos com qualidade metodológica adequada no Brasil para esses pacientes. **Conclusão:** O caso relatado traz à luz a discussão da aplicação da fisioterapia em uma situação complexa que é o hematoma do iliopsoas, e evidencia que, quando bem executada em pacientes com a mesma sintomatologia e sequela do caso, a fisioterapia é capaz de obter resultados satisfatórios e duradouros no que diz respeito ao alívio sintomático e melhoria da qualidade de vida. Os exercícios e a progressão utilizados neste relato de caso podem auxiliar profissionais na reabilitação de pacientes com sangramentos do músculo iliopsoas.

HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: DOENÇAS DE PLAQUETAS

592 A MORFOLOGIA DIGITAL COMO FERRAMENTA AUXILIAR NA OTIMIZAÇÃO DA MICROSCOPIA PARA A VISUALIZAÇÃO DE ANOMALIAS DE CÉLULAS HEMATOLÓGICAS: RELATO DE CASO DE DOENÇA DE MAY-HEGGLIN

Pereira FCF, Oliveira CF, Gouveia CP, Oliveira LAM, Soares MPM, Silva DF

Grupo Fleury, Brasil

Introdução: A doença de May-Hegglin afeta homens e mulheres na mesma proporção, com predomínio em indivíduos de ascendência grega ou italiana, e se caracteriza como um distúrbio autossômico dominante raro que resulta na mutação do gene MYH9. Faz parte do grupo de defeitos do gene único da cadeia pesada da miosina não muscular IIA. Os pacientes apresentam risco adicional variável de desenvolver insuficiência renal, perda auditiva e catarata de início precoce. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com doença de May-Hegglin e os achados morfológicos visualizados através da microscopia e automação digital em amostra de sangue periférico. **Resultados:** Sexo masculino, 25 anos, com antecedentes de plaquetopenia e macrotrombócitos em exames prévios, os quais sugeriam a hipótese diagnóstica de síndrome de Bernard-Soulier. Compareceu ao laboratório para a realização de hemograma, reticulócitos, agregação plaquetária e imunofenotipagem com finalidade diagnóstica e os resultados do hemograma apresentavam linhagem leucocitária com valores absolutos normais, índices hematimétricos dentro da normalidade e trombocitopenia. A análise automatizada da morfologia dos leucócitos revelou a presença de inclusões citoplasmáticas grandes e acinzentadas (lembrando corpúsculo de Döhle), posteriormente reavaliadas através da microscopia, a qual permitiu a avaliação mais detalhada e de maior número de leucócitos com estas alterações, sugestivos do diagnóstico da doença de May-Hegglin. A associação entre alterações morfológicas descritas, trombocitopenia (27 mil plaquetas) e plaquetas gigantes confirmou esse diagnóstico e a imunofenotipagem plaquetária não foi necessária. **Discussão:** Os achados morfológicos reforçam a importância da análise criteriosa de todas as linhagens celulares (série vermelha, branca e plaquetária), pois são relevantes para o diagnóstico de distúrbios hereditários hematológicos e não hematológicos. A análise microscópica se torna diferenciada quando associada à imagem digital oriunda de um microscópio de alta qualidade, que analisa cada célula e faz comparação com o banco de dados e transporta cada imagem para um sistema automatizado, com a vantagem que podemos observar a imagem com notável amplificação e clareza das imagens na tela. Destaca-se ainda que o diagnóstico incorreto da etiologia da trombocitopenia pode acarretar em tratamentos inadequados, ineficazes e com potencial morbidade a longo prazo. **Conclusão:** Através dos achados da extensão do sangue periférico que foram ressaltados pela morfologia digital e con-

firmadas em microscopia, caracterizou-se o diagnóstico de um distúrbio hereditário raro, a doença de May-Hegglin.

593 ASSOCIATION OF PLASMIC SCORE WITH NEUROLOGICAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Castro JTS, Rittner L, Appenzeller S, Yamaguti-Hayakawa G, Colella M, Paula EV, Annichino-Bizzacchi JM, Reis F, Orsi FLA

Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

The PLASMIC score was developed for rapid diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), as ADAMTS13 is frequently unavailable. However, the role of the PLASMIC score as a predictor of adverse outcomes in TTP is not established. The aim of this study was to evaluate whether the PLASMIC score is associated with neurological complications and treatment outcomes in TTP episodes. We retrospectively applied the PLASMIC score to TTP episodes treated between 1995 and 2016. We grouped the episodes according to the PLASMIC score at diagnosis and compared the occurrence of clinical manifestations between the groups. The association between the PLASMIC score and neurological symptoms was evaluated by regression analysis. A total of 47 TTP episodes were included in the study. Twenty-seven (79.4%) patients were women, and the mean age was 35.7 years (SD 12.7). No PLASMIC score below 4 was detected, and the most common clinical features were thrombocytopenia (mean platelet count = 21,029 x 10⁹/L [SD 18,371 x 10⁹]) and reticulocytosis (mean count = 7.83% [SD 5.29]). Plasma exchange was the main treatment in 98% of the episodes, and an immunosuppression therapy was used in 94% of the cases. In 74.5% of the episodes, the patients presented with neurological symptoms at diagnosis or during hospitalization. The incidence of neurological symptoms was higher in PLASMIC scores 7 (n = 14 [87, 5%]) and 6 (18 [81, 8%]) when compared with scores 5 (n = 1 [16.7%]) and 4 (n = 2 [66.7%]). Neurological complications tended to be more severe in PLASMIC scores 6 and 7. Personality change was reported in 2 (9%) TTP episodes in which the PLASMIC score was 6, in 4 (25%) episodes in which the PLASMIC score was 7, and was not reported in PLASMIC scores 4 and 5. Sensitivity loss was reported in 1 (16%) TTP episode in which the PLASMIC score was 5, in 11 (50%) episodes in which the PLASMIC score was 6, and in 10 (62%) episodes in which the PLASMIC score was 7. Seizures were reported in 3 (13.6%) TTP episodes in which the PLASMIC score was 6, in 5 (31.2%) episodes in PLASMIC score 7, and was not reported in PLASMIC scores 4 and 5. Stupor or coma were reported only in PLASMIC scores 6 (n = 7 [31%]) and 7 (n = 9 [56%]). The mean number of plasma exchange procedures was 10.67 (SD = 4.93) in PLASMIC score 4, 5 (SD = 4.94) in PLASMIC score 5, 18.38 (10.61) in PLASMIC score 6, and 7.94 (SD = 5.27) in PLASMIC score 7. Length of hospitalization was similar between groups. Deaths during hospitalization occurred only in cases of PLASMIC score 6 or 7. In the regression analysis, the risk of neurological complications was increased 9.0-fold (95% CI 1.6-52.3) in PLASMIC score 6, and 14-fold (95% CI 1.8-106.5) in PLASMIC score 7, when compared with scores 4 and 5. The risk of severe neurological complications was higher in PLASMIC scores 6 (odds ratio 12.0, 95% CI 1.7-83.5) and 7 (odds ratio 18.0, 95% CI 2.0-161.0) when compared to scores 4 and 5. In conclusion, the frequency and severity of neurological injuries increased with higher PLASMIC scores. These observations suggest that attention to neurological complications are needed when PLASMIC score is 6 or 7. Awareness of the risk of neurological complications may also improve treatment. Therefore, the PLASMIC score may be an important tool to access prognosis from a neurological point of view.

594 AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA E CAUSAS DE TROMBOCITOSE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS

Carvalho PHA^a, Cliquet DB^a, Aguiar AC^a, Correa ALF^a, Cliquet MG^{a,b}

^a Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

^b Conjunto Hospitalar de Sorocaba/SECONCI, Sorocaba, SP, Brasil

Introdução: As plaquetas são fragmentos citoplasmáticos anucleados dos megacariócitos produzidas na medula óssea. Participam da hemo-

stase, interrompendo um sangramento, além de contribuírem com o processo de cicatrização. Em 2008, a Organização Mundial da Saúde (OMS) redefiniu os valores de referência para o número de plaquetas, considerando a faixa de normalidade de 150 mil a 450 mil/mm³, sendo que uma contagem acima desse valor define trombocitose. Pode ser secundária à deficiência de ferro, processos infecciosos e inflamatórios e ainda neoplasias. As trombocitoses primárias seriam as decorrentes de neoplasias mieloproliferativas como por exemplo a trombocitemia essencial. **Objetivos:** Por ser uma situação clínica constante, com importante diagnóstico diferencial, decidimos avaliar a frequência e as causas de trombocitose em pacientes internados na enfermaria de especialidades médicas de um hospital escola (Conjunto Hospitalar de Sorocaba – CHS). **Pacientes e métodos:** No período de agosto de 2018 a junho de 2019, realizamos um estudo exploratório, descritivo com abordagem quantitativa. As informações foram obtidas mediante consulta de prontuários e do hemograma de pacientes internados, de forma randomizada e semanalmente. As informações obtidas foram registradas em um instrumento de coleta de dados contendo idade, etnia, sexo, tempo de internação, uso de medicamentos, sinais e sintomas apresentados e dados do hemograma. **Resultados:** Foram analisados 887 pacientes internados na Enfermaria Clínica do CHS e, desses, 40 (4,5%) pacientes apresentavam trombocitose. Somente 26 entre os 40 assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido autorizando a procura das causas de trombocitose em seus prontuários. Neoplasias foram a maioria das causas de trombocitose. As causas que este estudo trouxe à tona foram paracoccidiodomicose, doença renal, síndrome de Guillain-Barré, espondilodiscite, leptospirose, tuberculose, pneumonia e, majoritariamente, neoplasias – adenocarcinoma pulmonar, neoplasia colorretal, adenocarcinoma papilífero, seminoma testicular, neoplasia de ovário, carcinoma urotelial, linfoma folicular e neoplasia de célula beta madura. Entre as neoplasias identificadas nesse estudo, 30,8% corresponderam a pulmonar e 11,5% dos pacientes com trombocitose e causa pesquisada apresentaram neoplasias na região cecorretal. A média da idade dos pacientes com trombocitose e sem trombocitose foi de 52,90 anos e 55,73 anos, respectivamente. Com relação à hemoglobina dos pacientes com trombocitose, a média, mediana, máxima, mínima foram 10,07; 09,85; 15,10; 6,70 g/dL, respectivamente. Com relação aos leucócitos, a média, mediana, máxima, mínima foram 20,49; 12,35; 215,00; 6,10/mm³, respectivamente. Com relação às plaquetas dos pacientes com trombocitose, a média, mediana, máxima e mínima foram 537,70; 497,00; 911,00; 453,00/mm³, respectivamente. **Conclusão:** Não observamos influência da idade ou sexo nos pacientes com ou sem trombocitose, já que a média e mediana de idade foram muito próximas nos dois grupos. Este estudo objetivava estudar as causas de trombocitose em pacientes internados em uma Enfermaria de Clínica Médica. As causas neoplásicas destacam-se pela alta frequência entre os pacientes estudados – 50% dos pacientes com causas pesquisadas. A trombocitose não é um fator patognomônico para nenhuma das patologias analisadas, mas esse achado pode auxiliar na busca de uma doença de base.

595 DOENÇA DE GLANZMANN ADQUIRIDA: RELATO DE CASO

Figueiredo SDF^a, Botelho LFB^a, Gomes BN^a, Abrantes MBS^a, Silva AHC^a, Quirino MIM^b, Texeira MMP^a, Fernandes AS^a, Filho SLAL^a, Garcez PTL^a

^a Universidade Federal da Paraíba (UFPb), João Pessoa, PB, Brasil

^b Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

Introdução e objetivos: Os autores têm por objetivo relatar um caso de doença de Glanzmann adquirida, entidade rara, que se deve à produção de autoanticorpos contra a glicoproteína IIb/IIIa plaquetária. Sua incidência é desconhecida, podendo estar associada a neoplasias e doenças autoimunes. **Material e métodos:** Estudo transversal, tipo relato de caso, com dados retirados de prontuário após assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por paciente. **Relato de caso:** Sexo masculino, 43 anos, encaminhado ao ambulatório de Hematologia com queixa de hemorragia persistente após extração dentária há 72 horas, sem resposta ao tratamento local. Paciente já foi submetido a três cirurgias sem histórico pessoal ou familiar de hemorragias. Atualmente não faz uso de medicação contínua. Antecedente de linfoma de Hodgkin 10 há anos e púrpura trombocitopênica imune há 5 anos, tratados com esquema ABVD corticoter-

pia, respectivamente. Ao exame físico: sangramento visível na arcada dentária superior esquerda. Exames iniciais: Hb = 13,5 g/dL; leuc = 5.600 cél/mm³ com diferencial normal. Plaquetas = 345 mil/mm³. Tempo de sangramento (TS) de Duke de 19 minutos, com retração de coágulo (RC) ausente. INR de 1,12 e TTPA de 32 segundos com R = 1,02. Inicialmente prescrito ácido tranexâmico oral 500 mg, 6/6 horas. 48 horas após a primeira avaliação, paciente persistia com sangramento e TS e RC alterados. Solicitado dosagem de fibrinogênio e teste de agregação plaquetária com ADP/colágeno e adrenalina. Fibrinogênio dosado: 345 mg/dL e agregação plaquetária abaixo de 10% com os três agonistas. De posse dos resultados, indicada transfusão de plaquetas, 06 U. Após transfusão, paciente evoluiu com parada do sangramento. Paralelamente iniciado corticoterapia com prednisona 1 mg/kg/dia por 15 dias. Exames após 2 semanas de corticoterapia evidenciaram TS de 2 minutos com RC de 56% e agregação plaquetária acima de 50% com os três agonistas anteriores. Tomografias sem evidências de lesões suspeitas de recaída à época e FAN negativo. Após seguimento por 2 anos, sem nenhum evento hemorrágico, paciente apresentou lesão em corpo de esterno cuja biópsia revelou linfoma de Hodgkin. Encaminhado para tratamento em centro oncológico. **Discussão:** Doença de Glanzmann adquirida, entidade rara, ainda não apresenta 200 casos descritos na literatura. A maioria apresenta autoanticorpos contra a glicoproteína IIb-IIIa plaquetária e tem quadro clínico de sangramentos cutâneo ou mucosos. O diagnóstico definitivo depende da comprovação da baixa expressão da GpIIb/IIIa na superfície das plaquetas associada à presença de autoanticorpos, sem história pessoal de sangramentos. Porém, já que exames não estão disponíveis na maioria dos grandes centros, a suspeita deve ser clínica (tendo a anamnese e interpretação do coagulograma básico como principais ferramentas). No caso em questão, havia sangramento com TS elevado e plaquetometria normal sem retração do coágulo (exame que ainda pode ser de grande utilidade em menores centros). O diagnóstico clínico foi então realizado considerando os eventos citados e conduta tomada, com desfecho positivo. Tempos depois, surgiu quadro de doença linfoproliferativa. **Conclusão:** A doença de Glanzmann adquirida é rara, mas existe. A suspeita clínica é fundamental e o conhecimento básico da hemostasia e dos exames de triagem são importantes. Neoplasias e doenças autoimunes devem ser pesquisadas e a corticoterapia pode ser útil.

596 ERA DOS AGONISTAS DA TROMBOPOETINA: É TEMPO DE APOSENTAR A ESPLENECTOMIA?

Oliveira JPR, Assumpção MAR, Silva ACS, Silva IAC, Mucciolo MR

Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), Passo Fundo, RS, Brasil

Púrpura trombocitopênica imune (PTI) é causada pela produção de autoanticorpos que se ligam às membranas das plaquetas por interação com complexos glicoproteicos IIb-IIIa e Ib-IX, levando à sua destruição. Não há consenso sobre qual a melhor terapia de 2ª linha. Numa era de novas drogas e inúmeras opções de tratamento, é fundamental a discussão de casos para auxiliar na terapêutica. Trata-se de caso clínico de PTI refratário a 4 linhas de tratamento e responsivo à esplenectomia videolaparoscópica. F.B., 43 anos, sexo masculino, motorista, passado de uso de metotrexato, hidroxilcloroquina e leflunomida 10 anos antes por suspeita de doença autoimune não confirmada e esplenomegalia de longa data. Em 17/02/2018 procurou atendimento na Emergência por petéquias generalizadas. Apresentava plaquetopenia severa e isolada (2 mil). Pela hipótese de PTI, foi iniciada corticoterapia 1 mg/kg/dia associada à administração de imunoglobulina humana na dose total de 2 g/kg, sem resposta. Então foi realizado pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia por 3 dias. Ao término da 1ª semana de tratamento, paciente mantinha plaquetopenia < 10 mil e evoluiu com picos hipertensivos e hemorragia conjuntival bilateral, com necessidade de vasodilatador arterial. Diante da falha ao tratamento padrão, procedeu-se avaliação de medula óssea para afastar outras causas. Investigação reumatológica evidenciou FAN 1:640. Pela possibilidade de PTI secundária a lúpus eritematoso sistêmico, optou-se por tratamento com rituximabe semanal 375 mg/m². Após 3 semanas de tratamento, persistia plaquetopenia severa e o paciente evoluiu com hematoma extenso no local de punção para biópsia de medula óssea, com extensão para o membro inferior esquerdo e necessidade de transfusão de hemácias. Após falha a 3 linhas de tratamento, iniciou-se discussão sobre esplenecto-

mia. Nesse momento, o paciente apresentava hematoma infectado em região glútea e mantinha uso de vasodilatador arterial por hipertensão grave desencadeada pelo uso de alta dose de corticoide. Foi sugerida embolização parcial da artéria esplênica como tratamento definitivo ou ponte para esplenectomia. Nesse interím iniciou-se agonista da trombopoetina, romiplostim 1 mcg/kg/semana, SC, com incremento semanal de 1 mcg/kg. Após a 2ª semana o paciente atingiu 30 mil plaquetas, de forma não sustentada. Decidiu-se por embolização parcial da artéria esplênica como ponte para esplenectomia, realizada 12 horas antes da cirurgia. Apesar de relatos da literatura de boa resposta à embolização, não obtivemos bom resultado e o paciente foi encaminhado à cirurgia com 25 mil plaquetas. Cirurgia sem intercorrências e o paciente evoluiu com plaquetose no pós-operatório imediato. Em seguida, procedeu-se desmame do corticoide, suspenso cerca de um mês após a esplenectomia. Um ano após a cirurgia, paciente mantém plaquetometria normal, sem novo tratamento. Apesar de menos frequentes em função de novas e eficazes terapias, ainda nos deparamos com casos de PTI que não respondem ao tratamento de 1ª linha. Recentemente tem-se advogado o uso dos agonistas de trombopoetina como opção de escolha para casos refratários ou corticodependentes em função do risco de complicações pós-operatórias, como sepse por germes encapsulados. Entretanto, essas novas terapias apresentam custo elevado e são incapazes de resgatar todos os casos. Esplenectomia ainda é uma opção segura, eficaz e muitas vezes definitiva para casos selecionados de PTI que não respondem de forma adequada à corticoterapia.

597 FREQUÊNCIA E CAUSAS DE TROMBOCITOPENIA NA ENFERMARIA DE CLÍNICA MÉDICA DO CONJUNTO HOSPITALAR DE SOROCABA

Aguiar ACX^a, Correa ALF^a, Carvalho PHA^a, Cliquet DB^a, Cliquet MG^{a,b}

^a Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

^b Conjunto Hospitalar de Sorocaba/SECONCI, Sorocaba, SP, Brasil

As plaquetas são quantificadas pelo hemograma e o valor considerado normal varia de 130 mil a 450 mil plaquetas/μL. A trombocitopenia é caracterizada pela contagem abaixo de 130 mil plaquetas/μL, podendo ser leve (100 mil a 130 mil/μL), moderada (50 mil a 99 mil/μL) e severa (< 50 mil/μL). Tal baixa na concentração de plaquetas pode ser motivada por quatro mecanismos: diminuição da produção de plaquetas, diminuição da sobrevivência das plaquetas, sequestro esplênico e diluição. Pacientes com trombocitopenia podem ser assintomáticos e a trombocitopenia pode ser detectada pela primeira vez em uma contagem sanguínea de rotina. A apresentação sintomática da trombocitopenia é o sangramento, caracteristicamente mucoso e cutâneo. Na prática clínica, o achado de trombocitopenia é comum e, muitas vezes, casual. A primeira medida a ser tomada quando se encontra trombocitopenia sem sintomas clínicos é a checagem para descartar uma pseudotrombocitopenia, o que ocorre devido à aglutinação de plaquetas *in vitro* em tubos contendo ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA). Esse evento ocorre em aproximadamente um caso a cada mil indivíduos saudáveis (3). Embora vários estudos tenham documentado frequência de trombocitopenia de 25 a 55% em unidades de terapia intensiva (UTI), nenhum caracterizou sua frequência em todos os pacientes hospitalizados. Nesses, a trombocitopenia aparece frequentemente no fundo de um transtorno sistêmico e pode ser determinada por múltiplos mecanismos. Decidimos avaliar a frequência e as causas de trombocitopenia em uma enfermaria de especialidades clínicas de um hospital escola. No período de agosto de 2018 a abril de 2019, avaliamos os hemogramas de 478 pacientes internados, obtendo dados demográficos e níveis de hemoglobina, de leucócitos e de plaquetas. Dos pacientes com trombocitopenia que assinaram o TCLE (47 pacientes) obtivemos dados clínicos de seus prontuários que permitissem encontrar os mecanismos e causas da redução plaquetária. Dos 478 pacientes, 227 (47,49%) eram do sexo feminino e 251 (52,51%) do sexo masculino. Desses, 119 (24,9%) apresentaram trombocitopenia. Entre as mulheres, 60 (26,4%) apresentavam trombocitopenia, enquanto que nos pacientes homens 59 (23,5%) com p = 0,042924. Dos pacientes com trombocitopenia, 12 (2,5%) adquiriram o quadro após internação. Das causas da trombocitopenia, nos 47 pacientes que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, 22 (46,8%) tinham doenças hematológicas, 4 (8,5%) tomavam medica-

ções que podem provocar tal quadro, 3 (6,4%) tinham neoplasias e 18 (38,3%) não tinham causa aparente. O mínimo de plaquetas encontrado nos 478 pacientes foi de 2 mil/ μL e o máximo, 837 mil/ μL , com média de 218.110/ μL e mediana de 207 mil/ μL . Já a classificação dos graus de trombocitopenia, obtivemos 37 (31,09%) pacientes com leve, 45 (37,82%) moderada e 37 (31,09%) severa. A média de leucócitos foi de 9.940/ mm^3 , mediana de 8.700/ mm^3 com 38 (7,95%) pacientes com leucopenia e 189 (39,54%) pacientes com leucocitose. Na série vermelha, a média da hemoglobina foi de 10,35 g/dL e a mediana, 10,2 g/dL. Anemia foi observada em 428 (89,5%) pacientes e pancitopenia em 26 (5,44%) pacientes. Observamos uma frequência de trombocitopenia elevada provavelmente em decorrência do fato de ser uma enfermidade com pacientes graves e parte deles da área de Hematologia (15 a 20% dos leitos).

598 MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA RELACIONADA A ACIDENTE BOTRÓPICO

Zago LBR, Oliveira LR, Hinojosa GCC, Caldeira MTG, Oliveira IAG, Vergara MLS, Fontes APF, Rodrigues GV, Correia D, Soares-Silva S

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFMT), Uberaba, MG, Brasil

Objetivo: A microangiopatia trombótica (MT) é caracterizada pela tríade de insuficiência renal aguda, trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática. Possui várias etiologias, entre elas o acidente ofídico. Este trabalho visa relatar um caso de acidente botrópico que evoluiu com insuficiência renal aguda relacionada à MT. **Relato de caso:** Paciente de 65 anos, sexo masculino, sem comorbidades prévias, vítima de acidente ofídico por *Bothrops jararaca* na da mão direita. Na admissão, dor e edema local, sem equimose. Hemoglobina 14 g/dL, plaquetas 104 mil/ mm^3 , tempo de coagulação (TC) incoagulável, creatinina 2,11 mg/dL. Classificado como acidente ofídico leve, administrado soro antibotrópico, com resolução do distúrbio de coagulação e dos sintomas locais. Evoluiu com oligoanúria e aumento progressivo das escórias nitrogenadas, necessitando de terapia de substituição renal no 5º dia da internação (creatinina 14 mg/dL e ureia 211 mg/dL). Concomitantemente, houve diminuição dos níveis de hemoglobina para 5,1 g/dL e plaquetas para 15 mil/ mm^3 com presença de esquizócitos. Aumento de DHL 530 U/L, com Coombs direto negativo. Os dados clínicos e laboratoriais apontaram para o diagnóstico de microangiopatia trombótica. Prescrito concentrado de hemácias e optado pela não realização de plasmáfereze. Na 3ª semana, apresentou recuperação da diurese e estabilização dos níveis plaquetários. Hemodiálise suspensa 60 dias após acidente. USG rins de volume normal e relação corticomedular preservada, sem sinais de nefropatia crônica. **Discussão:** Acidentes ofídicos têm grande frequência na América do Sul, sendo que o botrópico corresponde à maior importância epidemiológica no Brasil. As principais famílias de proteínas presentes nos venenos destas cobras são as metaloproteinases, serinoproteinases, lectinas do tipo C e fosfolipase A2. Elas desempenham papel central no desenvolvimento local e sistêmico da fisiopatologia do envenenamento, induzindo hemorragia, mionecrose, inflamação, lesões cutâneas e distúrbios da hemostasia. A insuficiência renal aguda (IRA) é uma complicação infrequente dos acidentes botrópicos, 1,6 - 5% dos casos, e associada a um aumento na mortalidade. Sua fisiopatologia envolve múltiplos fatores: mediadores inflamatórios, alteração hemodinâmica, coagulação intravascular disseminada, hemólise intravascular e ação direta do veneno nos rins, sendo atualmente relatado a microangiopatia trombótica. Atualmente, há escassez de literatura sobre a MT após acidentes ofídicos, em contraste com a coagulopatia de consumo induzida por veneno (CCIV). Tem sido sugerido que, em todos os casos de consumo, existe um potencial para a MT se desenvolver, mas isso só se manifesta em alguns pacientes. No entanto, caso de MT tem sido relatado mesmo na ausência de consumo, isso levou à sugestão de que uma toxina no veneno possa causar dano endotelial que culmina com a MT. A plasmáfereze tem sido usada em casos de MT após picada de cobra, mas não há evidências para sugerir seu benefício. No nosso caso, devido à boa evolução clínica juntamente com a falta de evidência de benefício, a plasmáfereze não foi realizada. **Conclusão:** Picada de ofídio deve ser prontamente avaliada e instituído o tratamento adequado para neutralizar o veneno, impedindo assim quadro mais graves. Porém esta descrição nos mostra uma evolução pouco comum, o que nos alerta para a possibilidade de microangiopatia trombótica nestes pacientes.

599 PLAQUETOPENIA IMUNE CRÔNICA DE DIFÍCIL MANEJO: RELATO DE CASO

Arruda AG, Silva AMF, Franco LC

Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil

Objetivo: Relato de caso de paciente com plaquetopenia imune (PTI) refratária ao tratamento imunossupressor, esplenectomia e imunoglobulina com boa resposta ao tratamento de infecção por *Helicobacter pylori*. **Relato do caso:** Paciente do sexo feminino, 41 anos, iniciou acompanhamento com a Hematologia em 2011, aos 30 anos, por quadro de anemia hemolítica autoimune após sepse de foco urinário. Tratada com prednisona 1 mg/kg com boa resposta e iniciado desmame. Após 1 ano de remissão, evoluiu com dor abdominal, hepatoesplenomegalia e colecistopatia litíase. Realizou colecistectomia, porém, no pós-operatório evoluiu com plaquetopenia persistente (em torno de 30 mil/ mm^3) associada a sintomas hemorrágicos (sangramento cutâneo-mucoso e via vaginal). Realizou um ciclo de prednisona com melhora dos sintomas. Durante desmame do corticoide, apresentou poliartralgia simétrica de joelhos, tornozelos e punhos associada a sangramento via vaginal de grande monta. Mantida prednisona 10 mg/dia porém evoluiu com piora da plaquetopenia (7 mil/ mm^3) e dos sintomas hemorrágicos. Aumentada a dose da prednisona para 1 mg/kg, mas sem resposta. Persistiu com plaquetopenia grave (8 mil/ mm^3) e sangramento mucoso difuso. Optado por redução da dose de prednisona, prescrito imunoglobulina e programada esplenectomia. Apresentou boa resposta à cirurgia (plaquetas em torno de 500 mil/ mm^3) por aproximadamente 2 anos. Após esse período, apresenta um quadro de infecção urinária complicada por cálculo coraliforme e novo episódio de plaquetopenia. Realizou nefrolitotomia percutânea e evoluiu com plaquetopenia (28 mil/ mm^3) necessitando de UTI. Fez novo ciclo de corticoide com remissão parcial do quadro, porém, após 2 meses, teve nova plaquetopenia (7 mil/ mm^3) associada a poliartralgia. Descartada collagenose e optado novamente por ciclo de corticoide e imunoglobulina, alcançando valores normais de plaquetas. Avaliada pela Ginecologia que realizou histerectomia, porém, apresentou tromboembolismo venoso no pós-operatório, com plaquetas 175 mil/ mm^3 . Fez uso de warfarina por 6 meses mesmo apresentando plaquetopenia e manifestações hemorrágicas, pois mantinha contagem plaquetária oscilante. Nesse momento, fez uso de azatioprina por aproximadamente 2 meses, porém apresentou intolerância e ausência de resposta. Evoluiu com hematêmese e pirose; avaliada pela gastroenterologia, que identificou pangastrite hemorrágica, sendo tratada para *H. pylori*, em fevereiro de 2019. Após tratamento, paciente obtém remissão clínica e laboratorial mantendo níveis plaquetários de 130 mil/ mm^3 . **Discussão e conclusão:** A PTI é caracterizada por trombocitopenia isolada e na avaliação inicial é importante pesquisar causas secundárias, pois em muitos casos o tratamento da doença de base melhora a contagem plaquetária. Estudos observacionais têm sugerido que o tratamento da infecção por *H. pylori* pode aumentar a contagem plaquetária, entretanto, a pesquisa dessa infecção em pacientes com PTI nem sempre é realizada, já que em muitos casos a infecção é assintomática. Além disso, a pesquisa da infecção é difícil de ser realizada na rotina, pois na maioria dos casos necessita exames invasivos (endoscopia digestiva alta), que não são de fácil disponibilidade em muitos centros. Nos casos de PTI com indicação de tratamento, é importante considerar a pesquisa e tratamento do *H. pylori*, já que pode minimizar a morbidade do tratamento da PTI e contribuir para remissão do quadro.

600 PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNE SECUNDÁRIA À TUBERCULOSE ESPLÊNICA: RELATO DE CASO

Martins MMC, Salenave MF, Pereira GC, Silva BGPP, Silva DJ, Andrade MLL, Souza GCO, Terra POC, Garibaldi PMM

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: A tuberculose (TB) ainda é um importante problema de saúde pública em países em desenvolvimento. O pulmão é o órgão majoritariamente acometido e a apresentação esplênica primária é uma manifestação de TB extrapulmonar rara. Uma variedade de manifestações hematológicas podem ocorrer no contexto da tuberculose, sendo a púrpura trombocitopênica imune uma manifestação incomum. O caso abaixo relatado chama atenção para a forma atípica de

apresentação de púrpura trombocitopênica imune (PTI), não responsiva aos tratamentos usuais, levando à necessidade de esplenectomia, que possibilitou o diagnóstico de tuberculose esplênica de forma pós-operatória. **Caso clínico:** C.F.S, sexo feminino, 28 anos, sem comorbidades prévias, foi encaminhada ao Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto com história de astenia, petéquias e perda ponderal não intencional há um mês. Exames da admissão apresentavam anemia normocrômica e normocítica, associada à plaquetopenia de 2.000×10^3 . Durante investigação, foi observada cinética de ferro, demonstrando anemia de doença crônica e nas tomografias computadorizadas (TCs) sem evidências de adenomegalias ou visceromegalias. Realizado mielograma normocelular para a idade e com maturação preservada. Paciente evoluiu com hematêmese, melena e instabilidade hemodinâmica com necessidade de suporte transfusional e achado de sangramento intramural em endoscopia digestiva alta (EDA). Foi realizado, então, imunoglobulina e pulsoterapia com dexametasona, contudo não houve incremento plaquetário, sendo caracterizada como PTI corticorrefratária. Optado, então, por realizar rituximabe como terapia de resgate e ponte para esplenectomia. Foram realizados quatro ciclos semanais com dose de 375 mg/m^2 , apresentando em 15 dias elevação de plaquetas, sendo então submetida à esplenectomia videolaparoscópica. Resultado histopatológico demonstrando a presença de granulomas caseosos e BAAR positivo definindo o diagnóstico de tuberculose esplênica. Paciente realizou tratamento com RIPE durante 6 meses, apresentando resolução dos sintomas e normalização do nível sérico plaquetário, bem como dos níveis de Hb após reposição do ferro. **Discussão:** A sintomatologia dos pacientes com tuberculose esplênica é inespecífica, o que torna o diagnóstico difícil. No relato acima, o paciente apresentou-se com plaquetopenia imune e anemia, além das manifestações hemorrágicas pouco usuais, apresentava perda ponderal não intencional. Foi realizada ampla investigação de causas secundárias. Entretanto, o diagnóstico de TB esplênica apenas foi dado de forma pós-operatória, como tratamento de PTI corticorrefratária. A trombocitopenia na TB é frequentemente causada por mecanismo não imune, associada ao envolvimento secundário da medula óssea. Contudo, no caso relatado, não houve infiltração medular comprovada. Existe um número muito limitado de PTI associado à TB e todos os casos descritos na literatura apresentam envolvimento pulmonar associado. **Conclusão:** A tuberculose esplênica é uma forma rara de apresentação da doença, especialmente imunocompetentes. O diagnóstico clínico é difícil, dada a inespecificidade dos sintomas. Entretanto, diante de uma apresentação atípica de PTI, é necessária a busca por diagnósticos subjacentes, em especial doenças infecciosas prevalentes em nosso meio, como a tuberculose.

601 TROMBASTENIA DE GLANZMANN: UM CASO RARO COM PLAQUETOPENIA

Nunes GT, Santos GG, Rosário NFD, Conceicao LC, Medeiros NBP, Alexandre JDO, Melo TFC, Renní MS

Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A trombastenia de Glanzmann (TG) é uma desordem hemorrágica recessiva rara das plaquetas caracterizada por mutações nos genes ITGA2B e ITGB3, que codificam o receptor da proteína plaquetária GPIIb/IIIa. O tempo de sangramento prolongado, a retração do coágulo diminuída ou deficiente e a contagem e morfologia normais das plaquetas são características da doença. O diagnóstico é feito por testes de agregação plaquetária e por imunofenotipagem. Nesse caso, a agregação plaquetária é deficiente frente a todos os agonistas, com exceção da ristocetina, e a citometria de fluxo mostra expressão reduzida de CD61. Neste trabalho, apresentamos o caso de uma paciente atendida no HEMORIO com sangramentos recorrentes. Apresentou sintomatologia semelhante à púrpura trombocitopênica idiopática (PTI). Anos depois, foi corretamente diagnosticada com TG. **Objetivo:** Descrever um caso raro de TG apresentando plaquetopenia. **Relato:** Paciente do sexo feminino (J.S.V) é atendida no HEMORIO desde 1994, apresentando histórico de gengivorragia e equimoses. Em 1997 foi diagnosticada com PTI, apresentando plaquetopenia e sinais clínicos compatíveis com a doença. Após esplenectomia realizada em 1999 e persistência de sangramentos com contagem de plaquetas normal, descartou-se a suspeita de PTI. Foram realizados testes de agregação plaquetária, não havendo agregação frente aos agonistas

ADP, adrenalina e colágeno, e diminuída à ristocetina, sendo diagnosticada com TG em 2007. Desde então, é realizado o protocolo terapêutico da instituição: concentrado de rFVIIa e de plaquetas e ácido tranexâmico, sem intercorrências. Foi prescrito anticoncepcional para uso contínuo. Ao longo dos anos, J.S.V apresentou quadros de metrorragia e sangramentos vaginais durante o ato sexual. Durante gravidez não apresentou intercorrências, no entanto, no período pós-parto teve sangramentos, necessitando de transfusão de plaquetas. Na última intercorrência, em maio de 2019, J.S.V foi admitida no Serviço de Pronto Atendimento apresentando metrorragia há uma semana, fadiga e cefaleia. Relatou alergia a concentrado de plaquetas, sendo administrada pré-medicação e concentrado de plaquetas. Contudo, não houve melhora do quadro e foi prescrito rFVIIa. Posteriormente, foi observada diminuição do sangramento. **Discussão:** O caso é notável, pois trata-se de uma doença rara apresentando uma condição não esperada (plaquetopenia). Após inúmeros episódios de sangramentos, a paciente foi submetida à esplenectomia em 1999. Todavia, esses ainda permaneceram, embora a contagem de plaquetas agora se apresentasse normal. Com isso, surgiu a suspeita de TG. Sua confirmação foi realizada pelo teste de agregação plaquetária – o ponto chave do caso. O manejo do paciente com TG é focado em medidas profiláticas e tratamento em situações de sangramentos. Uma medida nos casos de sangramentos é a transfusão de plaquetas para que as plaquetas funcionais possam tentar controlar o sangramento. O uso de rFVIIa tem se mostrado efetivo, como visto na última intercorrência de metrorragia da J.S.V. **Conclusão:** Esse caso reforça a necessidade de novos estudos para que seja ofertado ao paciente um diagnóstico mais rápido e eficaz. Assim, evitam-se maiores complicações da doença e tratamentos inadequados, proporcionando melhora na qualidade de vida desses pacientes. Relatos de caso como esse podem ajudar a elucidar novos casos.

602 TROMBOCITOPENIA IMUNE E A IMPORTÂNCIA DA INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Medeiros JB, Paiva VF, Olcese APD, Arce IL, Vicari P, Figueiredo VLP

Hospital do Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A trombocitopenia de origem imune (TI) é uma entidade caracterizada por trombocitopenia isolada na ausência de desordens causadoras, sendo, portanto, um diagnóstico de exclusão. Além da investigação de desordens sistêmicas como doenças autoimunes, infecções virais e uso de medicações, a infecção pelo *Helicobacter pylori* vem sendo incorporada ao rol de doenças potencialmente relacionadas à TI, assim como o linfoma MALT. **Objetivo:** Relatar um caso de TI refratária a primeira e segunda linha de tratamento, responsivo à rituximabe, com diagnóstico endoscópico de linfoma MALT gástrico com pesquisa negativa para *H. pylori*. **Relato de caso:** Paciente de 57 anos, previamente hígido, admitido no pronto atendimento com quadro febril agudo, acompanhado de artralgia, antecedente vacinal para febre amarela há 21 dias e perda ponderal de 20 kgs em um ano. Ao exame físico, apresentava esplenomegalia. A análise laboratorial demonstrou bicitopenia, anemia microcítica (Hb 10,5/Ht 32,8%/VCM 77) e plaquetopenia (16 mil). Realizadas sorologias (incluindo febre amarela), painel autoimune, marcadores tumorais, provas de hemólise negativas (com TAD positivo) e ferropenia confirmada posteriormente. Análise por imagem sugeria processo infeccioso pulmonar em resolução. Mielograma com hiperplasticidade da série megacariocítica e prejuízo da plaquetogênese sem alterações imunofenotípicas ou citogenéticas. Biópsia medular compatível. Após corticoterapia, apresentou rápida resolução do quadro febril e regressão da esplenomegalia, porém sem resposta plaquetária mesmo após administração de imunoglobulina. Courseou com sinais de sangramento digestivo, piora do quadro anêmico, mantendo plaquetopenia grave. Apenas após rituximabe apresentou resposta progressiva incompleta, o que permitiu realizar investigação do trato gastrointestinal. A biópsia da lesão ulcerada em endoscopia definiu o diagnóstico de linfoma MALT com pesquisa negativa para *H. pylori*. **Discussão:** O curso intermitente e a apresentação variável da TI, a documentada relação com neoplasias (inclusive hematológicas) e infecções oligossintomáticas (como *H. pylori*) podem sobrepor ou ocultar quadros de evolução indolente, o que ressalta a importância da investigação completa de causas secundárias, considerando a possibilidade de quadros subjacentes

como o próprio LNH MALT. Por vezes, testes negativos não permitem estabelecer a correlação causal com a infecção pelo *H. pylori*. Entretanto, estudos demonstraram incremento plaquetário após tratamento empírico em casos com investigação negativa, questionando a eficácia da metodologia atual utilizada para detecção da bactéria. **Conclusão:** A investigação de TI deve ser amplamente estimulada. Plaquetopenia grave e refratária interfere com a realização de exames invasivos e pode provocar atrasos no diagnóstico e prejuízo terapêutico no caso de patologias de curso indolente ou oligossintomáticas. Cabe ainda discutir a relevância da pesquisa negativa para *H. pylori* e o papel do tratamento empírico nesses casos.

603 TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR HEPARINA EM PACIENTE COM TROMBOCITEMIA ESSENCIAL: RELATO DE CASO

Júnior IOF, Silva JF, Ferreira AA, Souza GRM, Utsch PRC, Tavares RB, Grunewald STF, Balbi GGM, Vicente LHS, Neto AEH

Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

Introdução: A trombocitopenia induzida por heparina (HIT) ocorre em 1 a 5% dos pacientes expostos a heparina não fracionada por pelo menos 4 dias. A fisiopatogenia é baseada no desenvolvimento de anticorpo IgG contra complexo heparina-PF4, que resulta na agregação e ativação plaquetária, gerando diminuição da contagem de plaquetas. Eventos trombóticos ocorrem em 50% dos casos de HIT. O tratamento da HIT envolve o reconhecimento do quadro, a suspensão da heparina e, nos casos indicados, a prescrição de outro tipo de anticoagulante. A seleção desse anticoagulante pode ser muito dificultada na presença de disfunção renal. **Objetivo:** Apresentar um caso de HIT associada ao tratamento de isquemia arterial periférica em paciente com trombocitemia essencial (TE), culminando em trombose mesentérica e insuficiência renal grave. **Relato de caso:** Mulher de 55 anos, tabagista, hipertensa, portadora de TE diagnosticada havia 2 meses, em uso de hidroxiureia, admitida no Hospital Universitário da UFJF com relato de dor lombar, déficit de força em membros inferiores e trombocitose (1.618.000 plaquetas/mm³). Evoluiu com dor intensa, cianose ascendente e pulsos impalpáveis em membros inferiores, sugestivos de trombose arterial aguda, confirmada em exame de imagem. Foi iniciada terapia anticoagulante com heparina não fracionada e indicada amputação de membros inferiores por não haver regressão do quadro isquêmico. Cinco dias após o início da heparina, a paciente apresentou queda da contagem de plaquetas (66.600 plaquetas/mm³) associada à intensa dor abdominal e parada de eliminação de gases e fezes. Em abordagem cirúrgica foi evidenciada trombose mesentérica com necrose de 30 cm de alça intestinal. A heparina foi então substituída por fondaparinux na dose de 7,5 mg/dia. No pós-operatório, a paciente evoluiu com insuficiência renal dialítica e sangramento vultoso pela colostomia. A terapia anticoagulante precisou ser suspensa por indisponibilidade no Brasil de medicamento seguro para uso nesse contexto clínico. **Discussão:** O caso destaca a dificuldade de manejo de paciente com trombocitemia essencial, trombose aguda, HIT e insuficiência renal aguda. Apesar da não realização da pesquisa de anticorpo anti-heparina-PF4, a história clínica da paciente alcançou a pontuação máxima (8) no sistema de escore 4T, ou seja, de alta probabilidade para HIT, sendo então suspensa a terapia com heparina e iniciado fondaparinux, que se tornou contraindicado em vigência da insuficiência renal. Atualmente os anticoagulantes aprovados para pacientes com HIT e insuficiência renal são danaparóide, lepirudina e argatrobana, todos indisponíveis em nosso meio. Estudos recentes têm avaliado com resultados favoráveis o uso de inibidores do fator Xa como a apixabana, sugerindo segurança quanto ao risco de sangramento. **Conclusão:** Apesar de ter uma incidência relativamente frequente, pode haver dificuldade no reconhecimento da HIT em pacientes com múltiplas comorbidades. A monitorização das contagens plaquetárias em pacientes em uso de heparina é fundamental para o diagnóstico precoce. A demora em reconhecer a situação pode levar a repercussões clínicas graves e até mesmo ao óbito. Destaca-se também a necessidade da incorporação de novos anticoagulantes para o tratamento de pacientes com HIT e insuficiência renal, além de mais estudos sobre a segurança da apixabana nesses indivíduos.

604 USO DE ELTROMBOPAG NUMA GESTANTE COM PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNE (PTI): RELATO DE CASO

Oliveira IP, Filho AGB, Castro MMP, Botelho LFB

Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivo: A maioria das drogas utilizadas para os casos de púrpura trombocitopênica imune (PTI) na gestação refratários a terapias com corticoide ou imunoglobulina não é recomendada para gestantes devido ao limitado conhecimento de seus efeitos. Assim, os autores objetivam relatar o caso de uma paciente neste contexto de refratariedade, com esplenectomia contraindicada, que fez uso de eltrombopag, um trombotímico, com sucesso. **Material e métodos:** Estudo tipo relato de caso, com dados retirados do prontuário após assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pela paciente e acompanhamento ambulatorial semanal após introdução da medicação. **Resultados:** O eltrombopag elevou a plaquetometria de 5 mil/mm³ para 21 mil/mm³ após 4 semanas de uso, sem eventos hemorrágicos nem efeitos adversos verificados clínica e laboratorialmente. **Discussão:** Nossa paciente, 21 anos, acompanhada e diagnosticada com PTI pela Hematologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley desde a 12ª semana de gestação, com plaquetopenia de 21 mil/mm³, tinha clinicamente apenas sangramento cutâneo-mucoso, sem alterações eritrocitárias, leucocitárias, no coagulograma ou ao exame físico. Sorologias virais, estudo com FAN e anticardiolipina negativos. Ao USG, sem esplenomegalia ou outras alterações não gravídicas. Provas de hemólise negativas, sem esquizócitos. Usou prednisona por 10 dias, mas sem resposta. Realizou 5 séries de pulsoterapia com dexametasona, com respostas apenas parciais, não sustentadas. Internada na 31ª semana de gestação, tinha hematúria e epistaxe e suas plaquetas chegaram a 5 mil/mm³. Esplenectomia contraindicada e rituximabe negado pela Secretaria de Saúde, o eltrombopag, doado por outro paciente, foi oferecido por 4 semanas (até final da 35ª de gestação), 50 mg/dia, mediante esclarecimento dos riscos e assinatura do TCLE prévios. Após esse período sua plaquetometria era 21 mil/mm³, sem alteração de enzimas hepáticas ou queixas clínicas e parâmetros fetais avaliados ao USG normais. Atualmente na 38ª semana de gestação, suas plaquetas são 33 mil/mm³. Aguardamos parto, conforme indicação obstétrica, quando será possível avaliar clinicamente o recém-nascido. Plaquetopenias podem ocorrer em virtualmente todas as gestantes, mas níveis plaquetários abaixo de 60 mil/mm³ são preocupantes. A PTI responde por até 11% destes casos. É um distúrbio no qual autoanticorpos antiplaquetários aumentam a atividade de destruição destas pelo sistema retículoendotelial, determinando plaquetopenia, embora a medula óssea aumente a produção. O manejo na gestação depende de fatores como plaquetometria, presença de sangramento, proximidade do parto, entre outros. As opções mais usadas são corticoterapia e imunoglobulina humana, com efetividade variáveis. Na refratariedade a estas, a esplenectomia deve ser considerada. Alguns autores defendem ainda uso de azatioprina, ciclosporina A e rituximabe. Fatores de crescimento como eritropoetina e filgrastina têm sido usados sem aparentes danos fetais. Já o eltrombopag, ainda com poucos estudos clínicos randomizados disponíveis, é um análogo da trombopoetina oral, sendo possível que atravesse a barreira placentária. Os efeitos disso em humanos ainda é incerto. **Conclusão:** PTI na gestação refratária à primeira linha terapêutica pode se mostrar um desafio hercúleo. Algumas drogas, embora sem indicação para este grupo, podem ser usadas, com devido acompanhamento e esclarecimento sobre os riscos. O eltrombopag mostrou-se efetivo no caso em relato.

605 WARFARINA COMO POSSÍVEL DESENCADEANTE DE PÚRPURA TROMBOCITOPENIA IMUNE SECUNDÁRIA. RELATO DE POSSÍVEL ASSOCIAÇÃO E CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS

Lages EWC, Veloso ABVL, Blasio HM, Silva IM, Carvalho MZ, Mauad VAQ, Borducchi DMM

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

Introdução: A púrpura trombocitopênica imune (PTI) é uma síndrome autoimune caracterizada por plaquetopenia isolada abaixo de 100 mil/mm³ no sangue periférico. Certas medicações podem induzir à produção de anticorpos antiplaquetários, desencadeando uma condição si-

milar, a PTI induzida por drogas (PTI-ID), na qual o anticorpo produzido tem ligação direta e, por vezes, reação cruzada com a droga envolvida. Os cumarínicos (CM), como a warfarina, são anticoagulantes com efeito a partir do bloqueio da síntese e ativação de fatores da cascata de coagulação dependentes de vitamina K3, sendo sua meia-vida entre 4 a 8 dias. A púrpura secundária a heparina é bem conhecida e documentada, mas sua correlação conclusiva com os CM é controversa.

Objetivo: Avaliar a relação do uso de warfarina com o desenvolvimento de púrpura trombocitopênica imune e suas respectivas complicações.

Relato de caso: M.L.F, 76 anos, sexo feminino, caucasiana, natural e procedente de São Caetano do Sul. Portadora de doença de Alzheimer com demência leve e fibrilação atrial. Apresentou tromboembolismo pulmonar há 3 anos, quando iniciou anticoagulação perene (ACP) com Marevan®, mas fazia uso irregular da medicação. Em 06/03/2019, abriu quadro de dispnéia aguda. Estava sem anticoagulação com CM há 10 dias, que havia sido suspensa previamente a procedimento cirúrgico de retirada de prótese de quadril. Portadora de doença renal crônica leve, iniciou Clexane® em dose plena já na admissão, por diagnóstico presuntivo de TEP. Em 07/03, foi iniciado CM. A partir desse ponto, durante o restante da estadia da internação da paciente, os níveis plaquetários esboçaram relação temporal com o aumento e queda dos níveis de INR, que traduzem a ação e dose sérica dos cumarínicos. Momentos de INR subótimo correspondiam a períodos de estabilidade plaquetária, enquanto superdosagens, a momentos de queda sustentada. Ademais, a suspensão da medicação levou ao aumento gradual e mantido dos níveis de plaquetas. **Discussão:** No caso apresentado, embora a plaquetopenia tenha causa multifatorial, observa-se que nos períodos de INR demasiadamente elevado associam-se quedas vertiginosas dos níveis plaquetários. É importante dizer que uma limitação dessa associação foi a impossibilidade de confirmar a existência de anticorpos e, pela instabilidade da paciente, a droga não foi reiniciada posteriormente, o que potencialmente confirmaria ou descartaria a relação. No entanto, pelo alto risco hemorrágico potencial dessa associação, o relato é válido e interessante, por sugerir uma relação de causa provável, segundo critérios diagnósticos vigentes de PTI-ID, e de potencial grave repercussão clínica. **Conclusão:** O caso em questão é de suma relevância, uma vez que a alta frequência de uso de anticoagulantes colocam a warfarina como um dos principais medicamentos a serem estudados. Dessa forma, a prevenção da ocorrência de eventos adversos envolvendo a warfarina é prioridade para a segurança do paciente devido à potencialidade de causar danos aos mesmos. Para tanto, torna-se vital a identificação de possíveis casos relacionados a esses efeitos adversos. A PTI-ID, nessa associação, tem especial risco hemorrágico pela associação com o bloqueio medicamentoso da hemostasia secundária, pelos cumarínicos, exigindo atenção especial.

HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: TROMBOSE

606 AGENESIA DE VEIA PORTA E PREDISPOSIÇÃO A EVENTOS DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

Oliveira IM^a, Junior VRS^{a,b}, Silva ACV^c, Moura MCN^c, Vanderlei AM^d, Neto JAS^b, Lima GMT^a, Domingues ALC^a, Correia MCB^{a,b,d}, Costa MFH^{a,b,d}

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

^b Liga Acadêmica de Hematologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^c Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

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

Introdução: A veia porta é o principal leito vascular do fígado e sua integridade se faz importante para um bom funcionamento do sistema porta e dos órgãos relacionados. Exames de imagem são primordiais para detectar alterações anatômicas e funcionais desta região. **Objetivo:** Demonstrar um raro caso de agenesia de veia porta com predisposição a trombose venosa profunda. **Método:** Revisão da literatura vigente através das bases de dados e descrição do caso por meio do prontuário médico do paciente em questão. **Caso clínico:** Mulher, 21

anos, procedente do interior do Nordeste do Brasil, previamente hígida, admitida no ambulatório com dor moderada em hipocôndrio esquerdo (HE), esplenomegalia, plaquetopenia e equimoses espalhadas pelo corpo. A genitora refere um episódio de dor e distensão abdominal aos 10 anos de vida. O crescimento esplênico foi percebido aos 10 anos de idade, sem causa esclarecida. Em seguida, evoluiu com dor de forte intensidade em HE, de início súbito, com duração de alguns dias, sem queixas associadas e com plaquetopenia ao hemograma. Evoluiu com sangramento genital frequente e com uso de anticoncepção oral para regular este sangramento. Apresentava ainda exame de ultrassonografia de abdome com esplenomegalia de 16,1 cm, além de não visualização de veia porta e ressonância nuclear magnética de abdome com esplenomegalia, ausência de veia porta e aumento da circulação colateral, aumento do calibre da artéria hepática e redução da veia esplênica. O baço apresentava-se heterogêneo, com imagens puntiformes. Esse achado foi associado a múltiplos microinfartos, comprovados posteriormente com ultrassonografia com Doppler da região.

Discussão: Esse caso apresenta uma paciente com ausência de veia porta e que cursou com sintomas de esplenomegalia, plaquetopenia e dor abdominal. Este caso tem um diagnóstico diferencial complexo, já que não dispomos de prova concreta para diferenciar agenesia de trombose portal. Outro ponto que podemos levantar é o uso de anticoncepcional oral (ACO) de etinilestradiol e levonorgestrel pela paciente. Sabe-se que o ACO é um medicamento bastante seguro em relação ao risco de TEV em pacientes sem fatores de risco. No caso em questão, a paciente apresenta uma doença de base, que, associada ao uso desse medicamento, poderia ter potencializado o poder trombogênico da doença e, por conseguinte, trombose e deterioração da veia porta hepática. São poucos os estudos associando o uso de ACO e trombose de veia porta, entre eles, o caso de uma jovem de 33 anos com sangramento uterino anormal, dor abdominal intensa, que fez uso desse método contraceptivo por 8 anos e desenvolveu trombose de veia porta e tromboembolismo pulmonar, o que corroboraria o fato de que pode haver uma associação entre as 2 entidades. **Conclusão:** Ademais, ratifica-se a importância de o médico sempre ter esta patologia em mente, uma vez que uma investigação mal-direcionada pode encontrar em diagnóstico tardio acompanhado de tratamento inapropriado, pondo em risco a vida do paciente.

607 ANTIPHOSPHATIDYLSERINE: A RELEVANT ANTIBODY IN CASES OF APS NEGATIVE CRITERIA

Biasoli R, Gonçalves NJN, Oliveira RM

RDO Diagnósticos Médicos, São Paulo, SP, Brazil

Objective: The antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease defined by thrombotic or obstetrical events. The classification criteria for APS emphasize the presence of specific autoantibodies as an essential component of the diagnosis. The persistence of high titers of autoantibodies of the IgG or IgM isotype, for anti-β2-glycoprotein or anticardiolipin antibodies or by lupus-anticoagulant assays, is required. However, there is no definitive association between specific clinical manifestations and particular subgroups of antiphospholipid (aPL). The panel of non-criteria is being explored for improving early identification of negative patients for conventional aPL, to include antibodies against phosphatidylserine (PS) and phosphatidylethanolamine (PE). These are found, with varying proportions, on the inner and outer membranes of almost every cell. This study had the result of conventional APS negative patients, but with high phosphatidylserine titers and episodes of recurrent miscarriage. These cases require special attention, although they do not fit the SAF criteria. A big question related to this study is: are we ignoring phospholipids that are essential for diagnosis? Phosphatidylserine and ethanolamine needed to be carefully evaluated in conventional APS negative patients. **Material and methods:** Ten patients with low levels of anticardiolipin and serine/ethanolamine positive, with obstetric morbidities and negative hereditary thrombophilias, where selected for this study. Anti-phospholipid antibodies were tested in an immunoenzymatic assay following the protocol described by Canoso et al. (1986, 1988). The results were evaluated in a microplate reader at 450 nm; the immunoenzymatic assay has a specificity of 99.8%, with normal values for Serine of < 10 for IgG and IgM and < 12 for IgA. **Results:** The ten patients were between 29 and 42 years old and reported between one and six miscarriages, all negative for hereditary thrombophilias and normal or weakly positive for cardi-

olipin (> or = 20 and < or = 40), but presented moderate to high levels (> 40) for serine and/or ethanolamine. **Discussion and conclusion:** Cardiolipin is a unique phospholipid, which is almost exclusively localized in the mitochondrial inner membrane. Since cardiolipin is within the mitochondria, why is its positivity overvalued to the detriment of the importance of the other phospholipids located on the membrane surface? A particular group of patients with antiphospholipid antibody syndrome clinics does not express positivity of conventional diagnostic antibodies but has clear positivity of antiphosphatidylserine antibody, especially IgG subclass. This shows that the laboratory diagnosis of APS based on lupus anticoagulant triad, anticardiolipin antibody and anti-beta2-glycoprotein I, can be insufficient and underestimate patients with the condition. The clinical impact of underdiagnosis in “serum-negative” cases is not limited to maternal and fetal risks during pregnancy, but even compromises neonatology and the whole life of these patients. The possibility of including at least antiphosphatidylserine antibody in the diagnostic screening for APS should be considered, once they are strongly associated with placental dysfunction and severe obstetric complications.

608 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITROMBÓTICA DE UMA MENZOQUINONA ISOLADA DA ALGA PARDA *DESMARESTIA MENZIESII*

Jaques B^a, Arenhart T^a, Philippus AC^a, Zatelli GA^a, Martins AP^b, Neto PC^b, Horta PA^a, Falkenberg MB^a, Moraes ACR^a

^a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

^b Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução e objetivos: A trombose arterial é a principal causa de doenças cardiovasculares (DCV), como o acidente vascular cerebral, a doença arterial periférica e o infarto do miocárdio. Segundo a Organização Mundial da Saúde, as DCV são a principal causa de morte no mundo, sendo responsáveis por 15,2 milhões de óbitos no ano de 2016. Os fármacos antiplaquetários atualmente disponíveis para o tratamento e prevenção de DCV demonstram-se eficazes. No entanto, seu uso está associado a eventos adversos como formação de úlcera gástrica, trombocitopenia, neutropenia, bradicardia, dispneia e risco aumentado de sangramentos graves. Diante disto, torna-se necessária a busca por novas moléculas que possam ser utilizadas como protótipos no desenvolvimento de novos fármacos não apenas eficazes, mas também seguros e que apresentem pouco ou nenhum efeito adverso. Neste contexto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito antitrombótico de uma menzoquinona (AP4), isolada a partir da alga parda *Desmarestia menziesii*, sobre a hemostasia humana. **Material e métodos:** Para avaliação da atividade antiagregante de AP4 (500 µM), o mesmo foi incubado durante 5 minutos à temperatura ambiente com um pool de plasma rico em plaquetas (PRP). A agregação plaquetária foi induzida por adenosina difosfato (ADP), epinefrina (EPI) ou colágeno (COL) e a porcentagem de inibição foi avaliada por turbidimetria. Para avaliar seu efeito anticoagulante, foram realizados os testes de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de protrombina (TP). Para isto, AP4 (500 µM) foi incubado durante 5 minutos a 37 °C com um pool de plasma pobre em plaquetas (PPP) e, após incubação, o tempo de coagulação foi mensurado conforme protocolo descrito na bula do fabricante. O efeito do composto AP4 sobre a viabilidade plaquetária foi verificado pelo teste de exclusão com azul de Trypan 0,4%. Para tanto, AP4 (500 µM) foi incubado com um pool de PRP durante 5 minutos e, em seguida, uma alíquota do PRP tratado foi transferido para um tubo contendo igual volume do corante azul de Trypan 0,4%. A porcentagem de plaquetas viáveis foi analisada em câmara de Neubauer. **Resultados e discussão:** O composto AP4 apresentou atividade antiagregante, inibindo significativamente a agregação induzida por ADP (79,3 ± 9%), EPI (5,3 ± 1,5%) e COL (25 ± 1,4%) quando comparado aos seus controles (ADP 96,5 ± 3,8%; EPI 86,3 ± 4%; COL 93,5 ± 3,5%). AP4 não apresentou efeito anticoagulante, pois não foi capaz de prolongar significativamente os tempos de coagulação nos ensaios de TP (17,5 ± 1,1 s) e de TTPa (25 ± 1,1 s) quando comparado aos controles (16,8 ± 0,6 s e 24,7 ± 0,3 s, respectivamente). É desejável que um novo composto apresente efeito inibitório apenas sobre uma das fases da hemostasia, visto que a inibição simultânea da hemostasia primária e secundária aumenta as chances do composto levar ao desenvolvimento de efeitos adversos graves, como hemorragia intracraniana. Em relação ao efeito sobre a viabilidade, AP4 dimi-

nuiu em menos de 5% a viabilidade plaquetária, indicando que o seu efeito antiagregante não está relacionado com um efeito tóxico sobre as plaquetas. **Conclusão:** O composto AP4 apresentou significativa atividade antiagregante e baixa toxicidade para as plaquetas. No entanto, mais estudos serão necessários para elucidar o seu possível mecanismo de ação.

609 AVALIAÇÃO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE LIPOPROTEÍNA (A) SÉRICA, TROMBOEMBOLISMO VENOSO E ATIVIDADE FIBRINOLÍTICA

Lamônica A, Yamaguti-Hayakawa G, Martinelli BM, Toni IM, Montalvão SAL, Huber SC, Colella MP, Annichino-Bizzacchi JM

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Objetivos: Avaliação comparativa entre a quantidade sérica de lipoproteína (a) – Lp(a) em pacientes com histórico prévio de tromboembolismo venoso espontâneo e indivíduos saudáveis e a sua correlação com a atividade fibrinolítica no plasma. **Materiais e métodos:** Pacientes em seguimento no Hemocentro Unicamp com um ou mais episódios de trombose venosa espontânea (tromboembolismo pulmonar e trombose venosa profunda) e comparação com grupo controle saudável. Foram 128 pacientes e 85 controles. Foi aplicado um questionário sobre uso de anticoagulação, comorbidades associadas, uso de outras medicações e, após, realizadas dosagem sérica da Lp(a) (pelo método Tina-quant[®], Roche), formação e lise do coágulo (Clofal), d-dímero, colesterol total, triglicérides e LDL. **Resultados:** Lipoproteína(a) sérica não foi associada a tromboembolismo venoso (TEV) prévio (p = 0,101). Além disso, não houve associação entre Lp(a) para os índices coagulométrico (p = 0,6832) e fibrinolítico (p = 0,1272) do Clofal. O valor de referência definido para a quantificação de Lp(a) foi de 75 nmol/L (estabelecido por kit da Roche[®]). Esse valor foi obtido baseado em estudos com Lp(a) e risco cardiovascular (eventos trombóticos arteriais). Não existe na literatura um valor representando risco trombótico. Em estudo anterior, que comparou nível de Lp(a) sérico e evento trombótico, o valor definido foi de 300 mg/L. **Discussão:** A Lp(a) é uma partícula derivada do colesterol que apresenta em sua constituição o LDL associado à apolipoproteína (a) e apolipoproteína (b) – Apo(a) e (b). A estrutura da Apo(a) contém domínios que são muito semelhantes ao plasminogênio e ao ativador do plasminogênio (tPA) e compete com o plasminogênio pelo seu local de ligação, levando à menor geração de plasmina e redução da fibrinólise. Além disso, a Lp(a) estimula a secreção de PAI-1, favorecendo a hipofibrinólise. O tamanho da molécula de Lp(a) pode se modificar a depender das características genéticas de um indivíduo. Seus níveis podem ser dosados dividindo a massa da partícula pelo seu volume (mg/dL), mas, devido à heterogeneidade da partícula, essa quantificação não seria tão fidedigna, pois não seriam avaliadas partículas muito pequenas que são as principais responsáveis pelo risco cardiovascular. Portanto, o melhor método para a análise da Lp(a) é a quantificação em nmol/L. A unidade utilizada para a quantificação sérica da lipoproteína (a) neste estudo foi nmol/L. Os estudos que descreveram a relação entre Lp(a) e trombose venosa com significância estatística utilizaram outro método de avaliação da partícula, em mg/L, o que se pode supor que o cálculo da densidade da molécula é menos sensível para avaliar partículas menores e mais aterogênicas, mas pode detectar com melhor acurácia partículas trombogênicas da estrutura. Como a molécula de Lp(a) tem diferentes tamanhos que podem variar de acordo com a população estudada, o uso do resultado em nmol/L é mais sensível para detecção destas variabilidades. **Conclusão:** Níveis séricos de Lp(a) não foram associados com trombose venosa e nem com formação e lise do coágulo (Clofal). No entanto, não se conseguiu estabelecer o valor de referência adequado associado ao aumento do risco trombótico.

610 AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTITROMBÓTICO DO COMPOSTO STYPOLDIONE ISOLADO DA ALGA MARINHA *STYPOPODIUM ZONALE*

Arenhart T^a, Jaques B^a, Alberton BR^a, Falkenberg MB^a, Campbell SC^b, Gallimore W^b, Moraes ACR^a

^a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

^b University of the West Indies, Mona, Jamaica

Introdução e objetivos: A trombose é caracterizada pelo estado de hipercoagulabilidade do sangue e ocorre quando um trombo se instala

na circulação arterial ou venosa, obstruindo o seu fluxo. A trombose arterial está relacionada a doenças cardiovasculares, como o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular isquêmico, enquanto a trombose venosa é responsável por desencadear a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar. No Brasil, as doenças cardiovasculares são responsáveis por cerca de 30% dos óbitos no país, totalizando 350 mil mortes ao ano, o que configura um grave problema de saúde pública. Os eventos trombóticos podem ser prevenidos e tratados com fármacos antiplaquetários e anticoagulantes, entretanto, esses medicamentos possuem algumas limitações, como um início de ação lento, janela terapêutica estreita e múltiplas interações medicamentosas e alimentícias, além de apresentar efeitos adversos, como sangramentos e trombocitopenia. Nesse contexto, a busca por novos agentes com propriedades antitrombóticas em produtos naturais representa uma área de interesse atualmente, e o ambiente marinho abrange uma série de organismos com moléculas bioativas que desempenham uma vasta gama de atividades farmacológicas. Diante disso, este trabalho teve como objetivo investigar o efeito do composto Stypoldione (STP), isolado a partir da alga parda *Styopodium zonale*, sobre a agregação plaquetária e a coagulação sanguínea humana. **Metodologia:** Previamente à realização dos ensaios, as amostras de plasma pobre ou rico em plaquetas foram incubadas por 5 minutos a 37 °C com STP (500 µM) ou com dimetilsulfóxido 0,6% (controle). A atividade sobre a coagulação foi avaliada pelos testes de tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) utilizando um coagulômetro semiautomatizado. O efeito sobre a agregação plaquetária foi avaliado por meio do método de turbidimetria, utilizando-se os agonistas adenosina difosfato (ADP), epinefrina e colágeno. Para avaliar o efeito de STP sobre a viabilidade plaquetária, utilizou-se o método de exclusão com Azul de Trypan 0,04%. **Resultados e discussão:** O tratamento com STP prolongou significativamente o tempo de TP (18,1 ± 0,3 s) quando comparado ao controle (13,2 ± 0,2 s), mas não alterou o TTPa (27,9 ± 0,1 s; controle: 28,4 ± 0,2 s). Por prolongar apenas o TP, supõe-se que STP atue sobre a via extrínseca da coagulação, sem interferir nas vias intrínseca e comum. Adicionalmente, STP diminuiu significativamente a agregação plaquetária induzida por ADP (1,3 ± 0,6%; controle: 94 ± 4%), epinefrina (1,6 ± 1,2%; controle: 89,6 ± 4%) e colágeno (3,7 ± 1,2%; controle: 91 ± 3%). Os perfis das curvas de agregação induzidas pelo ADP indicam que o efeito de STP está associado à inibição total da segunda onda e reversão parcial da primeira onda de agregação. Em relação ao teste de viabilidade plaquetária, foram encontradas 95,1 ± 0,5% de plaquetas viáveis após o tratamento com STP (controle: 99,2 ± 1,2% de plaquetas viáveis), o que demonstra que o efeito antiagregante apresentado pelo composto não ocorre devido à indução de morte de plaquetas. **Conclusão:** A compilação dos resultados evidenciou a potencial atividade anticoagulante e antiplaquetária do composto proveniente da alga parda *S. zonale*. No entanto, são necessários ensaios posteriores para investigar o mecanismo de ação de STP.

611 AVALIAÇÃO DO EFEITO DE EXTRATOS DA PLANTA SOLANUM TORVUM SOBRE A HEMOSTASIA HUMANA

Gkionis SV^a, Arenhart T^a, Parisotto EB^b, Rezende IN^b, Silva DB^b, Perdomo RT^b, Weber SS^b, Moraes ACR^a

^a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil
^b Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Pioneiros, MS, Brasil

Introdução e objetivos: A trombose abrange um grupo de doenças que estão associadas ao desenvolvimento de um trombo na circulação arterial ou venosa, como trombose venosa profunda, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquêmico e infarto agudo do miocárdio. As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de óbito em todo o mundo e, no Brasil, as taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares seguem a tendência mundial, sendo responsáveis por cerca de 30% das mortes no país. Atualmente, existem diversas estratégias terapêuticas para evitar e prevenir os eventos tromboembólicos, como os fármacos anticoagulantes e antiplaquetários, entretanto, esses medicamentos estão associados a efeitos adversos e dificuldade de adesão. Nesse contexto, os produtos de origem natural têm sido utilizados há muito tempo como uma tradicional fonte medicinal e ainda hoje são considerados uma promissora fonte de moléculas e/ou protótipos de fármacos. Diante disso, este trabalho teve como objetivo investigar o efeito antitrombótico de dois extratos provenientes da planta *Solanum torvum*, sendo um obtido a partir de extração apolar (SA) e o outro obtido

de extração polar (SP). **Metodologia:** Previamente à realização dos ensaios, as amostras de plasma pobre ou rico em plaquetas foram incubadas por 5 minutos a 37 °C com SA (800 µg/mL), SP (800 µg/mL) ou com dimetilsulfóxido 0,6% (controle). A atividade sobre a coagulação foi avaliada pelos testes de tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) utilizando um coagulômetro semiautomatizado. A ação sobre a agregação foi avaliada por meio do método de turbidimetria utilizando-se os agonistas adenosina difosfato (ADP) e epinefrina. **Resultados e discussão:** O tratamento com SA prolongou significativamente o TP (16,5 ± 0,6 s; controle – 14,4 ± 0,8 s) e o TTPa (33,5 ± 1,4 s; controle – 26,5 ± 1,6 s) quando comparado ao controle, enquanto SP não alterou os dois testes. A agregação plaquetária induzida por ADP na presença de SA e SP foi de 14 ± 1% e 70,3 ± 6,7%, respectivamente, o que representou uma diminuição significativa da agregação em relação ao controle (92,3 ± 5,3%). Quando a epinefrina foi utilizada como agonista, o tratamento com SA (15 ± 1,7%) e SP (73 ± 4,2%) também inibiu de forma significativa a agregação quando comparado ao controle (90,3 ± 4,5%). **Conclusão:** A extração apolar gerou um extrato (SA) com atividade anticoagulante e antiagregante, enquanto a extração polar produziu um extrato (SP) com atividade antiagregante. Contudo, essa atividade foi inferior à apresentada por SA. A compilação dos resultados evidenciou que os extratos da planta *S. torvum* apresentam efeito sobre a hemostasia e que o método de extração (polar ou apolar) influenciou no tipo de atividade. Estudos posteriores são necessários para isolar os compostos bioativos de *S. torvum* e investigar seus mecanismos de ação.

612 AVALIAÇÃO DO GRAU DE CONHECIMENTO ENTRE MULHERES COM IDADE FÉRTIL SOBRE O RISCO DE TROMBOSE PELO USO DE ANTICONCEPCIONAL ORAL

Silva EP, Messias SHN, Martins JO, Figueiredo MCP, Dias AT, Kaliniczenko A

Universidade Paulista (UNIP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A trombose é a formação de coágulos dentro de vasos que causam oclusão total ou parcial das artérias ou veias. Esta patologia tem um alto índice de mortalidade. Os anticoncepcionais orais trazem os hormônios estrogênio e progesterona na sua formulação, que podem afetar a coagulação sanguínea, com chance de desenvolver a trombose. Existem alguns fatores predisponentes que levam à trombose, como a hereditariedade e os fatores ambientais, que, se associados com o uso de um contraceptivo oral indevidamente indicado, aumentam ainda mais as chances de desenvolver esse evento trombótico. **Objetivo:** Analisar o grau de conhecimento das mulheres sobre o risco de trombose pelo uso de anticoncepcional oral e descrever as principais associações, fazendo uma pesquisa bibliográfica. **Justificativa:** Na formulação do contraceptivo contêm os hormônios estrogênio e progesterona, que podem afetar a coagulação sanguínea, tendo como efeito colateral uma chance de desenvolver trombose venosa profunda. **Métodos:** Foi utilizado um estudo prospectivo descritivo de pesquisa de campo com 100 pessoas, onde foi aplicado individualmente um questionário tendo como critério de inclusão mulheres com faixa etária entre 18 e 45 anos. **Resultados:** A maioria das mulheres entrevistadas tem conhecimento sobre o risco de trombose ao utilizar o anticoncepcional oral e foi observado que a maior parte das participantes da pesquisa tem hábitos saudáveis. **Conclusão:** Os resultados obtidos mostram que as mulheres estão buscando informações sobre o assunto e um cuidado maior com a saúde, tendo como consequência menor propensão à trombose.

613 DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS CONTENDO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO ASSOCIADO À FUCOIDANA PARA TRATAMENTO PULMONAR DE QUADROS TROMBÓTICOS: ESTUDOS IN VITRO, EX VIVO E IN VIVO

Saito MS^a, Zatta KC^a, Oliveira MB^a, Sathler PC^a, Furtado PS^b, Miguel NCO^b, Pohlmann AR^a, Guterres SS^a

^a Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil
^b Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A hemostasia é definida como um processo fisiológico que mantém o estado líquido e circulante do sangue com indução de um

tampão hemostático em caso de lesão vascular. A perda da integridade deste sistema pode gerar diversos quadros patológicos, tais como os distúrbios trombóticos, que representam a causa mais frequente de morbidade e mortalidade mundial. A agregação plaquetária é um dos principais eventos envolvidos no processo de formação do trombo vascular. Contudo, os agentes antiagregantes plaquetários disponíveis atualmente no mercado exibem diversos efeitos indesejáveis à saúde do paciente levando à desistência do tratamento, o que reforça a importância do desenvolvimento de novas formulações administradas por vias alternativas. **Objetivo:** Desenvolver formulação farmacêutica de pó respirável baseado em micropartículas de ácido acetilsalicílico associado à fucoidana, produzidas por *spray-drying* para administração pulmonar para tratamento de quadros trombóticos. **Material e métodos:** Foi obtida uma formulação com hidroxipropilmetilcelulose, ácido acetilsalicílico (AAS) e fucoidana, um polissacarídeo natural, para direcionamento, através da técnica de *spray-drying* (MP/F4M), aos locais lesionados passíveis de desenvolverem distúrbios trombóticos. Em seguida, foram analisados parâmetros físico-químicos, como tamanho de partícula, distribuição granulométrica, análise morfológica, determinação de teor de fármaco e estabilidade e pureza de pico. Além disso, foram realizados ensaios de liberação, determinação de diâmetro aerodinâmico e propriedades mucoadesivas *in vitro*. Para avaliação anti-hemostática *in vitro* e *ex vivo*, foram utilizados testes de coagulação e agregação plaquetária. Finalmente, foram realizados ensaios antitrombóticos *in vivo* de trombose arterial e tempo de sangramento, seguido da análise histopatológica dos órgãos dos animais. **Resultados:** A formulação produzida apresentou superfície levemente rugosa, com comportamento unimodal e SPAN com estreito intervalo, alto rendimento do processo de secagem e estabilidade superior a 90 dias. Além disso, foi determinado o perfil de liberação *in vitro* da formulação, demonstrando liberação modificada. Em seguida, foi caracterizado o perfil aerodinâmico *in vitro*, detectando propriedades aerodinâmicas adequadas para administração pulmonar visando deposição média a profunda. Com relação ao perfil de lavabilidade em mucosa esofágica suína, a formulação MP/F4M apresentou propriedades mucoadesivas. Para os ensaios anti-hemostáticos *in vitro*, foi percebido ação antiagregante plaquetária da formulação, com manutenção 24 horas pós-administração pulmonar sem atividade anticoagulante. Para os ensaios *in vivo*, não houve formação de trombo arterial após indução em tratamento pulmonar agudo (um dia) e crônico (três dias), com reduzido tempo de sangramento e manutenção da arquitetura dos órgãos. **Conclusão:** Os resultados *in vitro* revelaram potencial capacidade de administração por via pulmonar devido a seus parâmetros físicos e químicos, propriedades mucoadesivas e de liberação modificada, além dos ensaios anti-hemostáticos *in vitro* e *in vivo* evidenciarem a possível utilização desta formulação para tratamento de quadros trombóticos.

614 DESENVOLVIMENTO, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO PERFIL ANTI-HEMOSTÁTICO E TOXICOLÓGICO DE NANOPARTÍCULAS DE RIVAROXABANA PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS TROMBÓTICAS

Machado ME^a, Furtado PS^a, Moraes MC^b, Silva LCRP^a, Cabral LM^a, Sathler PC^a

^a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

As doenças cardiovasculares representam a causa mais frequente de morbidade e mortalidade em todo o mundo e, entre elas, destacam-se os distúrbios trombóticos. Atualmente, um dos principais fármacos utilizados para o tratamento desses quadros patológicos é o rivaroxabana, um inibidor direto do fator Xa. Apesar do seu perfil terapêutico inovador, o rivaroxabana tem apresentado efeitos adversos à saúde dos pacientes decorrentes principalmente de limitações farmacocinéticas, o que evidencia a importância do desenvolvimento de mecanismos e formas de distribuição mais eficientes no organismo do fármaco em questão. Nessa perspectiva, faz-se necessário o uso de novos nanossistemas de liberação de fármacos capazes de torná-lo mais seguro e eficaz. Desta forma, este estudo tem como objetivo desenvolver, caracterizar e avaliar o perfil anti-hemostático e toxicológico de nanopartículas de rivaroxabana visando novas alternativas para o tratamento de distúrbios trombóticos. As nanopartículas contendo rivaroxabana foram produzidas através do método de nanoprecipitação utilizando o polímero poli (ácido láctico-co-glicólico), sendo o tamanho médio e o índice

de polidispersividade dos nanossistemas analisados por espalhamento dinâmico de luz. A eficiência de encapsulamento e a morfologia estrutural das nanopartículas foram determinadas através de cromatografia líquida de alta eficiência e microscopia eletrônica de transmissão, respectivamente. Foram avaliados também o potencial zeta das nanopartículas e o rendimento das formulações. Além disso, foi avaliado o perfil anticoagulante *in vitro* tempo-dependente das nanopartículas em plasmas de rato *wistar* (CEUA 076/16) e humano (CEP 2.452.689). O perfil hemolítico das nanopartículas também foi avaliado em eritrócitos humanos e de rato *wistar*, bem como a citotoxicidade em células Vero. Em relação aos resultados, foi observado que a técnica de nanoprecipitação utilizada promoveu o desenvolvimento de nanopartículas esféricas com diâmetro médio de 205,5 ± 16,95 nm, índice de polidispersividade 0,096 ± 0,04, potencial zeta -26,28 ± 0,77 mV, eficiência de encapsulamento 91,35 ± 2,40% e rendimento 82,25 ± 3,31%. O perfil de liberação *in vitro* mostrou que as nanopartículas liberaram o fármaco imediatamente, evidenciando o *burst effect* nas primeiras 4 horas, seguindo lenta e sustentada até o final de 120 dias. As nanopartículas apresentaram atividade anticoagulante *in vitro* tempo-dependente expressiva em plasma humano, enquanto no plasma de rato *wistar*, a responsividade foi menor. Em relação aos resultados do perfil hemolítico, as NpRIV apresentaram hemocompatibilidade tanto em eritrócitos humanos quanto nos de ratos *wistar*. De forma semelhante, nos testes de citotoxicidade, a viabilidade das células Vero foi mantida acima de 90% após a inclusão das NpRIV no nanossistema. Baseando-se nos resultados apresentados, é possível considerar que essa formulação pode ser capaz de auxiliar no desenvolvimento de novas terapias promissoras para o tratamento de distúrbios trombóticos.

615 DETERMINAÇÃO DOS FATORES PREDITIVOS DA RECORRÊNCIA DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO VIA PLANEJAMENTO DE EXPERIMENTOS

Ottaiano GY^a, Filho RM^b, Annichino-Bizzacchi JM^b, Martins TD^a

^a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Objetivos: Conhecer os fatores que podem prever a retrombose é importante para a formulação de novos modelos. Assim, esse trabalho teve como objetivo utilizar técnicas de planejamento de experimentos fracionados para se obter os principais fatores preditivos da retrombose, entre clínicos e laboratoriais, a partir do modelo neural de predição da recorrência do tromboembolismo venoso desenvolvido por Martins [Unicamp, Tese (2018)]. **Metodologia:** Trinta e nove fatores clínicos e laboratoriais foram considerados: sexo; idade; acontecimento de embolia pulmonar; lado da trombose; localização da trombose; trombose provocada ou espontânea; tempo de uso do anticoagulante; D-dímero; FV Leiden; mutação no gene G20210A da protrombina; Fator VIII; proteína C; proteína S; antitrombina; síndrome do anticorpo antifosfolípido; índice de massa corporal; tabagismo; terapia hormonal (para mulher); leucócitos; hemácias; hemoglobina; hematócito; distribuição de tamanho dos eritrócitos; plaquetas; volume médio das plaquetas; colesterol total; HDL e LDL; triglicérides; glicose; creatinina; proteína C reativa; diabetes mellitus; hipertensão arterial; dislipidemia; insuficiência renal; e câncer. Foram considerados 235 pacientes com antecedentes de trombose. As técnicas de planejamento fatorial fracionado do tipo 2³⁹⁻³³, 2³⁹⁻³², 2³⁹⁻³⁰, 2³⁹⁻²⁹ e 2³⁹⁻²⁸ foram utilizadas. A determinação dos principais fatores foi realizado via teste t-Student. O efeito de cada variável foi calculado a fim de se determinar sua influência. Todos os cálculos foram executados utilizando o *software* Statistica. **Resultados:** Em todos os planejamentos, o nível de leucócitos foi indicado como significativo, com efeito negativo. Ou seja, quanto maior o seu nível, menor o risco da recorrência de um episódio trombótico. Também foram considerados significativos tabagismo e terapia hormonal, com efeitos positivos. Assim, seu uso é fator de risco para retrombose. Um total de 15 fatores foi considerado significativo. Assim, também foram encontrados como fatores importantes: tempo do uso de anticoagulantes; idade; trombo residual; trombo proximal ou distal; diabetes mellitus; insuficiência renal; proteína S; hemácias; proteína C reativa; dislipidemia; hemoglobina e plaquetas. **Discussão:** Neste trabalho, foi possível determinar os fatores preditivos da retrombose utilizando técnicas de planejamento fracionado e um modelo neural válido. Em geral, os efeitos encontrados estão de acordo com o que está publicado na literatura, com algumas exceções, como o tempo de anticoagulação. Neste

trabalho foi encontrado que, quanto maior tempo de anticoagulação, maior a chance de uma recorrência de trombose. A literatura mostra que esse efeito é oposto. Esse resultado pode ser devido ao fato que, quanto maior a chance de uma recorrência, maior é o tempo de anticoagulação para evitá-la. E esse fato está inerente aos dados coletados. **Conclusão:** Os resultados deste trabalho indicam que é possível se determinar os fatores significativos da recorrência de um episódio trombótico utilizando um modelo neural para esse fenômeno aliada à uma técnica de planejamento experimental. O planejamento fatorial fracionado foi capaz de predizer 15 fatores mais significativos e seus efeitos na recorrência de trombose. Esses fatores podem ser utilizados na formulação de novos modelos preditivos.

616 EDUCATIONAL AND FINANCIAL IMPACT OF A RECOMMENDATION ON CANCER ASSOCIATED THROMBOSIS (CAT) MANAGEMENT: EXPERIENCE OF A BRAZILIAN ONCOLOGIC PUBLIC HOSPITAL; ON BEHALF OF ICESP-HCFMUSP

Rothschild C, Diz MDPE, Zerati AE, Sabanai AH, Albuquerque GM, Takahashi TT, Brandão AAGS, Pereira J, Rocha VG

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

The Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP-HCFMUSP) is a Brazilian public hospital dedicated to cancer care in adults, currently with 43,000 active patients. CAT affects 20% of cancer patients, being their second cause of death. Until recently, low molecular weight heparin was the anticoagulant of choice for CAT. Although this is not the rule in Brazil, ICESP-HCFMUSP warrants to outpatients with CAT the continuity of anticoagulation, not to interrupt it after hospital discharge. Enoxaparin represented one out of its 10 higher expenditures with medicines in 2017. The need to reduce expenses, the irregular production of enoxaparin in 2018 and the perception that a better management of CAT at the hospital could optimize its resources and improve patients' outcomes led to the development of a local recommendation on CAT management, released in October 2018. The document includes two direct oral anticoagulants and criteria to select the right anticoagulant for each period of follow-up in order to prevent recurrence and avoid bleeding. This report aims to describe how the document was developed and implemented and its preliminary results.

Materials and methods: The recommendation was based on the last international guidelines and guidance on CAT management. Its content was organized in sections and predominantly in algorithms and tables available at the institution's website. Trainings were carried out and a specific pilot outpatients' strategy was organized to test the recommendation in a controlled set, mainly checking the eligibility of outpatients on enoxaparin to switch to rivaroxaban. **Results:** The recommendation sections are: CAT diagnosis and treatment (including incidental thrombosis, pulmonary embolism stratification, anticoagulant adjustments and monitoring, switching between anticoagulants, drug-drug interactions), perioperative management, approach to bleeding and challenges (like thrombocytopenia, catheter-related thrombosis and when to call an expert). Forty-eight pharmacists, 335 nurses and 215 physicians were trained. From October 2018 to January 2019, 404 outpatients on enoxaparin were assessed. Around 40% switched to rivaroxaban, whereas most of the others had some adjustments on enoxaparin and few withdrew anticoagulation because cancer was no longer active. Expenses with anticoagulants decreased 25.16% compared to the previous three months. **Discussion:** The recommendation seemed useful as a reference to diagnose and treat CAT. Information could be easily assessed on algorithms and tables. Both the introduction of rivaroxaban and adjustments to enoxaparin significantly reduced the cost of CAT treatment, with no relevant safety or effectiveness issues. All launching process, including training and pharmacovigilance, draws the attention to CAT and the importance to manage it properly with a multiprofessional approach. **Conclusion:** In addition to the significant economy with anticoagulants, the recommendation on CAT management at ICESP-HCFMUSP improved local awareness on CAT and started expanding knowledge on its management in a multiprofessional set. It can be established as a broader program to other similar institutions.

617 EFICÁCIA DA DIETA HIPOLIPÍDICA PARA O CONTROLE DA DISLIPIDEMIA EM PACIENTES COM SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE – SAF

Rodrigues TCR, Miranda ECM, Mazetto BM, Orsi FLA

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma doença autoimune caracterizada por eventos tromboembólicos (arteriais ou venosos) ou complicações obstétricas. Fatores de risco cardiovascular, principalmente hipertensão e dislipidemia, podem agravar o risco trombótico e devem ser controlados. Particularmente, o controle da dislipidemia na SAF pode ser desafiador. Por um lado, medicamentos hipolipemiantes podem interferir na sensibilidade à warfarina, principal anticoagulante utilizado, e aumentar o risco hemorrágico. Por outro, a dieta hipolipídica (DH) pode ser insuficiente para controlar o colesterol nos casos de doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a artrite reumatoide, em que a dislipidemia é agravada pelo perfil inflamatório dos pacientes. Não há dados descritos relacionando à eficácia da DH na SAF. **Objetivos:** O objetivo primário foi determinar se a DH está associada à diminuição dos níveis de colesterol total (CT), colesterol não HDL e triglicérides (TG) em pacientes com SAF primária (sem doença autoimune de base) e dislipidemia. O objetivo secundário foi avaliar se a DH também está associada à diminuição dos níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c); aumento dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) e ao controle dos parâmetros antropométricos relacionados à síndrome metabólica. **Material e métodos:** Estudo de coorte unicêntrico prospectivo aberto não controlado com pacientes portadores de SAF primária e dislipidemia do ambulatório de Hemostasia do Hemocentro da Unicamp. Considerou-se portador de dislipidemia o paciente que apresentasse alteração em pelo menos uma das seguintes condições: CT, LDL-c, HDL-c e TG. Após a inclusão no estudo, os pacientes foram submetidos à avaliação nutricional e orientados a seguir a DH. Os pacientes foram reavaliados quanto a esses parâmetros após 3 e 6 meses do início da DH. Para avaliação da adequação à dieta foi realizado recordatório alimentar de 24 horas. **Resultados:** Foram incluídos 44 pacientes, dos quais 65% eram mulheres e a média de idade era de 43 anos \pm 12,93. Houve diminuição dos níveis de CT e colesterol não HDL após 6 meses de dieta, em comparação com o início da intervenção nutricional. Valores de LDL-c, TG, HDL-c, glicemia de jejum e a hemoglobina glicada não variaram ao longo do tratamento. Houve diminuição da ingestão de carboidratos, lipídeos, gorduras saturadas e colesterol alimentar, enquanto o consumo das fibras alimentares aumentou. A média do índice de massa corporal (IMC) foi reduzido de 28,41 kg/m² no início para 27,81 kg/m² após 6 meses (p < 0,001). Na análise de subgrupos, pacientes com CT, LDL-c ou colesterol não HDL inicialmente aumentados tiveram redução dos níveis desses lipídeos e do IMC após 6 meses de dieta. **Conclusão:** Pacientes com SAF primária e dislipidemia apresentaram diminuição dos níveis de CT e colesterol não HDL com redução do consumo de gorduras, sem alterações nos níveis de TG, LDL-c e HDL-c. A DH pode ser uma alternativa ao uso de hipolipemiantes nessa população. Entretanto, o impacto clínico da DH para o controle do risco trombótico desses pacientes precisa ainda ser determinado.

618 ESTUDO IN VITRO DO PERFIL ANTI-HEMOSTÁTICO E TOXICOLÓGICO DE DERIVADOS N-FENILUREIAS COMO ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS PARA DOENÇAS TROMBÓTICAS

Oliveira AASC, Viana GM, Aguiar LCS, Rodrigues CR, Cabral LM, Sathler PC

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

A hemostasia pode ser definida como um processo fisiológico de manutenção do estado líquido e circulante do sangue com indução de um tampão hemostático em caso de lesão vascular. A perda da integridade deste sistema pode gerar diversos quadros patológicos, tais como os distúrbios trombóticos, que representam a causa mais frequente de morbidade e mortalidade mundialmente. Entre esses distúrbios, destacam-se a aterosclerose e o tromboembolismo venoso. Nesse contexto, a agregação plaquetária é um dos principais eventos envolvidos no processo de formação do trombo vascular, entretanto os agentes antiagregantes plaquetários disponíveis possuem severos efeitos indesejáveis à

saúde do paciente, o que evidencia a importância da identificação de novos compostos mais eficazes e menos tóxicos. Dessa forma, nosso grupo sintetizou novos derivados N-fenilureias visando o desenvolvimento de novos agentes com potencial antitrombótico. Mediante o exposto, o objetivo deste trabalho é avaliar a atividade anti-hemostática e o perfil toxicológico de derivados N-fenilureias, a fim de estabelecer alternativas terapêuticas para distúrbios tromboticos. O perfil anti-hemostático dos derivados sintéticos foi avaliado *in vitro* através dos ensaios de agregação plaquetária induzida por ácido araquidônico, epinefrina, colágeno e ADP. A avaliação do perfil anticoagulante foi feita por meio dos testes de tempo de protrombina (TP) e tempo de trombo-plastina parcial ativada (TTPa). O perfil toxicológico foi analisado através de ensaios de hemólise. Todos os derivados foram testados em concentração única (100µM). O plasma coletado foi obtido de doadores humanos saudáveis, que não fizeram uso de medicamentos que pudessem interferir nos resultados. Todos os protocolos são amparados pelo comitê de ética humano (Parecer 2.364.834). Nos ensaios de agregação plaquetária induzida por ácido araquidônico, foi observado que todos os derivados apresentaram inibição da agregação máxima acima de 95%, com destaque para o derivado CR101B (99% ± 0,8). Nos testes induzidos com epinefrina, o derivado CR253A (84% ± 0) se mostrou mais efetivo enquanto nos ensaios induzidos por colágeno, os derivados CR106 (37% ± 0) e CR100 (32% ± 0,3) mostraram melhor inibição da agregação. Nenhum dos derivados apresentou atividade inibitória expressiva na indução com ADP. Na avaliação do perfil anticoagulante, os derivados não promoveram alterações nas vias intrínseca e extrínseca da coagulação sanguínea. Todos os derivados não demonstraram perfil hemolítico, com valores abaixo de 10%, indicando hemocompatibilidade. Tendo em vista os resultados obtidos, conclui-se que os derivados CR101B, CR253A, CR100 e CR156B mostraram o perfil mais interessante, já que os mesmos expressavam melhor atividade anti-hemostática integrada ao perfil toxicológico. Assim, os estudos desses derivados podem contribuir na determinação de novas terapias para distúrbios tromboticos.

619 FONDAPARINUX NO TRATAMENTO DE TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR HEPARINA (TIH) EM PACIENTE DIALÍTICA: RELATO DE CASO

Brandão AAGS^a, Américo AD^a, Brunaldi LAM^a, Abdo A^a, Maciel AT^{a,b}, Santo FRFE^{a,c}, Esteves I^a

^a Hospital São Camilo Pompeia, São Paulo, SP, Brasil

^b Departamento de Pesquisa do Imed Group, UTI Adulto, Hospital São Camilo Pompeia, São Paulo, SP, Brasil

^c Disciplina de Cirurgia Vasculare Endovascular, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O manejo de trombose aguda em pacientes com TIH e disfunção renal grave requer uso de inibidores diretos de trombina, nem sempre disponíveis. As evidências de uso de fondaparinux na TIH são escassas. **Objetivo:** Descrever o manejo de anticoagulação em paciente dialítica com TIH utilizando fondaparinux. **Métodos:** Dados coletados retrospectivamente, após consentimento da paciente. Diagnóstico de TIH obtido após aplicação de escore dos 4Ts e avaliação de anticorpo antifator plaquetário 4 (anti-PF4). **Relato de caso:** Mulher, 38 anos, histórico de FAN positivo, internada em 09/06/19 por provável miocardite viral. Evoluiu com disfunção cardíaca grave e parada cardiorrespiratória em 10/06/19, sendo introduzida oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), com uso de heparina não fracionada (HNF) como anticoagulante (plaquetas de 259 mil/mm³). Evoluiu com lesão renal aguda dialítica. Observada plaquetopenia durante uso de ECMO (nadir 44 mil/mm³). Em 15/06/19, ECMO foi desligada e diagnosticada trombose venosa profunda em veias fibulares esquerdas, sendo mantida HNF IV em dose plena com controle de TTPa. Em 17/06/19 foi evidenciada obstrução de artéria poplítea esquerda com tromboembolotomia e arterioplastia a seguir. Plaquetas de 179 mil/mm³ após suspensão de ECMO. Em 21/06/19 (11º dia de uso de HNF) paciente iniciou nova queda plaquetária na vigência de choque séptico, em uso de meropenem, vancomicina, metilprednisolona, dobutamina, propofol, cisatracúrio, fentanil, eritropoetina, norepinefrina e vasopressina. Exames incompatíveis com coagulação intravascular disseminada. Manteve piora de plaquetometria, chegando a 20 mil/mm³ em 24/06/19. Após avaliação da Hematologia, foi aplicado escore de TIH (4Ts) com alta probabilidade

de (6 pontos), sendo suspensa HNF. Análise de anti-PF4 por imunoen-saio, realizada em 26/06/19. A partir de 27/06/2019, plaquetas estavam em ascensão. Escore HEP aplicado retrospectivamente compatível (3 pontos). Introduzido fondaparinux 2,5 mg SC 1x/dia em 28/06/19, pois paciente com trombose aguda e dialítica, e AAS. Avaliado anti-Xa, por método cromogênico, calibrado para fondaparinux em 01/07/19, com nível terapêutico (0,8 UI/mL). Dez dias após a suspensão de HNF, atingiu plaquetas de 160 mil/mm³. Resultado de anti-PF4 foi positivo (1,406), compatível com TIH. Seguiu com fondaparinux até 24 horas antes de realização de traqueostomia. Houve sangramento local clinicamente significativo, sendo suspenso AAS. Retornado fondaparinux após controle do sangramento com medidas locais. Realizadas novas interrupções de fondaparinux 72 horas antes de realizar procedimentos cirúrgicos (amputação transtibial esquerda e de pododáctilos direitos). Houve sangramento clinicamente significativo após amputação transtibial esquerda, controlado com medidas locais. Após normalização de função renal e estabilidade clínica, foi feita transição para anticoagulação oral com apixabana, que será mantida por 6 meses. **Discussão e conclusão:** Diagnóstico de TIH deve ser considerado mesmo havendo causas alternativas para plaquetopenia. Em pacientes críticos, a avaliação do escore HEP possui maior sensibilidade. Fondaparinux é contraindicado em disfunção renal, mas seu uso pode ser considerado, desde que com avaliação de anti-Xa específico e atenção a sangramentos. O uso de fondaparinux no tratamento de TIH em paciente dialítica foi seguro neste caso. São necessárias evidências mais robustas para uso rotineiro.

620 INCIDÊNCIA DE TEV E PERFIL DE PACIENTES CLÍNICOS HOSPITALIZADOS: RESULTADOS DE ESTUDO DE COORTE SOBRE TROMBOPROFILAXIA

Ferreira CRL^{a,b}, Bastos M^{a,c}, Mancini RA^a, Raposo YS^c, Diniz MML^b, Alves SMPG^a, Rezende SM^b

^a Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP), Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

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

^c Faculdade de Saúde e Ecologia Humana (FASEH), Vespasiano, MG, Brasil

Objetivo: O tromboembolismo venoso (TEV) é a terceira condição cardiovascular mundialmente mais prevalente, sendo a hospitalização associada a 60% dos eventos. O TEV relacionado à hospitalização é responsável por aproximadamente 10% dos óbitos hospitalares, ocorrendo em aproximadamente 75% dos pacientes clínicos. A tromboprofilaxia primária reduz em cerca de 60% a incidência de TEV. Poucos estudos investigaram fatores de risco em pacientes clínicos hospitalizados em países em desenvolvimento usando instrumento de avaliação com pontuação e classificação de risco dos pacientes. O objetivo deste trabalho é avaliar a incidência de TEV, os fatores de risco e a classificação de risco conforme o RAM (Risk Assessment Model) IMPROVE7 de pacientes clínicos internados em um hospital público durante programa de tromboprofilaxia (TP). **Material e métodos:** Foram incluídos pacientes adultos (> 18 anos), admitidos com agravos clínicos (não cirúrgicos) agudos, após atendimento de urgência ou admitidos via unidades de internação. Foram excluídos pacientes psiquiátricos, ginecológicos, obstétricos, hospitalizados diretamente em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), Unidade Coronariana (UCO), com internação hospitalar inferior a 48 horas, hospitalizados para tratamento de TEV, com diagnóstico de TEV até 48 horas de internação e aqueles em uso ou com indicação de anticoagulantes à admissão. Pacientes foram incluídos de forma consecutiva e acompanhados por 90 dias após a alta hospitalar por meio de entrevista telefônica padronizada. As variáveis sociodemográficas e clínicas foram obtidas por meio de registro eletrônico de dados e entrevista, utilizando formulários padronizados. Os eventos de TEV foram confirmados por exames de imagem. As mortes foram confirmadas por atestado de óbito. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). **Resultados:** Foram incluídos 2.380 pacientes, no período entre 20/08/2017 e 07/09/2018, dos quais a maioria (56,2%) é do sexo feminino, mediana de 70 anos (IQR, 58-79) e 453 (19%) foram de alto risco tromboembólico (IMPROVE ≥ 2). A maioria dos pacientes (1.717/2.380; 72,1%) tinha > 60 anos, 367/2.380 (15,4%) apresentavam imobilização ou confinamento ao leito por sete ou mais dias; 40/2.380 (1,7%) tiveram passagem pelo CTI ou UCO durante a internação; 264/2.380 (11,1%) apresentaram câncer em atividade;

145/2.380 (6,1%) apresentaram paralisia em membros inferiores; 17/2.380 (0,7%) relataram história de trombofilia e 137/2.380 (5,8%) relataram história de TEV prévio. Houve 36/2.380 (1,5%) eventos tromboembólicos venosos durante o *follow-up de 90 dias*, sendo 12/36 durante hospitalização e 24/36 após alta. Houve 302/2.380 (12,7%) mortes. **Conclusão:** Neste estudo, idade acima de 60 anos, imobilização e câncer em atividade foram os principais fatores de risco para TEV. Aproximadamente 20% dos pacientes clínicos hospitalizados foram classificados como de alto risco para TEV. A incidência de TEV foi de 1,5%, corroborando com dados da literatura. De acordo com o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo prospectivo nacional de avaliação de um RAM em pacientes clínicos hospitalizados com número expressivo de pacientes.

621 IS CAPRINI SCORE A USEFUL TOOL TO PREDICT VENOUS THROMBOEMBOLISM IN ORTHOPEDIC PATIENTS?

Zambelli R^{a,b}, Nemeth B^c, Touw CE^c, Rosendaal F^c, Cannegieter SC^c, Rezende S^b

^a Rede Mater Dei de Saúde, Belo Horizonte, MG, Brazil

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

^c Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands

Introduction: Patients who undergo orthopaedic surgery have an increased risk of venous thromboembolism (VTE). Its effect size depends on factors such as the type of surgery, patient characteristics and post-surgical care. In order to help physicians to identify patients who are at low- or high-risk of VTE, several risk assessment models (RAM) have been developed. For general surgical patients, the Caprini score is well known and extensively validated. For orthopaedic surgery, however, the predictive performance of this score is not well-known, and therefore it is currently unclear whether this score can be used in practice to stratify patients in low- or high-risk categories. The purpose of this study was to validate the Caprini score in patients undergoing (any) orthopedic surgery. This is the first time that Caprini score is tested in orthopedic patients with different pathologies. **Methods:** Data from a large population-based case-control study (the Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis [MEGA] Study) on the etiology of venous thrombosis were used. Cases and controls completed a questionnaire on risk factors for VTE, whose information was used to calculate the Caprini score. Missing data were imputed by multiple imputation. Odds Ratios (OR) with their 95% Confidence Intervals (95% CI) were calculated for VTE risk for several risk Caprini score categories (with a Caprini score 0-2 as reference). The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated for several dichotomized cut-off scores. The overall discriminative predictive performance was assessed by estimating the Area Under the Curve (AUC) with a Receiver Operating Characteristic (ROC). **Results:** Among 4,721 cases and 5,638 controls, 263 cases and 94 controls underwent an orthopedic intervention, respectively. A total of 20.9% (55/263) of cases and 41.5% (39/94) of controls were classified in the lowest risk group (Caprini < 5 points). Patients with a Caprini score > 11 points had a six-fold (OR 6.3, CI 95% 1.7-22.9) increased risk of VTE, and patients with a score of 9-10 had a three-fold increased risk (OR 3.5, CI 95% 1.2-10.3), as compared with patients with a Caprini score of 0-2 points. The discriminative performance was moderate with an AUC of 0.64 (CI 95% 0.58-0.71). Using a cut-off > 5 points to stratify patients at high risk of VTE, the sensitivity was 79%, the specificity was 41%, and the PPV was 2.3%. **Conclusion:** The Caprini score may have some use to predict the risk of VTE in orthopedic surgical patients. However, its predictive performance was estimated to be moderate.

622 NEUTROPHIL ACTIVITY IN PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Mazetto BM, Hounkpe BW, Santos APRD, Annichino-Bizzacchi JM, Paula EV, Orsi FLA

Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Aim: We investigated whether neutrophil activity and neutrophil extracellular traps (NETs) are increased in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome (t-APS). **Methods:** Fifty-one secondary

t-APS (t-SAPS) patients, 100 primary t-APS (t-PAPS) and 141 individuals without thrombosis (controls) were included. The following markers of NETs were evaluated: gene expressions of PADI4, ELANE, and MPO by qPCR, citrullinated histone H3 (H3cit), circulating levels myeloperoxidase – DNA complexes (MPO-DNA) and circulating free dsDNA. **Results:** Mean age was 37.5 (SD 14.7) in t-SAPS, 42.1 (SD 15) in t-PAPS, and 41.8 (SD 13.9) in controls; the majority of subjects were female. The mean expression of MPO was 0.25 (SD 0.37) in controls, 0.16 (SD 0.18) in t-PAPS, and 0.61 (SD 1.0) in t-SAPS. The mean difference in MPO expression between t-SAPS and controls was 0.35 (95% CI 0.03; 0.69). The mean expression of ELANE was 0.34 (SD 0.58) in controls, 0.14 (SD 0.18) in t-PAPS, and 1.68 (SD 4.11) in t-SAPS. The mean difference in ELANE expression between t-SAPS and controls was 1.33 (95% CI 0.08; 2.59). PADI4 expression was similar between APS and controls. Circulating levels of dsDNA, MPO-DNA, and H3cit did not differ between SAPS (22.3, 0.18, and 1.19), PAPS (22.4, 0.19, and 2.11), and controls (25.4, 0.16, and 2.03). **Discussion:** The expression of genes associated with neutrophil activity was upregulated in patients with SAPS. Molecular and plasma markers of NETs, however, were associated with neither t-PAPS nor t-SAPS, which suggests that the observed neutrophil activity is not related to the production of NETs.

623 ROSUVASTATIN USE DECREASES FVIII LEVELS BY MECHANISMS NOT ASSOCIATED WITH THE CHOLESTEROL-LOWERING EFFECT OF THE DRUG: RESULTS FROM THE START TRIAL

Cruz AL^a, Orsi FA^{b,c}, Biedermann JS^{d,e}, Kruip MJ^{d,e}, Leebeek F^e, Meer FJVD^f, Cannegieter S^{g,h}, Lijfering WM^h

^a Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^c Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^d Star-Medical Anticoagulation Clinic, Rotterdam, Netherlands

^e Department of Hematology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands

^f Department of Thrombosis and Haemostasis, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands

^g Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands

Background: The STATins Reduce Thrombophilia (START) trial has shown that rosuvastatin downregulates coagulation in patients with a prior venous thromboembolism (VTE) through a decrease in factor (F) VIII levels. Whether or not this pleiotropic effect of rosuvastatin differs from the cholesterol-lowering effect, which takes place in hepatocytes, is not answered. **Aims:** In order to provide insight into the mechanisms by which rosuvastatin affects coagulation, we evaluated whether rosuvastatin affects levels of factor IX, a liver-derived coagulation factor, and whether cholesterol-lowering and FVIII-lowering effects of rosuvastatin are associated. **Methods:** After anticoagulation withdrawal, patients with VTE were randomized to rosuvastatin at 20 mg/day for 4 weeks or no intervention. Levels of FVIII activity, FIX activity, and cholesterol were assessed at baseline and at the end of study. Analyses were done by intention to treat, and regression models were adjusted for age and sex. For the cholesterol analysis, we considered rosuvastatin users only because cholesterol levels are markedly reduced in statin users. **Results:** The study comprised 247 patients, 126 rosuvastatin users and 121 non-users. At baseline, the mean age was 58 years, 61% were men, 19% had unprovoked VTE. Factor IX levels did not change from baseline to the end of the study neither in rosuvastatin users (mean change 1.53 IU/mL; 95% CI, -2.25 to 4.62) nor in non-users (mean change 1.19 IU/mL; 95% CI, -2.25 to 4.62). The mean difference in FIX change between groups was 0.79 IU/mL (95% CI, -3.90 to 5.13). The between-group difference in FVIII change was -7.16 IU/mL (95% CI, -12.42 to -1.89), as previously published, and remained at -7.31 IU/mL (95% CI, -12.19 to -2.44) after adjustment for FIX levels. Among rosuvastatin users, the change in FVIII levels was not associated with changes in cholesterol levels (Beta 0.18; 95% CI, -5.84 to 6.2; R² Linear < 0.0001). **Conclusions:** We demonstrated that rosuvastatin use does not affect the levels of the liver-derived FIX. Moreover, changes in FIX and cholesterol levels did not modify the

effect of rosuvastatin on lowering FVIII levels. Our results suggest that the pleiotropic effect of rosuvastatin on coagulation is independent of the intended cholesterol-lowering effect. Our results also suggest that this pleiotropic effect probably occurs at a site different from the liver.

624 STUDY OF THE ROLE OF HYDROXYCHLOROQUINE IN IMMUNOMODULATION AND CONTROL OF HYPERCOAGULABILITY IN PATIENTS DIAGNOSED WITH PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Mangolin SSS, Mazetto B, Annichino-Bizzacchi JM, Orsi F

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Aim: Hydroxychloroquine (HCQ) could form an alternative treatment for thrombotic primary antiphospholipid syndrome (t-PAPS) if HCQ is proven to reduce the risk of thrombosis. We investigated whether HCQ affects immune response and lipid metabolism in t-PAPS. **Methods:** HCQ at 400 mg/day was given to anticoagulated t-PAPS patients for 6 months. After HCQ withdrawal and a wash-out period of 6 months, the same patients were followed for further 6 months. Blood samples taken at baseline and at the end of each 6-month follow-up period were analyzed employing flow cytometry and biochemical assays. **Result:** Twenty-seven patients were included, mean age was 44 years, 78% were female, 44% had hypertension, 44% dyslipidemia, 7% diabetes, 77% had venous thrombosis, 30% arterial thrombosis and 33% recurrent thrombosis. Triple aPL positivity was detected in 37%. Lymphocyte counts decreased during HCQ use (mean change $-318/\text{mm}^3$; 95% CI -438 to -198) and were not changed during the non-HCQ use period. CD8+ and CD4+ cells decreased during HCQ treatment and remained unchanged during non-treatment period. In contrast, TREG (FoxP3+) cells increased during HCQ treatment (mean change 0.2 U; 95% CI 0 to 0.4) and decreased in the period of non-HCQ treatment (mean change -0.6 U; 95% CI -0.9 to -0.1). Serum glucose, total cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol decreased during HCQ use (7%, 9%, and 12%, respectively) and did not change substantially during the non-HCQ period. **Discussion:** A relative reduction of 23% in total circulating lymphocytes, a relative reduction of 10% in circulating CD4+ lymphocytes, a relative reduction of 58% in circulating CD8+ lymphocytes, and a relative increase of 174% in circulating TREG were observed, which may be important to help control the autoimmune activity of primary APS. Although, in this study, no control of hypercoagulability through the expression of tissue factor in monocytes and platelets and levels of D-dimer was observed, there was a decrease in LDL-c and fasting glucose levels, with a possible contribution to control these patients' thrombotic risk. **Conclusion:** HCQ reduces cytotoxic T lymphocytes, increases regulatory T lymphocytes and decreases LDL cholesterol and serum glucose levels in t-PAPS. These HCQ may contribute to reduce the risk of thrombosis.

625 THE EFFECT OF THROMBOPHILIC RISK FACTORS ON VTE RISK IN ORTHOPAEDIC SURGICAL PATIENTS: RESULTS OF A LARGE POPULATION-BASED CASE-CONTROL STUDY

Zambelli R^{a,b}, Nemeth B^c, Touw CE^c, Rosendaal F^c, Cannegieter SC^c, Rezende S^b

^a Rede Mater Dei de Saúde, Belo Horizonte, MG, Brazil

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

^c Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands

Introduction: Patients undergoing surgery have a high risk of venous thromboembolism (VTE), in particular following major orthopaedic surgery. To prevent VTE, thromboprophylaxis is needed for the majority of these patients. Patients with some thrombophilic risk factors undergoing orthopaedic surgery, such as factor V Leiden mutation, non-O blood type and prothrombin G20210A mutation are at increased risk of VTE. However, the effect size is not well-known. The main objective of this study was to evaluate the effect of thrombophilic factors on VTE risk following orthopaedic surgery. **Methods:** Data from a large population-based case-control study (the Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis [MEGA] Study) on the aetiology of venous thrombosis were used. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs), adjusted for age, sex, and body mass index (ORadj) were calculated for patients

undergoing any orthopaedic intervention. ORs and adjusted ORs of possible interactions between orthopaedic surgery and additional thrombophilic risk factors (factor V Leiden mutation, prothrombin G20210A mutation, non-O blood type and elevated plasma levels of factor VIII [$> 150 \text{ mg/dL}$]) were calculated. **Results:** Among 4,721 cases and 5,638 controls, 263 cases and 94 controls underwent orthopaedic surgery (within 1 year of inclusion in the study) for an ORadj of 3.74 (95% CI 2.91-4.80). Patients with thrombophilia who underwent orthopaedic surgery had about a 17-fold (ORadj 16.95 [95% CI 9.23-31.15]) increased risk compared with those patients who had neither biological nor genetic risk factor and did not undergo any orthopaedic surgery. Patients with high-factor VIII levels or patients with factor V Leiden mutation had an 18-fold and 17-fold increased risk of VTE following surgery, respectively. Patients with non-O blood type had an 11-fold increased VTE risk following surgery. **Discussion:** Our findings show that interaction between the thrombophilic factors increases the risk of VTE on the orthopaedic surgical patients. Only a few studies assessed the effect of thrombophilic risk factors on VTE risk in this population. The presence of factor V Leiden, non-O blood type and elevated levels of factor VIII mutation were associated with an 11-fold increased VTE risk in addition to orthopaedic surgery in our study. Previous studies showed that factor V Leiden and prothrombin 20210A mutation were associated with an increased risk of VTE in patients undergoing below-knee cast immobilization. On patients who underwent hip and knee replacements, factor V Leiden and prothrombin are shown to increase the risk of VTE (OR 1.41, 95% CI 1.03-1.94; OR 2.16, 95% CI 1.27-3.69, respectively). However, to our knowledge, this is the first study to report the effect of these thrombophilic factors in the different orthopaedic procedures of all anatomic segments. **Conclusion:** The risk of VTE in patients who underwent orthopaedic surgery was about 4-fold higher in comparison with controls. A further increase in the risk (about 3- to 4-fold), i.e. a joint effect was found when patients with thrombophilic risk factors underwent orthopaedic surgery. Our findings suggest that intensified thromboprophylaxis strategies might be needed for patients with thrombophilia with an indication for orthopaedic surgery.

626 TROMBOEMBOLISMO VENOSO DE REPETIÇÃO SECUNDÁRIA A COMPRESSÃO VENOSA POR LEIOMIOMA UTERINO VOLUMOSO: RELATO DE CASO

Amarante CN, Santos JR, Reis GMD, Nunes IV, Puridade FCO, Santana LE, Codeceira AVC, Oliveira JMC, Silva MB, Miranda NBA

Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil

Objetivos: Relatar caso de tromboembolismo de repetição secundário a leiomioma uterino volumoso ocorrido em paciente acompanhada em ambulatório de Hematologia no interior do Nordeste. **Material e métodos:** Os dados foram coletados no prontuário, sendo descritos os exames realizados no período de seguimento e nas informações do estado geral de saúde da paciente no período em que a mesma foi admitida e esteve internada. **Resultados:** Paciente feminina, 42 anos, acompanhada em ambulatório de Hematologia por TEV de repetição, com história de internação em janeiro de 2019 por TVP de grande monta, em MIE. Admitida no hospital com hemoglobina = 8,1 (apresentava sangramento persistente via vaginal); hematócrito = 26,4; leucócitos = 5.840; plaquetas = 378 mil; porcentagem de protrombina = 88,6%; RNI = 1,09; TTPA = 31,8. Apresentou ao Doppler venoso TVP em MIE (03/01/2019) em seguimento ilíaco, femoral, poplíteo e perna. Recebeu alta e seguiu em acompanhamento ambulatorial, no qual teve massa abdominal palpada em hipogástrico, medindo 11 cm de diâmetro. No exame de imagem USG endovaginal realizado em maio de 2019 observou-se imagem nodular hiperecogênica ocupando toda a cavidade uterina. Volume de 352 cm³, sendo diagnosticado um leiomioma uterino que gerava compressão venosa extrínseca. Foi internada para histerectomia total abdominal, ooforectomia e salpingectomia à direita. Paciente evoluiu com queda da saturação e taquicardia no intraoperatório, sendo aventada a hipótese de TEP. Logo após o procedimento foi iniciada anticoagulação plena com enoxaparina. Apresentando no dia da alta: hemoglobina = 9,5; hematócrito = 30,1; RDW = 15,6; leucócitos = 6.610; Plaquetas = 284 mil; porcentagem de protrombina = 98,6; RNI = 1,01; TTPA = 30,4s. Alta no dia 27/06/2019, com prescrição de Xarelto 20 mg 12/12h, com orientação de uso contínuo por 6 meses e acompanha-

mento ambulatorial. Atualmente, encontra-se estável, em acompanhamento em ambulatório com hematologista. **Discussão:** Tromboembolismo venoso (TEV) se associa a duas condições frequentes, a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP), sendo esta a causa de morte evitável mais comum no paciente hospitalizado. Chamamos de trombose venosa profunda a formação de um trombo dentro de uma veia profunda (femoral, ilíaca, cava), sendo mais frequente em membros inferiores. O tromboembolismo pulmonar ocorre quando um trombo, ou parte dele, se desprende do local em que se formou e, por meio da circulação venosa, atinge a veia cava inferior e alcança o átrio direito, atingindo o pulmão. A gravidade varia conforme o tamanho do embolo, desde assintomático até a morte súbita. A tríade de Virchow (hipercoagulabilidade, lesão endotelial e estase) se encontra em grande parte dos pacientes que evoluem com fenômenos tromboembólicos. O diagnóstico pode ser feito através do score de Wells. O tratamento se baseia na anticoagulação, visando o predomínio de fatores fibrinolíticos, e na retirada dos fatores que compõem a tríade. **Conclusão:** A paciente apresentada no caso com TEV de repetição cursou com a formação de tromboses devido a estase venosa produzida pelo efeito de massa com efeito compressivo em região pélvica. A retirada cirúrgica do mioma permitiu melhora clínica e funcional. O diagnóstico precoce é fundamental para redução de morbidade e mortalidade, haja vista que a instituição da terapêutica modifica de maneira importante a evolução da doença.

627 TROMBOSE ABDOMINAL COMO PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO DE DOENÇA MIELOPROLIFERATIVA CRÔNICA: RELATO DE CASO

Oliveira JP, Silveira MP, Reginato MCC, Mathias MC, Vallim GB, Moura EC, Camargo FS, Silva DE, Souza RS, Filho AHZ

Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS), Pouso Alegre, MG, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de trombose abdominal decorrente de doença mieloproliferativa crônica (DMPC) com mutação do JAK2 (V617F) positiva, com hemograma normal. **Material e métodos:** Paciente feminina, apresentou quadro de trombose abdominal aguda (veia porta, esplênica e mesentérica superior), na ocasião em uso de anticoncepcional oral combinado há cerca de 20 anos. Sem história prévia de trombose, 1 aborto com 8 semanas de gestação e 1 evento de pré-eclampsia. No hemograma anterior ao quadro da trombose, apresentava discreta plaquetose (plaquetas 473 mil/mm³), porém todos os hemogramas posteriores apresentavam leucócitos e plaquetas com contagens normais e anemia (Hb = 9 g/dL) microcítica. Apresentava queixa de fluxo menstrual intenso após suspensão do anticoncepcional pelo quadro trombótico e uso de anticoagulante oral (rivaroxabana). Exames de trombofilia resultaram negativos. Solicitado pesquisa de mutação do JAK 2 (V617F) por se tratar de trombose abdominal sem outra etiologia definida e esta resultou positiva. **Resultados:** O primeiro hemograma revelou discreta plaquetose (ferropenia? DMPC?), porém os exames posteriores evidenciaram anemia microcítica com contagens de leucócitos e plaquetas normais. Solicitado perfil de ferro que confirmou a ferropenia, provavelmente secundária à perda menstrual crônica (hipermenorreia) que se intensificou após suspensão do anticoncepcional oral e o uso de anticoagulante. Com a confirmação da mutação do gene JAK2 (V617F), feito o diagnóstico de doença mieloproliferativa crônica como provável etiologia do evento trombótico. **Discussão:** A trombose da veia porta (PVT) está associada com trombose aguda ou crônica do sistema porta. A prevalência da forma primária (não associada à PVT com cirrose ou tumor) está estimada entre 1 e 9/100 mil. As causas mais frequentes de PVT são cirrose avançada e tumores malignos em adultos. Na ausência de tumor ou cirrose avançada, PVT pode ser causada por inflamação intra-abdominal ou ser associada com um estado pré-trombótico generalizado causado por síndrome mieloproliferativa (25% dos casos), mutações no gene da protrombina (10% dos casos), síndrome antifosfolípide ou por deficiências de antitrombina, proteína C, proteína S ou fator V de Leiden. A mutação JAK2 (V617F) se apresenta na maioria dos casos de doenças mieloproliferativas crônicas, cerca de 90% dos casos de policitemia vera e 50% dos casos de trombocitemia essencial. A presença isolada do JAK-2 sem alteração laboratorial faz diagnóstico de doença mieloproliferativa não classificada. Na trombocitemia essencial, a maioria dos eventos trombóticos é a trombose venosa profunda e embolia pulmonar. A trombose de veia hepática ou porta ocorre particularmente em pacientes mais jovens. **Conclusão:** Este caso ressalta que

pacientes com trombose venosa abdominal idiopática, mesmo que o hemograma apresente-se normal, devem ser submetidos à pesquisa da mutação do JAK2, pois podem progredir para doença mieloproliferativa crônica. Entretanto, apenas a presença da mutação nesses casos não conclui como policitemia vera ou trombocitemia essencial, mas como doença mieloproliferativa não classificada.

628 TROMBOSE DA VEIA ESPLÊNICA APÓS USO DE IMPLANTE HORMONAL: RELATO DE CASO

Vicentim BS, Scharff IC, Mendes KBM, Silva CR, Scharff IC, Fernandes ES, Lenzi TRG, Oliveira AN

Hospital Regional de Cacoal, Cacoal, RO, Brasil

Introdução: O infarto esplênico ocorre quando há comprometimento do fluxo sanguíneo para o baço, levando à isquemia tecidual e eventual necrose. A apresentação mais típica é a presença de dor em quadrante superior esquerdo do abdome. O tratamento varia desde suporte clínico até esplenectomia, em casos graves. O uso das terapias hormonais em doses suprafisiológicas para fins estéticos em pacientes que não têm comprovada deficiência hormonal pode ocasionar diversos danos, incluindo estado de hipercoagulabilidade. **Objetivo:** Este relato objetiva descrever um caso de trombose da veia esplênica após o uso do implante hormonal (IH), conhecido popularmente pelo nome “Chip da Beleza”. **Relato:** Paciente do sexo masculino, 35 anos, procurou atendimento médico com o quadro de dor abdominal súbita em hipocôndrio esquerdo de forte intensidade. Previamente hígido, sem comorbidades ou uso de medicamentos, negava eventos trombóticos prévio ou histórico familiar positivo. Negou etilismo ou tabagismo. O mesmo relatou que há 2 meses havia inserido o IH para fins estéticos, que incluía anastrozol, gestrinona, testosterona e progesterona, além de metformina, nicotinamida-adenina-dinucleotídeo e tadalafila. Exame de imagem evidenciou áreas de infarto esplênico na porção inferolateral, relacionado a tromboses intraluminais, não evidenciados tromboses arteriais e ausência de esplenomegalia. Tentado terapia conservadora com sintomáticos, porém paciente evoluiu com piora da dor, sendo optado pela realização da anticoagulação com rivaroxabana por 3 meses. Após este período, houve negatificação de D-dímero e confirmação pelo médico assistente de que o IH já havia cessado a liberação hormonal, sendo possível a suspensão da anticoagulação e iniciada a investigação pra trombofilia. Realizado dosagem de proteína C, proteína S, antitrombina III, fator V de Leiden, gene mutante da protrombina, anticoagulante lúpico, beta 2 glicoproteína IgG e IgM, anticardiolipina IgG e IgM, marcadores autoimunes FAN e ANCA(p-ANCA e c-ANCA), sorologias para hepatites, HIV, perfil hepático, renal, tireoideano, eletroforese de hemoglobina e pesquisa de mieloproliferações e todos se apresentaram dentro da normalidade. Atualmente o paciente encontra-se assintomático e sem novos eventos trombóticos. **Discussão:** O infarto esplênico tem múltiplas etiologias, como distúrbios hematológicos e pancreáticos, malignidade, trauma abdominal, estado de hipercoagulabilidade ou doença tromboembólica. No presente relato, foram descartadas causas secundárias para trombose esplênica. Entre as causas de hipercoagulabilidade podemos citar uso exógeno de hormônios sexuais masculinos e femininos. A testosterona é um hormônio masculino, aprovada apenas para uso em homens que apresentam deficiência deste hormônio. O uso em doses suprafisiológicas em pacientes não patológicos aumenta o risco de tromboembolismo venoso. Associado a isso, sabe-se que progestágenos desencadeiam alterações significativas no sistema hemostático por sua ação androgênica, podendo levar a eventos tromboembólicos. **Conclusão:** A prática do IH está cada vez mais comum, trazendo consigo os graves efeitos colaterais de seu uso. Sabe-se que, ao iniciar o tratamento com hormônios, tem-se associado um aumento de risco tromboembólico. Através deste relato, notou-se um risco possível de tromboses pelo uso do IH, sendo necessários estudos em curto e longo prazo para definir a segurança de seu uso.

629 TROMBOSE VENOSA CEREBRAL (TVC) – RELATO DE CASO

Teles WS, Santos RDL, Jesus JGR, Pádua PD, Araujo ECP, Santos DL, Silva APBP, Santana JVF

Centro de Hemoterapia de Sergipe (HEMOSE), Aracaju, SE, Brasil

Introdução: A trombose venosa cerebral (TVC) é uma enfermidade cerebrovascular rara e possivelmente letal, acometendo cerca de 0,5%

dos eventos registrados de acidente vascular cerebral (AVC). Pesquisas relatam que o principal local de acometimento da TVC se dá no seio sagital superior com cerca de 72% – 92%. **Objetivo:** Apresentar um caso de TVC salientando os aspectos siopatológicos, clínicos, diagnósticos e tratamento. **Materiais e métodos:** O presente estudo foi realizado através da análise do prontuário de uma paciente assistida pelo ambulatório de um banco de sangue no estado de Sergipe, no período de 28/10/2017 a 08/12/2017. **Resultados:** Paciente do sexo feminino, 35 anos, cor parda, deu entrada em Unidade de Pronto Atendimento (UPA) apresentando rebaixamento do nível de consciência, sendo entubada e encaminhada para o Hospital de Urgência de Sergipe (HUSE). Paciente relata histórico de cefaleia frontocipital pulsátil progredindo gradualmente durante 15 dias com exacerbação durante período matinal, náuseas, fotofobia, síncope, fraqueza e parestesias em hemi-corporo direito, além de três episódios epiléticos. Dando entrada no HUSE, foi solicitada tomografia computadorizada (TC) com contraste e exames laboratoriais. O hemograma realizado constatou-se hemoglobina (Hb) de 10,5 g/dL, hematócrito (Ht) de 31,8%, leucócitos de $9100 \times 10^3/\mu\text{L}$, segmentados 66,3%, linfócitos de 24,3%, plaquetas de $201 \times 10^3/\mu\text{L}$. No coagulograma o tempo de protrombina (TP) 16,8 “com razão normalizada internacional (INR) de 1,37, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) de 40,5”. Os outros exames indicaram creatinina (Cr) 0,57 mg/dL, potássio (K) 3,2 mmol/L, lactato 18,2 mg/dL, ureia (Ur) 17 mg/dL. A TC com contraste revelou a falha de enchimento do seio sagital superior e transverso direito, sugerindo TVC e iniciando a administração de anticoagulante Clexane® 60 mg subcutâneo duas vezes ao dia e Hidantal® para a prevenção de crises convulsivas, episódios febris associados a calafrios, náuseas e vômitos, sendo identificado presença de *Acinetobacter baumannii*. Foi iniciado a antibioticoterapia, mas a paciente manteve o quadro séptico e episódios febris elevados. Diante disso, optou-se também por postergar a introdução do anticoagulante oral (Xarelto®). Ao executar novos exames laboratoriais, a paciente apresentou no hemograma a Hb de 9,4 g/dL, Ht de 31,7%, leucócitos de $3.260 \times 10^3/\mu\text{L}$, segmentados 62,7%, linfócitos 18,4%, eosinófilos 13,3%, plaquetas $232 \times 10^3/\mu\text{L}$. No coagulograma o TP de 15,1, “INR 1,20, TTPa 51,5”. Os outros exames indicaram Cr de 0,91 mg/dL, sódio 137 mmol/L, K 3,1 mmol/L, dosagem de proteína C reativa (PCR) 69,32 mg/L, Ur 32 mg/dL. **Discussão:** A paciente teve melhora do quadro febril, mas apresenta mucosite, descamação, eosinofilia e reinício progressivo do quadro febril. Diagnosticada com síndrome de hipersensibilidade (DRESS), foi efetuada a suspensão imediatamente da utilização do Hidantal® juntamente com antibioticoterapia (amicacina e polimixina B), substituindo por corticoterapia e anti-histamínicos. Paciente evoluiu com melhora progressiva do quadro de exantema, descamação e mucosite, sem evidências de foco infeccioso, recebendo alta. **Conclusão:** O presente trabalho foi de importância fundamental para o conhecimento necessário acerca dos sinais e sintomas do (TVC) para podermos prestar uma assistência melhor com qualidade e segurança e obtermos maior interação profissional-paciente.

630 TROMBOSE VENOSA CEREBRAL EM HOMEM JOVEM: RELATO DE CASO

Abrantes MBSO^a, Botelho LFB^a, Silva AHC^a, Gomes BN^a, Filho SLAL^a, Maia KF^a, Fernandes AAS^a, Figueiredo SDFA^a, Alves VA^b, Nunes DMA^c

^a Universidade Federal da Paraíba (UFPb), João Pessoa, PB, Brasil

^b Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ), João Pessoa, PB, Brasil

^c Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

Objetivos: O presente estudo visa relatar o caso clínico de um paciente jovem do sexo masculino acometido com trombose venosa cerebral na ausência de fatores de risco identificáveis. **Material e métodos:** Estudo de caso do tipo observacional descritivo realizado a partir da análise de dados retrospectivos obtidos do prontuário médico do paciente e em concordância com termo de consentimento assinado pelo mesmo. **Resultados:** Paciente, sexo masculino, 42 anos, com paresia em membro superior direito em março de 2013. Internado por 20 dias em tratamento de suporte, recebendo alta hospitalar com diagnóstico de trombose venosa cerebral (TVC) e anticoagulação oral e encaminhado ao hematologista para investigação de trombofilias. Na consulta, negava cefaleia, episódios de convulsão e outras queixas. Antecedentes pessoais de hipertensão arterial e etilismo social, com história negativa de diabetes, IAM, trombose venosa

profunda, tabagismo, tratamentos ou cirurgias prévias. História familiar negativa. Ao exame físico, apresentava bom estado geral, lúcido e orientado em tempo e espaço, eupneico, normocorado e normoidratado. Exames cardiovascular, respiratório e abdominal sem alterações e ausência de déficits neurológicos. Foi mantida anticoagulação oral e solicitada tomografia computadorizada de crânio que evidenciou trombose de seio dural e veias corticais. A pesquisa de trombofilias se mostrou negativa – fator VIII: 78%; fator V: 91%; atividade de protrombina: 112%; protrombina mutante: negativo; homocisteína: 10 micromol/L; INR: 2,04; D-dímero: 410,39 ng/mL; anticardiolipina IgM e IgG negativos; anticoagulante lúpico negativo; anti-beta-2-glicoproteína I negativo; pesquisa de clone para hemoglobinúria paroxística noturna negativa; proteína C e S normais. Após 6 meses, evidenciou-se provável recanalização completa do seio sagital superior em ressonância magnética. Após 1 ano de seguimento, foi suspensa a anticoagulação oral. **Discussão:** A TVC representa 0,5 a 3% de todos os tipos de acidente vascular encefálico, acometendo principalmente mulheres jovens. É uma condição multifatorial, cujos fatores de risco incluem principalmente o uso de anticoncepcionais hormonais orais e a trombofilia hereditária ou adquirida. A apresentação clínica é variável – sendo, em 90% dos casos, a cefaleia o sintoma presente – e depende de vários fatores, como o local e extensão da trombose, a taxa de propagação da oclusão, a idade e a patologia de base do paciente. Neste caso, a apresentação clínica foi atípica, com relato de paresia em membro superior direito, e foi revelado acometimento dos seios durais e veias corticais. Devido à variabilidade e inespecificidade clínica da TVC, o diagnóstico padrão ouro se dá com ressonância magnética contrastada combinada com angiorressonância. O tratamento da TVC se baseia em recanalizar o seio ou a veia ocluída, prevenir a propagação do trombo, tratar o estado protrombótico de base. **Conclusão:** A clínica inespecífica e o modo de instalação variável tornam a TVC um desafio diagnóstico para o qual é necessário um alto grau de suspeição por parte do médico, devendo ser considerada no diagnóstico diferencial de síndromes cerebrais. Por apresentar uma baixa incidência, principalmente nos homens jovens, e por haver poucos relatos na literatura, demonstra-se a importância deste trabalho, alertando a comunidade médica quanto à possibilidade de tal acometimento.

631 TROMBOSE VENOSA PROFUNDA DOS MEMBROS SUPERIORES: RELATO DE CASO

Filho SLAL^a, Botelho LFB^a, Teixeira BFP^a, Gomes BN^a, Abrantes MBSO^a, Silva AHC^a, Quirino MIM^b, Teixeira MMP^a, Araújo MGMC^a, Araújo MGMC^a, Fernandes AS^a

^a Universidade Federal da Paraíba (UFPb), João Pessoa, PB, Brasil

^b Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

Introdução e objetivo: O objetivo deste trabalho é trazer à lume uma discussão sobre os fatores desencadeantes de uma manifestação rara da trombose venosa profunda (TVP), uma condição multifatorial que ocorre com a formação de trombos oclusivos em vasos venosos, sobretudo em membros inferiores. Propõe-se estimular a prevenção de acometimentos semelhantes em pacientes jovens e sem fatores de risco para trombose primária ou secundária (idade avançada, procedimentos cirúrgicos, imobilização, uso de estrogênio, gravidez, câncer e distúrbios de hipercoagulabilidade), trazendo à tona um relato de TVP raro, que acomete vasos dos membros superiores. Esta manifestação ocorre em até 4% dos casos apenas, sendo evidenciada clinicamente por edema do membro (precedido ou não de dor súbita na face interna do braço ou axila), acompanhado de vasodilatação venosa que evidencia a vasocclusão. **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo cujos dados foram coletados do prontuário do paciente e complementados durante consulta médica na cidade de João Pessoa (PB), após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e a aprovação pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba (CCAEE: 96108618.5.0000.8069). **Resultados:** Paciente do sexo masculino, 20 anos, sem antecedentes pessoais ou familiares de TVP, evoluiu com trombose venosa profunda em veia subclávia esquerda, próximo à região clavicular, onde sofreu trauma que resultou em deformidade três anos antes, confirmado por Doppler venoso. Em investigação laboratorial: anticorpo anti-beta-2-glicoproteína I (IgM e IgG): negativo; resistência à proteína C ativada: negativo; mutação MTHFR: heterozí-

gose 1298C com C677T; C3: 140; antígeno lúpico: negativo; AT: 111% homocisteína: 13; anticorpo anticardiolipina IgG e IgG: negativos; fator antinuclear: não reagente; teste de Ham: negativo; fator V de Leiden: sem mutação. A angiotomografia de vasos torácicos revelou imagens sugestivas de estreitamento do espaço costoclavicular esquerdo, com compressão da veia subclávia esquerda, o que aponta para uma TVP por compressão crônica do sistema venoso torácico, associado a esforço. **Discussão:** A TVP, que ocorre de 80 a 95% em vasos dos membros superiores, apresenta entre os fatores de risco primários e secundários traumas, neoplasias ou doenças sistêmicas, além de idade avançada, procedimentos cirúrgicos, imobilização, uso de estrogênio, gravidez e distúrbios de hipercoagulabilidade, acessos venosos e doenças malignas (esses dois últimos mais relacionados à TVP de membros superiores). O caso em questão se mostra atípico, uma vez que doença se manifestou em vasos dos membros superiores e o paciente não apresentou causas de trombozes secundárias (epidemiologicamente mais frequentes). **Conclusão:** Em pacientes jovens com trombose venosa profunda de membros superiores sem sinais de causas secundárias, as causas primárias, como doenças malignas, hemofilias hereditárias ou adquiridas e até mesmo trombozes de esforço (uma condição rara), embora de menor prevalência, ganham importância. Nesse cenário, o médico responsável pelo cuidado de tais pacientes deve seguir com a investigação mesmo em situações menos frequentes, como nas TVPs originadas por compressão venosa na síndrome do desfiladeiro torácico, por exemplo.

blinatumomab. Na recidiva, encontrava-se com os testículos endurecidos e com maior volume. Após o 1º ciclo do blinatumomab, houve melhora importante da infiltração testicular, evoluindo, portanto, com remissão medular e testicular antes mesmo da radioterapia testicular. Realizou 2º TCTH com duplo cordão em 11/01/19, recebendo no condicionamento fludarabina, ciclofosfamida e TBI 1320cGy, a profilaxia da DECH foi com ciclosporina e micofenolato mofetil. Apresentou diversas complicações durante o 2º TCTH, evoluindo a óbito no D+56. Paciente não teve pega da medula, mas realizou exame para avaliação de quimerismo (VNTR) na medula óssea que evidenciou presença de 98% de células do 2º cordão. **Conclusão:** Este caso ilustra que o blinatumomab foi capaz de levar à remissão da doença testicular de uma recidiva pós-TMO de um paciente com LLA-B. Não há relatos na literatura da eficácia do blinatumomab na doença extramedular da leucemia linfóide aguda B.

633 CLASSICAL MONOCYTE DEFICIENCY CALCULATED BY THE MONO-INDEX CAN PREDICT MORTALITY IN ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION PATIENTS

Molla VC^{a,b}, Gonçalves MV^a, Kimura E^a, Colturato V^c, Ikoma MRV^c, Zecchin VG^d, Seber A^e, Hamerschlak N^f, Rocha V^{b,g,h}, Novis Y^b, Yamamoto M^a, Nucci Mⁱ, Arrais C^{a,b}

^a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil

^b Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brazil

^c Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brazil

^d Instituto de Oncologia Pediátrica, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil

^e Hospital Samaritano de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

^f Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP, Brazil

^g Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

^h Oxford University, Oxford, United Kingdom

ⁱ Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Background: Most studies on immune reconstitution after allogeneic hematologic stem cell transplantation (alloHSCT) focus on adaptive immunity, particularly lymphocyte recovery. Classical monocytes (cMo) are part of the innate immunity, playing an important role in the defense against fungal and bacterial infections. The innate and adaptive immunity are closely related, and non-classical monocytes (ncMo) participate in this connection, regulating T cell response. However, the role of these cells in the graft versus tumor effect and graft versus host disease (GVHD) is still unclear. **Objectives:** The aim of the study was to investigate cMo and ncMo reconstitution after alloHSCT and a possible impact of these cells subsets on acute and chronic GVHD, relapse, non-relapse related mortality (NRM) and overall survival (OS). **Patients and methods:** This is a retrospective analysis of 77 patients who underwent alloHSCT in 4 different transplant centers in Brazil. Peripheral blood samples were collected from patients at neutrophil engraftment (NE) and 3, 7, 14, 21, and 42 days after NE. In order to analyze the possible impact of duration and severity of monocytopenia after transplant, we calculated then the 'mono-index' and the 'ncMo-index', based on the area over the curve (AOC) of absolute cMo counts (AMC) and absolute ncMo counts, respectively, considering a horizontal line of AMC 0.5 x 10e9/L as cut-off value for both subpopulations. **Results:** The medium follow-up was 82 months. Out of 77 patients, 46 (60%) were male, and the median age was 17 years (range: 1-74). The stem cell source was bone marrow in 36 (47%), cord blood in 23 (30%), and peripheral blood in 18 (23%); donors were matched unrelated in 61 (79%), and matched related in 16 (21%) cases. Most patients received myeloablative conditioning (n = 47, 61%), and acute leukemia was the most common diagnosis (72%). We calculated the possible impact of cMo at all timepoints and found no differences in the main outcomes between patients with lower or higher counts. We then analyzed the AOC of all cMo counts (the mono-index). A higher index represents a more severe deficiency of cMo. We then used the receiver operating characteristic (ROC) curve to define the cut-off value of 14234.4 cells/days x mm³ to discriminate patients as cMo-deficient (n = 31, 40%) or non-deficient (n = 46, 60%). Non-relapse mortality (NRM) at 6 years

TRANSPLANTES

TRANSPLANTES: BIOLOGIA E IMUNOLOGIA

632 BLINATUMOMAB INDUZINDO REMISSÃO DE RECIDIVA TESTICULAR EM PACIENTE COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA-B PÓS-TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH)

Gouveia RV, Ginani VC, Zamperlini G, Souto EJCF, Lutti D, Oliveira CMGZ, Domingues LDS, Breviglieri CNM, Barretos NAP, Seber A

Hospital São Camilo Pompeia, São Paulo, SP, Brasil

A leucemia linfóide aguda B (LLA-B) é responsável por 80-85% das leucemias linfóides em crianças. A recidiva precoce da leucemia linfóide aguda B pós-TCTH alogênico tem um prognóstico muito ruim, com sobrevida variando entre 20-40% mesmo com e um 2º TCTH. Uma grande dificuldade nestes pacientes é conseguir alcançar a remissão para a realização do segundo transplante. Já está bem estabelecido o papel do blinatumomab para induzir a remissão em pacientes recidivados com LLA CD19+, contudo, não há experiência na literatura quanto à resposta do blinatumomab para doença extramedular. **Material e métodos:** O tratamento proposto para a recidiva da LLA de linhagem B pós-TCTH alogênico foi blinatumomab na dose de 5 mcg/m²/dia do D1 ao D7 e 15 mcg/m²/dia do D8 ao D28 + DLI (infusão de linfócitos do doador). Foram realizados, no total, 7 ciclos de blinatumomab e 3 infusões de linfócitos do doador e, em seguida, o paciente foi submetido a um 2º TCTH alogênico. **Resultados:** BBGO, 2 anos e 9 meses, masculino, LLA pró-B MLL+, cariótipo hipodiploide, SNC 3, diagnóstico junho/17. Recebeu tratamento de acordo com o protocolo BFM 2002. 1º TMO em 30/01/18, com doador não aparentado HLA 9 x 10 (mismatch A), condicionamento realizado com bussulfano, fludarabina, ATG de coelho e profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro com ciclosporina e metotrexato. Apresentou, em maio/18, recidiva combinada precoce em testículo e medula óssea (DRM com 3,5% de blastos na medula óssea, pela citometria de fluxo e MLL+ no FISH). Iniciou blinatumomab em 23/5/18 (blastos CD19+), na dose de 5 mcg/m²/dia do D1 ao D7 e em seguida 15 mcg/m²/dia do D8 ao D28. Também foram realizadas infusões de linfócitos do doador após os 2º, 3º e 4º ciclos de