

melhor estratificação do prognóstico de LA, e visando um melhor acompanhamento dos afetados, os exames de biologia molecular e citogenética se mostram essenciais.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.584>

ANÁLISE DO TEMPO ENTRE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO PACIENTE COM LEUCEMIA AGUDA E SEU IMPACTO NO PROGNÓSTICO

MEM Moreira^a, GM Queiroz^a, LMSD Santos^a, MFLD Santos^b, MCFD Santos^b, RDA Soares^a

^a Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

^b Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

Objetivo: Este estudo teve como objetivo analisar a relação entre o intervalo de tempo de início dos sintomas, diagnóstico e início de tratamento dos pacientes com leucemia aguda (LA) e a repercussão nos desfechos clínicos. **Metodologia:** Foram analisados os dados de 62 pacientes, de todas as faixas etárias, diagnosticados com leucemias agudas em instituições públicas e privadas no estado do Rio Grande do Norte, entre outubro de 2020 e julho de 2023. Os dados foram extraídos do banco de dados do projeto de pesquisa intitulado “Análise clínica-epidemiológica dos portadores de doenças hematológicas”. A amostragem foi estratificada de acordo com o tempo compreendido entre o diagnóstico e início de tratamento, da seguinte forma: até 10 dias para início de tratamento; entre 11 e 30 dias; a partir de 31 dias. Já para análise da mortalidade, foram analisados pacientes que com diagnóstico há pelo menos 6 meses, totalizando uma amostra de 56 pacientes. Para esses casos, as informações de intervalo de tempo entre os marcos de diagnóstico e tratamento foram relacionadas com o desfecho clínico. **Resultados:** Foi observado que a média geral de tempo em que os pacientes aguardaram desde a apresentação dos sintomas até o início do tratamento foi de 28,5 dias, sendo o tempo mínimo de 0 dias e o tempo máximo de 370 dias. Já o tempo entre o diagnóstico e tratamento nessa mesma amostra demonstrou que 69,4% aguardaram até 10 dias para início do tratamento, enquanto 16,1% aguardaram entre 11 a 30 dias e 14,5% acima de 31 dias. Dentre os pacientes que aguardam até 10 dias para início do tratamento, a mortalidade foi de 41,9%. Nos que aguardaram de 11 a 30 dias foi de 50% e nos acima de 31 dias, 66,7%. **Discussão:** A LA é uma doença com alta taxa de mortalidade e incidência nas diversas faixas etárias, sendo o 10º tipo de neoplasia mais comum, excluindo os tumores de pele não melanoma. A suspeita clínica desta patologia pode, por vezes, ser ignorada, devido a sintomatologia inespecífica em muitos casos e a falta de acesso a exames importantes para a confirmação da leucemia. Os dados analisados nesse estudo demonstraram que os pacientes aguardam em média quase 1 mês para confirmação diagnóstica. Além disso, foi percebido um aumento na mortalidade em 8,1% nos pacientes com tempo de espera para o tratamento entre 11 e 30 dias e de 16,7% nos que esperaram mais de 30 dias para o início do

tratamento, após, ao menos, seis meses de diagnóstico. Diversos fatores contribuem para que esse tempo se alargue, como a demora para conseguir consultas com especialistas, dificuldade de acesso a exames diagnósticos, demora na liberação da quimioterapia, e dificuldade de deslocamento para pacientes advindos do interior, devido a dependência de transportes cedidos pelo município. **Conclusão:** Dessa maneira, este estudo possibilitou evidenciar que o diagnóstico tardio indica pior desfecho clínico do paciente, em sua maioria levando ao óbito precoce.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.585>

ASSINATURA MOLECULAR INFLAMATÓRIA ESTÁ ASSOCIADA A MÁ RESPOSTA A INIBIDORES DE FLT3 EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA FLT3-ITD

BGS Macedo^a, MA Melo^a, DA Pereira-Martins^b, JA Machad-Neto^c, F Traina^a

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

^b University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Holanda

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

A European LeukemiaNet (ELN), em 2022, classificou a leucemia mieloide aguda (LMA) FLT3-ITD como risco intermediário independente da razão alélica ou presença concomitante de outras variantes. Os inibidores de FLT3 representam um avanço terapêutico guiado pela caracterização molecular da LMA, no entanto a aquisição de resistência terapêutica é um problema crescente a ser avaliado. Dito isto, objetivamos detectar processos biológicos relacionados à resposta diferencial aos inibidores FLT3. Para tal, 107 pacientes adultos de LMA FLT3-ITD com dados de RNAseq e os dados de resposta para tratamento *ex vivo* com quizartinib (n = 59), midostaurin (n = 64), sorafenib (n = 68), gilteritinib (n = 29) e crenolanib (n = 59) foram obtidos da coorte pública BeatAML 1.0. Os pacientes foram divididos, de acordo com a mediana de resposta *ex vivo*, em bons e maus respondedores. A análise de enriquecimento de conjuntos gênicos (GSEA) foi realizada comparando os grupos de resposta sobre conjuntos gênicos dispostos do banco de dados de assinaturas moleculares do BROAD Institute. Todas as análises foram realizadas utilizando R 4.3.1 e o RStudio. GSEA foi realizado utilizando o pacote *fgsea*, o teste exato de Fisher e o GSEA para amostra única (ssGSEA), foram realizados utilizando funções nativas, e, para representação gráfica, o pacote *ggplot2* foi empregado. Os pacientes foram classificados como alta e baixa assinatura molecular de acordo com o escore de enriquecimento ssGSEA. A GSEA demonstrou que os pacientes LMA FLT3-ITD maus respondedores enriquecem assinaturas moleculares compatíveis com inflamação para todos os inibidores testados. A análise de associação envolvendo ssGSEA e resposta *ex vivo* indicou que os pacientes com altos escores ssGSEA relacionadas a respostas inflamatória e imune eram 89% menos

prováveis a ocuparem o grupo de bons respondedores a quizartinib quando comparados aos pacientes com menores escores. O comportamento também foi observado para os programas moleculares de produção de citocinas inflamatórias e resposta imune inata, nos quais os pacientes eram, respectivamente, 93% e 84% menos prováveis em ocuparem o grupo dos bons respondedores. Isto também foi verdade para a resposta *ex vivo* a sorafenib, cujos pacientes portadores de altos escores associados aos mesmos programas moleculares inflamatórios foram 9 a 12 vezes mais prováveis de ocorrerem no grupo de má resposta. Midostaurin, crenolanib e gilteritinib não apresentaram associação significativa entre seus escores de ssGSEA e seus graus de resposta *ex vivo*. Embora, neste caso, todos os maus respondedores para inibidores de FLT3 enriqueçam programas moleculares relacionados à inflamação, apenas sorafenib e quizartinib exibiram associações do ponto de vista de amostra única. Isto pode ser explicado pela natureza das drogas, visto que ambos sorafenib e quizartinib são inibidores de FLT3 tipo II, logo apresentaram particular afinidade a FLT3-ITD e efeitos biológicos potencialmente mais pronunciados, alternativamente à inespecificidade relativa encontrada nos inibidores de FLT3 tipo I como midostaurin, gilteritinib e crenolanib. As assinaturas moleculares inflamatórias estão associadas à resistência a inibidores de FLT3 nos pacientes FLT3-ITD mutados, sugerindo a inflamação como um mecanismo relevante de refratariedade. A inflamação, portanto, é um alvo digno de investigação como uma potencial maneira de remanejar as estratégias terapêuticas envolvendo inibidores específicos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.586>

REMISSÃO DE SARCOMA MIELOIDE COM TRATAMENTO ISOLADO COM TALIDOMIDA

GM Fernandes^a, RDA Soares^a, IS Medeiros^a, MCFD Santos^b, TMM Oliveira^b, MFLD Santos^b

^a Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

^b Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

Objetivos: A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) decorre do acúmulo de blastos na medula óssea, sangue periférico e, ocasionalmente, em outros tecidos. O objetivo do trabalho é descrever um caso de LMA diagnosticado pela presença de sarcoma mieloide (SM), com contagem de blastos na medula inferior a 20%, o qual entrou em remissão com Talidomida. **Material e métodos:** Trata-se de estudo observacional descritivo, na modalidade de relato de caso, utilizando-se revisão do prontuário médico hospitalar. **Resultados:** Paciente feminino, 67 anos, portadora de mielofibrose crônica idiopática com mutação JAK-2 e esplenomegalia há 2 anos. Durante seguimento, apresentou lesão de maxila e mandíbula direitas, com biópsia e estudo imuno-histoquímico concluindo por infiltração neoplásica de mucosa por blastos mieloides, com expressão de mieloperoxidase (MPO) e de ki-67 80%, sendo diagnosticada com SM. No mesmo período, a paciente apresentava piora dos

sintomas constitucionais, sendo prescrito talidomida na dose de 100 mg/dia. Devido ao SM, foi solicitado medicamento judicializado. Após 3 meses, antes do início do tratamento antineoplásico, o mielograma evidenciava 6,5% de blastos, mas houve remissão completa da lesão oral. Ao exame laboratorial: hemoglobina 6,1 g/dL; neutrófilos 8300/mm³; blastos 0%; plaquetas 171.000. Oito meses após diagnóstico do SM, foi iniciado protocolo de indução com azacitidina 75 mg/m² por via subcutânea (SC), associada a venetoclax 400 mg ao dia. No D4 da indução: hemoglobina 6,0 g/dL; leucócitos 7.500/mm³; neutrófilos 2.200/mm³; plaquetas 68.000. Ao final do protocolo de indução: Hemoglobina 4,7 g/dL; VCM 86; neutrófilos 900/mm³; blastos 0%; plaquetas 59.000. Após 01 mês do final da indução, paciente apresentou quadro de neutropenia febril (neutrófilos 420/mm³) e fez uso de granulokine. Passados 28 dias, iniciou novo ciclo de azacitidina, ainda em uso de venetoclax, mas foi interrompido no D2 em razão de neutropenia febril. Manteve uso irregular da medicação devido à baixa tolerância. Citometria de fluxo após o final do 2º ciclo de Venetoclax e azacitidina, evidenciou presença de 2,2% de blastos mieloides com fenótipo anômalo, compatível com doença residual positiva. Paciente seguiu internada por quadro de neutropenia febril, em uso de antibiótico, tendo evoluído com choque séptico refratário no 18º DIH e óbito no 19º DIH por disfunção múltipla de órgãos e parada cardiorrespiratória. **Discussão:** O SM trata-se de uma massa tumoral extramedular com presença de blastos mieloides, que pode, ocasionalmente, ser a primeira manifestação da LMA, independente da contagem de blastos. O caso em questão é peculiar devido à remissão da lesão após início do tratamento com Talidomida. O único artigo indexado disponível utilizando talidomida como parte do esquema terapêutico para LMA demonstrou aumento da taxa de remissão completa, com aumento significativo no efeito curativo em comparação ao grupo controle (p=0,046). A talidomida inibe a angiogênese – um dos mecanismos fisiopatológicos da LMA – ao inibir fator de crescimento vascular (VEGF) e fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), os quais podem ser expressos pelas células leucêmicas. Também é capaz de regular da secreção de citocinas e estimular células T CD8+, além de alterar o microambiente do tumor. **Conclusão:** Os fatores que influenciam na resposta ao tratamento na leucemia aguda são complexos. A talidomida, habitualmente fora do arsenal terapêutico nesses casos, merece mais estudos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.587>

ABORDAGEM ANTIBACTERIANA EMPÍRICA DO PRIMEIRO EPISÓDIO DE NEUTROPENIA FEBRIL E PERFIL MICROBIOLÓGICO DAS INFECÇÕES DE CORRENTE SANGÜÍNEA EM PACIENTES TRATANDO LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG

WSV Júnior, ABF Glória, FBC Coutinho, SEBJ Neves, LMB Batista, NM Bernardes, SS Custodio, TV Lourenço, RG Silva, DD Ribeiro

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM), Belo Horizonte, MG, Brasil