

Introdução: As infecções estão entre as principais complicações em pacientes onco-hematológicos. A monitorização da epidemiologia local, dos esquemas antibacterianos utilizados e dos desfechos são indispensáveis para guiar as condutas de tratamento. **Objetivos:** Avaliar a terapia antibacteriana empírica utilizada na abordagem do primeiro episódio de neutropenia febril e seus desfechos clínicos, assim como o perfil microbiológico das infecções de corrente sanguínea durante as neutropenias febris. **MÉTODOS:** Estudo observacional, unicêntrico, conduzido no HC UFMG, entre março de 2018 a agosto de 2022. Incluídos pacientes de 18 a 65 anos com diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) com intenção de tratamento curativo. **Resultados e discussão:** Foram incluídos 49 pacientes no estudo, sendo a mediana de idade de 52 anos. Foram observados 142 períodos de neutropenia, sendo 137 episódios de neutropenia febril. Dentre as infecções de corrente sanguínea (ICS) durante os períodos de neutropenia, 69,1% eram bactérias gram-negativas (GN), 22,7% bactérias gram-positivas (GP) e 8,2% fungos. Dentre os GN isolados, os patógenos mais comuns foram *Klebsiella* sp (42,1%), *Escherichia coli* (18,4%) e *Pseudomonas* sp (18,4%). O tempo médio geral para positividade de hemoculturas para GN e GP foi em média 12 horas e 9 minutos e 16 horas e 42 minutos, respectivamente. Os esquemas antibacterianos empíricos iniciais foram guiados conforme o ECIL 2011. 66,4 % dos pacientes foram abordados com terapia de escalonamento: cefepime ou piperacilina tazobactam. 33,5 % dos pacientes receberam terapia de descalonamento dos quais 17,5 % com uso de carbapenêmicos e 16% com esquemas para germes multidroga resistentes. 22,6 % receberam vancomicina empírica no primeiro episódio. Os principais motivos para uso de glicopeptídeo foram infecção cutânea (45%) e choque (35%). Foram registrados 18 casos de choque precoce após o início da febre, dos quais 15 com confirmação de ICS. Dentre os isolamentos microbiológicos 14 correspondiam a GN e 01 GP. Quatro pacientes receberam esquema antimicrobiano com cobertura inadequada ao isolamento microbiológico. Dentre tais pacientes 03 apresentavam ICS por GN e evoluíram para choque precoce. Um paciente possuía ICS por GP e não apresentou intercorrências. Uma morte precoce foi registrada em paciente com ICS por GN. Dos 20 pacientes que faleceram ao longo do período do estudo, 45,0% e 60,0% apresentaram crescimento de GN em pelo menos uma hemocultura nos 7 e 30 dias anteriores ao óbito, respectivamente. Percentual menor quando avaliado o crescimento de GP, presentes em apenas 5,0% e 15,0%, respectivamente. Apesar das limitações do presente estudo, os dados encontrados vão de encontro aos vigentes na literatura sugerindo associação entre ICS por GN com choque precoce e mortalidade. As bactérias GN predominam no nosso serviço, representando 69,1% dos patógenos. A cobertura antibacteriana empírica para GP apesar de encontrada em algumas recomendações vêm sendo desencorajada ao longo dos últimos anos. O atraso inicial da cobertura antibacteriana para GP parece não se relacionar com os piores desfechos precoces. **Conclusão:** O uso racional da antibioticoterapia empírica e o melhor entendimento do perfil microbiológico das ICS são fundamentais para o melhor manejo dos pacientes onco-hematológicos. A abordagem antibacteriana inadequada das ICS por GN se relacionam a piores desfechos clínicos precoces e tardios.

MACHINE LEARNING PARA PREDIÇÃO DE ÓBITO EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA

MCN Dias ^{a,b}, MCFD Santos ^c,
CFD Nascimento ^d, TA Oliveira ^e, MFLD Santos ^c,
RDA Soares ^c, JKFS Braz ^{a,b}

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

^b Escola Multicampi de Ciências Médicas do Rio Grande do Norte (EMCM), Caicó, RN, Brasil

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

^d Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMS), Salvador, BA, Brasil

^e Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), João Pessoa, PB, Brasil

Introdução/Objetivos: Trata-se por leucemia aguda um grupo de neoplasias que acometem as células imaturas de pelo menos uma das linhagens hematopoéticas da medula óssea, as quais apresentam comportamento agressivo e com alta taxa de mortalidade no Brasil. São doenças extremamente graves de rápida progressão em que o diagnóstico precoce e o tratamento imediato possuem forte influência sobre o caráter de desfecho do paciente. O presente trabalho tem como objetivo testar o desempenho de algoritmos de machine learning na predição de óbito em pacientes com diagnóstico de leucemia. **Material e métodos:** A amostra composta de 98 pacientes diagnosticados com leucemia aguda foi obtida através de um coorte prospectivo realizado no estado do Rio Grande do Norte em instituições de saúde público e privado, no período entre setembro de 2020 a março de 2023. O desfecho de interesse foi a ocorrência de óbito em 1 mês após o diagnóstico de leucemia. Como preditores, foram incluídos dados demográficos, resultados de exames laboratoriais, exposição a fatores de risco, o tipo de leucemia aguda, além do desempenho físico funcional. Os preditores numéricos foram padronizados em termos de escore Z e os categóricos convertidos por meio de one-hot encoding. Foi utilizada validação cruzada com rebalanceamento e otimização por grid search, sendo obtidas as métricas de melhor desempenho e a média das rodadas. Para avaliar a contribuição dos preditores na predição foram analisados os valores de Shapley. **Resultados:** O modelo com melhor desempenho foi o Random Forest, que apresentou área abaixo da curva (AUCROC) de 0,78, acurácia de 0,71, precisão média de 0,14 e recall de 0,17. Nesse algoritmo as variáveis preditoras que mais contribuíram para a predição de óbito foram a realização de quimioterapia ou radioterapia, o tipo de leucemia aguda e os valores das enzimas hepáticas TGO e TGP. **Discussão:** A análise de predição de pacientes com leucemia aguda envolve diversas variáveis clínicas, laboratoriais e moleculares, contudo algumas podem apresentar alta correlação de óbitos dos pacientes. Com algoritmo Random Forest as variáveis laboratoriais de TGO e TGP foram relacionados com uma tendência de óbitos, pois são marcadores inespecíficos de lesões teciduais que podem indicar um comprometimento da performance do paciente. Além disso, pela análise foi detectado que a quimioterapia e

radioterapia estão entre as principais variáveis, já que esses procedimentos estão intrinsecamente ligados a um quadro de imunossupressão, aumentando a vulnerabilidade do indivíduo. Outro fator que tem altamente relacionado ao aumento de óbitos é o tipo de leucemia que o paciente foi diagnosticado. Sabe-se que a leucemia mieloide aguda subtipo M3 ou promielocítica aguda é a que apresenta maior agressividade ao diagnóstico. **Conclusão:** Com isso, temos que o algoritmo Random Forest pode ser um modelo eficaz a ser utilizado para analisar dados laboratoriais e clínicos para ser utilizados como ferramenta de rastreamento de indivíduos com maior risco de óbito, e auxiliando a equipe na implementação de estratégias que otimizem o tratamento do paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.589>

POLARIZAÇÃO DE MACRÓFAGOS PARA O FENÓTIPO M1 UTILIZANDO PLINABULINA E SELUMETINIBE

LHS Pinheiro^{a,b,c}, LAA Simões^{a,b,c},
I Weinhuser^{d,e}, DAP Martins^{d,e}, EM Rego^{a,b,c,d}

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

^b Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

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

^d Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

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

O nicho da medula óssea é o responsável por desempenhar funções cruciais para o funcionamento e regulação da hematopoiese normal. Contudo, doenças como a leucemia mieloide aguda (LMA) remodelam o microambiente medular, induzindo-o a produzir estímulos que contribuem para sua evolução e manutenção. Dentre as células afetadas por essa remodelação, encontram-se os macrófagos, que compõem o nicho da medula óssea e secretam diversas citocinas mediante estímulos do microambiente, podendo ser classificados como macrófagos M1 e macrófagos M2. Resultados anteriores do nosso grupo mostraram que macrófagos M2 estão associados ao pior prognóstico na LMA e o fenótipo M1 pode inibir o efeito pró-leucêmico, representando uma potencial estratégia terapêutica para a LMA. Apesar dos grandes avanços na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da LMA, alguns subtipos de LMA não respondem bem a essas terapias, e isso pode estar relacionado à quimiorresistência conferida pelo microambiente tumoral. Neste contexto, a repolarização de macrófagos constitui uma das estratégias antitumorais mais avançadas por meio da reprogramação dos macrófagos M2 para o subtipo M1. Estudos anteriores mostraram que o tratamento dos

macrófagos com plinabulina, um inibidor seletivo da polimerização dos microtúbulos, induziu a polarização de macrófagos para o fenótipo M1. Além disso, o uso de selumetinibe, um inibidor da via da MEK/ERK, demonstrou efeitos semelhantes, sendo capaz de repolarizar macrófagos M2 para macrófagos M1. Assim, o objetivo deste trabalho foi investigar a capacidade da plinabulina e do selumetinibe na polarização dos macrófagos para o fenótipo M2, com a finalidade de repolarizar macrófagos com fenótipo M2 para o fenótipo M1 em paciente com LMA. Os macrófagos foram obtidos a partir da separação de células mononucleares de doadores saudáveis, as células obtidas foram tratadas com plinabulina e selumetinibe, e após 48 horas, as células foram avaliadas quanto à expressão dos marcadores imunofenotípicos por citometria de fluxo, avaliando a expressão dos marcadores CD80/CD86 para os macrófagos M1 e CD206/CD163 para os macrófagos M2. Foi realizado também ensaio de fagocitose utilizando células de LMA MV4-11 marcadas com CFSE e os macrófagos tratados com plinabulina e selumetinibe e marcados com CD11b. Por meio da marcação com DAPI, foi observado que o tratamento com ambas drogas não afetou a viabilidade dos macrófagos. O tratamento dos macrófagos com plinabulina nas concentrações de 125 nM, 250 nM e 500 nM aumentou a expressão de CD86, enquanto foi observado uma redução na expressão de CD163 e CD80. O tratamento com selumetinibe nas concentrações de 250 nM, 500 nM e 1 μ M aumentou na expressão de CD86 e CD80 e diminuiu a expressão de CD206. Quanto à fagocitose, foi observado que tanto a plinabulina como o selumetinibe apresentaram uma tendência ao aumento da fagocitose comparado com os controles. Frente aos resultados obtidos neste estudo, observamos que o tratamento de macrófagos com plinabulina e selumetinibe apresentaram resultados promissores no direcionamento de macrófagos para o fenótipo M1 por meio do aumento na expressão de marcadores imunofenotípicos para o subtipo M1 e redução da expressão de marcadores de macrófagos M2 demonstrando assim seu potencial como suporte terapêutico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.590>

A ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PROVENIENTES DE UM HOSPITAL PÚBLICO, NA CIDADE DE FORTALEZA, CEARÁ

RB Gadelha^a, BMD Nogueira^a, FMCP Pessoa^a,
AKC Machado^a, IV Barreto^a, RM Ribeiro^b,
GS Lopes^c, MEA Moraes^a, MOM Filho^a,
CA Moreir-Nunes^a

^a Laboratório de Farmacogenética, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

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

^c Departamento de Hematologia, Hospital Geral Dr. César Cals (HGCC), Fortaleza, CE, Brasil