

BMJ Best Practice

Síndrome mielodisplásica

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Nov 09, 2017

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	13
Critérios de diagnóstico	15
Tratamento	18
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	19
Opções de tratamento	21
Novidades	30
Acompanhamento	31
Recomendações	31
Complicações	31
Prognóstico	32
Diretrizes	34
Diretrizes de diagnóstico	34
Diretrizes de tratamento	34
Referências	36
Aviso legal	41

Resumo

- ◇ Grupo heterogêneo de distúrbios de células-tronco clonais caracterizados por hematopoiese ineficaz.
- ◇ Principalmente uma doença de idosos. Pode se manifestar com sintomas de anemia, leucopenia e trombocitopenia, mas geralmente é encontrada durante investigações laboratoriais de rotina em pacientes assintomáticos.
- ◇ Diagnosticada quando a medula óssea demonstra displasia significativa, anormalidade citogenética clonal, alterações quantitativas em pelo menos uma das linhagens celulares do sangue e blastos <20%.
- ◇ Frequentemente, o tratamento é baseado em medidas de suporte, incluindo transfusões de plaquetas e eritrócitos. Agentes quimioterápicos como azacitidina, lenalidomida e decitabina são usados para alguns pacientes. O transplante de células-tronco é a única terapia potencialmente curativa.
- ◇ Pode apresentar uma evolução prolongada com anemia e infecções neutropênicas ou pode progredir rapidamente para leucemia mielogênica aguda (LMA). No entanto, a maioria dos pacientes vem a óbito em decorrência de infecção quando se encontram no estágio de síndrome mielodisplásica (SMD) da doença.

Definição

A síndrome mielodisplásica (SMD) é um grupo de distúrbios de células-tronco clonais caracterizados por hematopoiese displásica e ineficaz que resulta em 1 ou mais citopenias e uma predileção variada para desenvolver leucemia mieloide aguda (LMA).[1] A SMD é diagnosticada quando a medula óssea demonstra displasia significativa, anormalidade citogenética clonal, alterações quantitativas em pelo menos uma das linhagens celulares do sangue e blastos <20%. Pacientes com blastos ≥20% são considerados portadores de LMA. A SMD pode surgir primariamente sem nenhum evento desencadeador ou pode estar relacionada a tratamento prévio com quimioterapia ou radiação.

Epidemiologia

A síndrome mielodisplásica (SMD) ocorre principalmente em idosos com idade mediana de 65 a 70 anos; no entanto, SMD secundária é observada em pessoas mais jovens.[2] [6] Há uma preponderância maior em homens que em mulheres. A incidência em idosos com mais de 70 anos é de 20 em 100,000.[2] A incidência entre todas as idades é estimada em 4 em 100,000.[7] Raramente, crianças são afetadas por essa doença.

A incidência global é semelhante em todo o mundo.[8] No entanto, na China e em outros países asiáticos a média de idade dos pacientes é bem menor, aproximadamente 49 anos de idade. Embora a razão exata para esta diferença de idade no diagnóstico não seja clara, a contaminação química e causas infecciosas em associação com diferenças étnicas podem ser responsáveis.[9]

Acredita-se que a incidência esteja aumentando, mas tem sido difícil obter dados precisos. Esse aumento pode se dever, em parte, ao aumento da incidência de SMD secundária decorrente de quimioterapia e radioterapia prévias que os pacientes receberam para tratar outras malignidades. No entanto, o número exato não está bem documentado.[2]

Etiologia

Anormalidades cromossômicas são encontradas em 40% a 70% dos pacientes que desenvolvem síndrome mielodisplásica (SMD), e elas podem ocorrer em até 90% dos pacientes com SMD secundária.[8] As anormalidades cromossômicas mais comuns são deleções dos cromossomos 5, 7, 11, 12, 13 e 20, sugerindo o envolvimento de genes supressores de tumor, localizados nesses cromossomos, no início dessa doença.

Aproximadamente 80% dos casos ocorrem como doença primária, mas a SMD pode se desenvolver de modo secundário à quimioterapia e radioterapia prévias.[10] O maior risco é decorrente do uso em longo prazo de agentes alquilantes de ácido desoxirribonucleico (DNA), como a clorambucila e a ciclofosfamida, mas a terapia prévia com outros agentes, como inibidores da topoisomerase, e o transplante prévio de células-tronco hematopoiéticas também aumentam o risco de desenvolver SMD.

Os fatores de risco ambiental podem incluir exposição a mutágenos como o tabaco e o benzeno.[2] Os fatores de risco congênitos incluem neutropenia congênita (síndrome de Shwachman-Diamond ou de Kostmann) e síndrome de Down (trisomia do cromossomo 21). As síndromes de deficiência de reparo do DNA, como anemia de Fanconi, ataxia telangiectasia, síndrome de Bloom, xeroderma pigmentoso, detoxificação de mutágeno (GSTq1-nulo), e história de anemia aplásica ou de hemoglobinúria paroxística noturna também estão associadas ao aumento do risco de SMD.

Fisiopatologia

Acredita-se que exposições ambientais, fatores hereditários e alterações e deleções de genes contribuam para o desenvolvimento de um clone de célula-tronco hematopoiética neoplásica multipotente. O clone da célula-tronco dá origem aos tipos celulares intermediários que são defeituosos e particularmente suscetíveis à apoptose, resultando em morte dentro da medula óssea antes de alcançarem a maturidade. Há um aumento da atividade de hematopoiese, com taxas de divisão celular substancialmente mais altas que o normal, mas com incapacidade de maturação destas células devido ao defeito inerente que foi introduzido pelo clone. A proliferação das células progenitoras e precursoras iniciais também é elevada e, como resultado, esses pacientes se apresentam com citopenias periféricas apesar de uma medula hiper celular.[8] Outra característica é a desregulação do sistema imunológico, mas não está claro se isso é uma causa ou um efeito da doença.

Classificação

The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[1]

O French-American-British Cooperative Group (FAB) classificou originalmente a síndrome mielodisplásica (SMD) em 5 tipos diferentes; porém, a Organização Mundial da Saúde revisou essa classificação e agora identifica 11 doenças distintas. A classificação revisada de 2016 da Organização Mundial da Saúde concentra-se principalmente no grau de displasia e nas porcentagens de blastos para classificar as diferentes formas de SMD.

SMD com displasia unilinhagem (SMD-DU) (anteriormente citopenia refratária com displasia unilinhagem):

- Linhagens displásicas: 1
- Número de citopenias: 1 ou 2
- Sideroblastos em anel: <15% (ou <5% se houver presença da mutação SF3B1)
- Blastos na medula óssea (MO): <5%; blastos no sangue periférico (SP): <1%; sem bastonetes de Auer
- Citogenética (análise de cariótipo): qualquer uma, a menos que atenda aos critérios para SMD com del(5q) isolado.

SMD com displasia multilinhagem (SMD-DM) (anteriormente citopenia refratária com displasia multilinear); 30% de todas as SMDs:

- Linhagens displásicas: 2 ou 3
- Número de citopenias: 1 a 3
- Sideroblastos em anel: <15% (ou <5% se houver presença da mutação SF3B1)
- Blastos na MO: <5%; blastos no SP: <1%; sem bastonetes de Auer
- Citogenética (análise de cariótipo): qualquer uma, a menos que atenda aos critérios para SMD com del(5q) isolado

SMD com sideroblastos em anel e displasia unilinhagem (SMD-SA-DU) (anteriormente anemia refratária com sideroblastos em anel):

- Linhagens displásicas: 1

- Número de citopenias: 1 ou 2
- Sideroblastos em anel: $\geq 15\%$ (ou $\geq 5\%$ se houver presença da mutação SF3B1)
- Blastos na MO: $< 5\%$; blastos no SP: $< 1\%$; sem bastonetes de Auer
- Citogenética (análise de cariótipo): qualquer uma, a menos que atenda aos critérios para SMD com del(5q) isolado.

SMD com sideroblastos em anel e displasia multilinhagem (SMD-SA-DM) (anteriormente anemia refratária com sideroblastos em anel):

- Linhagens displásicas: 2 ou 3
- Número de citopenias: 1 a 3
- Sideroblastos em anel: $\geq 15\%$ (ou $\geq 5\%$ se houver presença da mutação SF3B1)
- Blastos na MO: $< 5\%$; blastos no SP: $< 1\%$; sem bastonetes de Auer
- Citogenética (análise de cariótipo): qualquer uma, a menos que atenda aos critérios para SMD com del(5q) isolado.

SMD com del(5q) isolado; 5% de todas as SMDs:

- Linhagens displásicas: 1 a 3
- Número de citopenias: 1 ou 2
- Sideroblastos em anel: nenhum ou qualquer um
- Blastos na MO: $< 5\%$; blastos no SP: $< 1\%$; sem bastonetes de Auer
- Citogenética (análise de cariótipo): del(5q) isolado ou com 1 anormalidade adicional, exceto -7 ou del(7q).

SMD com excesso de blastos, tipo 1 (SMD-EB-1) (anteriormente anemia refratária com excesso de blastos, tipo 1); 40% de todas as SMDs:

- Linhagens displásicas: 0 a 3
- Número de citopenias: 1 a 3
- Sideroblastos em anel: nenhum ou qualquer um
- Blastos na MO: 5% a 9%, ou blastos no SP: 2% a 4%; sem bastonetes de Auer
- Citogenética (análise de cariótipo): qualquer um.

SMD com excesso de blastos, tipo 2 (SMD-EB-2) (anteriormente anemia refratária com excesso de blastos, tipo 2); 40% de todas as SMDs:

- Linhagens displásicas: 0 a 3
- Número de citopenias: 1 a 3
- Sideroblastos em anel: nenhum ou qualquer um
- Blastos na MO: 10% a 19%, ou blastos no SP: 5% a 19%; sem bastonetes de Auer
- Citogenética (análise de cariótipo): qualquer um.

SMD inclassificável (SMD-U) com 1% de blastos no sangue:

- Linhagens displásicas: 1 a 3
- Número de citopenias: 1 a 3
- Sideroblastos em anel: nenhum ou qualquer um
- Blastos na MO: $< 5\%$; blastos no SP: 1% (deve ser encontrado em ≥ 2 de ocasiões diferentes); sem bastonetes de Auer
- Citogenética (análise de cariótipo): qualquer um.

SMD-U com displasia unilinhagem e pancitopenia:

- Linhagens displásicas: 1
- Número de citopenias: 3
- Sideroblastos em anel: nenhum ou qualquer um
- Blastos na MO: <5%; blastos no SP: <1%; sem bastonetes de Auer
- Citogenética (análise de cariótipo): qualquer um.

SMD-U com base na anormalidade citogenética definidora:

- Linhagens displásicas: 0
- Número de citopenias: 1 a 3
- Sideroblastos em anel: <15% (classificados como SMD-SA-DU se $\geq 15\%$)
- Blastos na MO: <5%; blastos no SP: <1%; sem bastonetes de Auer
- Citogenética (análise de cariótipo): anormalidade definidora de SMD.

SMD infantil, incluindo citopenia refratária da infância (CRI); <1% de todas as SMDs:

- Linhagens displásicas: 1 a 3
- Número de citopenias: 1 a 3
- Sideroblastos em anel: nenhum
- Blastos na MO: <5%; blastos no SP: <2%
- Citogenética (análise de cariótipo): qualquer um.

A citopenia é definida na classificação revisada da OMS como hemoglobina: <100 g/L (10 g/dL); contagem plaquetária: <100 x 10⁹/L (<100,000/microlitro); e contagem absoluta de neutrófilos <1.8 x 10⁹/L (1800/microlitro) (os níveis de monócitos no SP devem ser <1.0 x 10⁹/L (1000/microlitro)). Raramente, a SMD pode apresentar anemia leve ou trombocitopenia acima desses níveis.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 70 anos de idade se apresenta com fadiga generalizada que progrediu lentamente ao longo de vários meses. No exame físico, o paciente apresenta membranas mucosas pálidas e taquicardia leve. O restante do exame não apresenta nada digno de nota.

Outras apresentações

Muitos pacientes são assintomáticos no diagnóstico, e a síndrome mielodisplásica (SMD) é descoberta em exames laboratoriais de rotina. Se há desenvolvimento de sintomas, eles geralmente são inespecíficos e estão relacionados à anemia - fraqueza, fadiga, tolerância reduzida ao exercício, tontura ou angina.[2] [3] Os sintomas menos comuns são: fácil formação de hematomas, sangramento e infecções.[4] Ocasionalmente, a SMD pode se manifestar com anormalidades autoimunes, como artrite, pericardite, derrames pleurais, ulcerações cutâneas, uveíte, miosite e neuropatia periférica. Raramente, os pacientes podem se apresentar com uma doença aguda caracterizada por vasculite cutânea, febre, artrite, edema periférico e infiltrados pulmonares.[5]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Tipicamente, a apresentação é assintomática, embora até 80% apresentem anemia no diagnóstico. Mais comum acima dos 70 anos de idade, mas a doença pode ocorrer em qualquer idade e deve ser considerada em pacientes mais jovens que fizeram quimioterapia ou que tenham outro fator predisponente, como síndrome Fanconi ou síndrome de Bloom.

História e exame físico

Nenhum achado específico de dados na história ou no exame físico é diagnóstico.[13] No entanto, alguns pacientes realmente se apresentam com hematomas, palidez, fadiga, intolerância ao exercício e sangramento, relacionados às citopenias presentes. Uma ampla variedade de manifestações autoimunes é possível, embora sejam menos comuns, e esplenomegalia, hepatomegalia e linfadenopatia geralmente são observadas apenas em associação com leucemia mielomonocítica crônica (o quinto subtipo de síndrome mielodisplásica (SMD) no sistema de classificação original do French-American-British Cooperative Group).[2] [14]

Exames iniciais

A investigação se inicia com um hemograma completo e um esfregaço de sangue periférico. O hemograma completo mostrará 1 ou mais citopenias.

- Se citopenias estiverem presentes, outras causas comuns devem ser descartadas. Esses exames devem incluir contagem de reticulócitos, folato nos eritrócitos, níveis séricos de vitamina B12 e ferro sérico/capacidade total de ligação do ferro/ferritina.
- O teste de vírus da imunodeficiência humana (HIV) deve ser realizado se houver algum fator de risco de exposição prévia ao HIV.

Quando outras causas para as citopenias forem descartadas, nos pacientes remanescentes deve-se realizar a aspiração da medula óssea com coloração para ferro e punção por agulha grossa (core biopsy) com análise citogenética para finalizar o diagnóstico, além de orientar as discussões da terapia e do prognóstico.

Um diagnóstico da SMD pode ser feito quando a medula óssea demonstra displasia significativa, anormalidade citogenética clonal, alterações quantitativas em pelo menos uma das linhagens celulares do sangue e blastos <20%. Pacientes com blastos ≥20% são considerados portadores de leucemia mieloide aguda.

Exames subsequentes

Quando o diagnóstico for estabelecido, os seguintes exames adicionais podem ser úteis em determinadas situações:

- A medição inicial e subsequente de eritropoetina sérica pode ser valiosa na orientação da terapia.
- A tipagem de antígeno leucocitário humano (HLA) é útil se o paciente for um candidato ao transplante de células-tronco hematopoiéticas ou se transfusões extensas de plaquetas forem necessárias ou previstas.
- A citometria de fluxo pode ser considerada na avaliação de um clone de hemoglobinúria paroxística noturna se uma anemia hemolítica com prova de Coombs negativa estiver presente, ou para ajudar a avaliar uma possível doença linfocítica granular grande, se o exame inicial não revelou excesso de blastos ou nenhuma anormalidade citogenética.

Fatores de risco

Fortes

idade >70 anos

- Mais comum acima dos 70 anos de idade, mas a doença pode ocorrer em qualquer idade e deve ser considerada em pacientes mais jovens que fizeram quimioterapia ou que tenham outro fator predisponente.

agentes alquilantes

- Após o tratamento da doença de Hodgkin, o risco de evoluir para síndrome mielodisplásica (SMD) é diretamente proporcional à dose total de agentes alquilantes como melfalano, clorambucila, mostarda nitrogenada ou ciclofosfamida. A incidência também é mais alta após a quimioterapia para linfoma não Hodgkin. Muito provavelmente decorrente do dano ao ácido desoxirribonucleico (DNA) (instabilidade de microssatélite, mutação em p53) das células-tronco hematopoiéticas.^[11]

inibidores da topoisomerase

- Os exemplos incluem etoposídeo.

transplante prévio de células-tronco hematopoiéticas

- Provavelmente relacionado ao dano ao DNA decorrente dos agentes quimioterápicos.

síndromes de deficiência de reparo do DNA

- Exemplos incluem anemia de Fanconi, ataxia telangiectasia, síndrome de Bloom, xeroderma pigmentoso e detoxificação de mutágeno (GSTq1-nulo).

Fracos

radiação ionizante

- Efeitos mutagênicos e leucemogênicos demonstrados em estudos animais, estudos com sobreviventes da bomba atômica e outras investigações epidemiológicas.^[11]

tabagismo

- Assim como em outras malignidades, este é um mutágeno.

benzeno

- Estudos de múltiplas coortes mostram um aumento do risco de evolução para SMD após a exposição ocupacional ao benzeno. Os possíveis mecanismos incluem a indução da apoptose, por alteração do microambiente da medula óssea e a indução da desregulação da resposta imune.^[12] O risco de evolução para SMD com exposição ao benzeno parece ser limitado aos indivíduos com uma exposição extensiva. A exposição ocasional parece não aumentar o risco.

anemia aplásica

- Pode se transformar em SMD.

hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)

- O clone da SMD pode surgir.

Síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21)

- Comumente associada a anormalidades hematológicas nas linhagens celulares de eritrócitos, leucócitos e plaquetas, incluindo leucemia linfóide aguda (LLA) e leucemia transitória.

neutropenia congênita

- Síndrome de Shwachman-Diamond ou de Kostmann.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

idade avançada (comum)

- Mais comum em pessoas com >70 anos de idade.

assintomático (comum)

- Tipicamente, os pacientes são assintomáticos e a doença é identificada com base em achados laboratoriais.

fadiga (comum)

- Quando presente, geralmente relacionada à anemia.

intolerância ao exercício (comum)

- Sintoma da anemia.

palidez (comum)

- Associada à anemia, que está presente em até 80% dos pacientes na apresentação.

petéquias, púrpura (comum)

- Hematomas ou sangramento prolongado decorrentes da trombocitopenia ocorrem em cerca de 25% dos pacientes. Isso pode se tornar mais proeminente à medida que a doença evolui.

infecções bacterianas (incomum)

- Aproximadamente 40% apresentam neutropenia, apenas um subgrupo apresenta infecções recorrentes, geralmente bacterianas.

Outros fatores de diagnóstico**presença de fatores de risco (incomum)**

- Os principais fatores de risco incluem: inibidores da topoisomerase, agentes alquilantes, transplante de células-tronco hematopoiéticas prévio e síndromes de deficiência de reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA).

doenças autoimunes (incomum)

- Em 10% a 15% dos pacientes, pode haver qualquer uma entre uma ampla variedade de manifestações autoimunes, como artrite monoarticular, vasculite cutânea, fator antinuclear (FAN) positivo e alterações do complemento semelhantes ao lúpus.

esplenomegalia (incomum)

- Rara, exceto em leucemia mielomonocítica crônica (LMC), o quinto subtipo de síndrome mielodisplásica (SMD) no sistema de classificação do French-American-British Cooperative Group, que foi caracterizada por >1000 monócitos/mcL de sangue.

hepatomegalia (incomum)

- Rara, exceto em LMC.

linfadenopatia (incomum)

- Rara, exceto em LMC.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo com diferencial <ul style="list-style-type: none"> Metade dos pacientes apresentarão Hb <100 g/L, com eritrócitos macrocíticos ou normocrômicos. Aproximadamente 40% dos pacientes apresentarão neutropenia e mais de 30% apresentarão trombocitopenia.[10] Anormalidades morfológicas podem ser observadas, como eritrócitos macrocíticos ovais e granulócitos com pseudoanomia de Pelger-Huet (granulócitos hipolobulados e hipergranulares).[15] 	uma ou mais citopenias
contagem de reticulócitos <ul style="list-style-type: none"> Resposta de reticulócitos inadequada para o grau de anemia; se uma resposta adequada estiver presente, outros diagnósticos são mais prováveis. 	inadequadamente normal ou baixa
folato eritrocitário <ul style="list-style-type: none"> Usado para descartar a deficiência de folato como causa da anemia. 	normal
níveis séricos de B12 <ul style="list-style-type: none"> Realizado para descartar deficiência de B12 como causa da anemia. 	normal
perfil de ferro <ul style="list-style-type: none"> Ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro e ferritina são realizados para descartar a deficiência de ferro. 	normal
teste de vírus da imunodeficiência humana (HIV) <ul style="list-style-type: none"> Realizado para descartar infecção por HIV como causa das citopenias. 	negativo
aspiração da medula óssea com coloração para ferro <ul style="list-style-type: none"> A quantidade de displasia e a proporção de mieloblastos indiferenciados estabelecem o diagnóstico e o subtipo, além de serem importantes no prognóstico. A coloração de ferro com azul da Prússia do aspirado da medula óssea pode mostrar sideroblastos em anel - células precursoras eritroides anormais que possuem grânulos ao redor do núcleo. Talvez seja necessário repeti-la para avaliar a transformação em leucemia mielogênica aguda (LMA) e avaliar a persistência de anormalidades morfológicas, pois outras condições, como deficiência de vitamina B12 e infecções que podem causar anormalidades displásicas transitórias. 	displasia uni ou multilinhagem; blastos na medula óssea <20%
punção por agulha grossa (core biopsy) da medula óssea <ul style="list-style-type: none"> Pode avaliar a arquitetura e a celularidade gerais da medula óssea e ajudar a diferenciar de doença mieloproliferativa (depósitos de reticulina, fibrose). Medula hipocelular pode ser observada em síndrome mielodisplásica (SMD) relacionada a terapia. Talvez seja necessário repeti-la para avaliar a transformação em LMA e avaliar a persistência de anormalidades morfológicas, pois outras condições, como deficiência de vitamina B12 e infecções que podem causar anormalidades displásicas transitórias. 	medula hiper celular

Exame	Resultado
análise citogenética da medula óssea <ul style="list-style-type: none"> Certas anormalidades citogenéticas, se presentes, são características de SMD, por exemplo, deleção cromossômica 5q31, monossomia do cromossomo 7, 11q23, deleção 17p, deleção 20q e anomalia em 12p. 	anomalias cromossômicas

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
eritropoetina sérica <ul style="list-style-type: none"> Exceto na insuficiência renal concomitante, em cujo caso é baixa. 	elevado
tipagem HLA (antígeno leucocitário humano) <ul style="list-style-type: none"> Útil para candidatos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas ou para aqueles que precisam de transfusões extensas de plaquetas. 	varia
citometria de fluxo <ul style="list-style-type: none"> A citometria de fluxo é mais sensível para detectar um clone de hemoglobinúria paroxística noturna.[10] Também é útil para avaliar uma possível doença linfocítica granular grande. 	população clonal

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Anemia aplásica	<ul style="list-style-type: none"> Pode haver história de medicamentos que causam anemia aplásica; caso contrário, os sintomas podem ser os mesmos. 	<ul style="list-style-type: none"> A medula é hipocelular para a idade e os precursores são morfológicamente normais. Não há anormalidades cromossômicas clonais.
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)	<ul style="list-style-type: none"> História de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou atividades que aumentam o risco de contrair o HIV. 	<ul style="list-style-type: none"> O teste de HIV é positivo. A medula óssea pode mostrar algumas células displásicas, com precursores granulocíticos e eritroides e megacariócitos, mas isso geralmente não é um achado persistente e se alterará na repetição do aspirado ou na biópsia.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Leucemia mielogênica aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Maior probabilidade de apresentar citopenia sintomática. 	<ul style="list-style-type: none"> • Citopenias significativas, 20% de blastos ou mais e, nas análises citogenéticas, cariótipos t(8;21), t(15,17) e/ou inv(16) e variantes estão presentes.^[16] • Considera-se que pacientes com as seguintes anormalidades citogenéticas têm leucemia mielogênica aguda, mesmo com baixas contagens de blastos na medula óssea: (A) t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1; (B) inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); CBHB-MYH11; e (C) t(15;17)(q22;q21.1); PML-RARA.
Anemia por deficiência de vitamina B12	<ul style="list-style-type: none"> • Nenhuma. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lobulação dos neutrófilos elevada juntamente com macrocitose. Também com níveis de vitamina B12 baixos a normais-baixos.
Mielofibrose	<ul style="list-style-type: none"> • Tipicamente, apresenta esplenomegalia e pode haver hepatomegalia e uma evolução clínica mais insidiosa. No entanto, essa distinção pode ser difícil em alguns pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> • A biópsia da medula óssea mostra fibrose reticulínica, que pode ser encontrada na mielodisplasia, mas na mielofibrose não há displasia de todas as linhagens celulares.
Doença linfocítica granular grande	<ul style="list-style-type: none"> • Nenhuma. 	<ul style="list-style-type: none"> • Clone de célula T presente na citometria de fluxo, diagnóstico confirmado por reação em cadeia da polimerase (PCR).
Toxicidade da medula óssea secundária à azatioprina	<ul style="list-style-type: none"> • Pode estar em tratamento para lúpus ou artrite reumatoide. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reavaliar o aspirado de medula óssea para a resolução de anormalidades após a suspensão do medicamento.
Toxicidade da medula óssea secundária à ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> • Pode estar em tratamento para lúpus ou artrite reumatoide. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reavaliar o aspirado de medula óssea para a resolução de anormalidades após a suspensão do medicamento.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Toxicidade da medula óssea secundária à terapia citotóxica (principalmente com medicamentos alquilantes)	<ul style="list-style-type: none"> A história inclui exposição a esses medicamentos. 	<ul style="list-style-type: none"> Reavaliar o aspirado de medula óssea para a resolução de anormalidades após a suspensão do medicamento.[17]
Envenenamento por metal pesado (particularmente arsênico)	<ul style="list-style-type: none"> A história inclui possível exposição, geralmente ocupacional. 	<ul style="list-style-type: none"> Anemia sideroblástica sem outras anormalidades na medula e sem anormalidades em outras linhagens celulares (plaquetas e leucócitos normais), exame para metais pesados anormal.

Critérios de diagnóstico

Avaliação de risco revisada do International Prognostic Scoring System (IPSS-R)[18]

Uma versão refinada de IPSS usando um grande número de dados de paciente (Revisado- IPSS [IPSS-R], n = 7012, IPSS, n = 816) para análise. Diversos recursos clínicos foram levados em conta estatisticamente para gerar indicadores prognósticos.

Blastos na medula óssea

- $\leq 2\%$ = 0 ponto
- $> 2\%$ a 5% = 1 ponto
- 5% a 10% = 2 pontos
- $> 10\%$ = 3 pontos

Cariótipo (teste citogenético)

- Risco muito baixo: -Y, del(11q) = 0 pontos
- Baixo risco: normal, del(5q), del(12p), del(20q), duplo incluindo del(5q) = 1 ponto
- Médio risco: del(7q), +8, +19, i(17q), quaisquer outros clones independentes únicos ou duplos = 2 pontos
- Alto risco: -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), duplo incluindo -7/del(7q) = 3 pontos
- Risco muito alto: complexo > 3 anormalidades = 4 pontos

Hemoglobina (g/dL)

- ≥ 10 = 0 ponto
- 8 a < 10 = 1 ponto
- < 8 = 1.5 ponto

Plaquetas ($\times 10^9/L$)

- ≥ 100 = 0 ponto

- 50 a <100 = 0.5 ponto
- <50 = 1 ponto

Contagem absoluta de neutrófilos ($\times 10^9/L$)

- ≥ 0.8 = 0 ponto
- <0.8 = 0.5 ponto

Pontuação da soma total:

<1.5 ponto = risco muito baixo

>1.5 a 3 pontos = baixo risco

>3 a 4.5 pontos = risco intermediário

>4.5 a 6 pontos = alto risco

>6 pontos = risco muito alto.

The World Health Organization Prognostic Scoring System (WPSS)[19]

Diferentemente do escore de prognóstico que prevê desfechos baseados em achados e diagnósticos, o WPSS oferece informações de prognóstico para pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD) a qualquer momento durante o ciclo da doença.

Categoria da Organização Mundial da Saúde (OMS)

- Anemia refratária; anemia refratária com sideroblastos em anel; síndrome mielodisplásica (SMD) com del(5q) isolado e blastos na medula menores que 5% = 0 ponto
- Citopenia refratária com displasia multilinear; citopenia refratária com displasia multilinear e sideroblastos em anel = 1 ponto
- Anemia refratária com excesso de blastos-1 = 2 pontos
- Anemia refratária com excesso de blastos-2 = 3 pontos

A classificação da OMS para SMD foi revisada em 2016.[1] Na classificação revisada, os termos "anemia refratária" e "citopenia refratária" foram substituídos pelo termo "SMD".

Cariótipo (teste citogenético)

- Baixo risco: normal, -Y, del(5q), del(20q) = 0 pontos
- Médio risco: não classificado como um risco alto ou baixo (outras anormalidades)
- Alto risco: complexo (≥ 3 anormalidades), anomalias no cromossomo 7 = 2 pontos

Necessidade de transfusão de eritrócitos

- Nenhum = 0 ponto
- Regular = 1 ponto (dependência de transfusão definida como tendo no mínimo uma transfusão de eritrócito a cada 8 semanas ao longo de um período de 4 meses)

Pontuação da soma total:

0 ponto = risco muito baixo

1 ponto = baixo risco

2 pontos = risco intermediário

3 a 4 pontos = alto risco

5 a 6 pontos = risco muito alto.

Avaliação de risco do International Prognostic Scoring System (IPSS)[20]

A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sugere que a intensidade do ciclo de tratamento seja baseada na idade do paciente, na capacidade funcional e na avaliação de risco do IPSS.

O IPSS de 1997:

A pontuação em cada um dos 3 domínios é somada para fornecer uma pontuação geral e atribuir uma categoria de risco; a idade (menor ou maior que 60) também é importante.

Blastos na medula óssea

- <5% = 0 ponto
- 5% a 10% = 0.5 ponto
- NA = 1 ponto
- 11% a 20% = 1.5 ponto
- 21% a 30% = 2 pontos.

Cariótipo (teste citogenético)

- Baixo risco: normal, Y isolado, del(5q) isolado ou del(20q) isolado = 0 pontos
- Médio risco: todos os cariótipos não definidos como bons ou ruins = 0.5 pontos
- Alto risco: cromossomo 7 anormal ou um cariótipo completo anormal (3 ou mais anomalias) = 1 ponto.

Citopenias no sangue periférico

- 0 ou 1 = 0 ponto
- 2 ou 3 = 0.5 ponto.

Pontuação da soma total:

0 ponto = baixo risco

0.5 a 1.0 ponto = risco intermediário-1 (INT-1)

1.5 a 2.0 pontos = risco INT-2

≥2.5 pontos = alto risco.

Abordagem passo a passo do tratamento

A minoria dos pacientes que são candidatos ao transplante de células-tronco deve ser identificada precocemente e encaminhada para avaliação de transplante. Para aqueles que estão aguardando transplante e para todos os outros pacientes, o tratamento é amplamente de natureza paliativa e de suporte, incluindo transfusões, suporte com fator de crescimento e quimioterapia de baixa intensidade.[13] [21] [22] [23]

Os objetivos da terapia incluem a melhora da contagem sanguínea (e, portanto, melhora da qualidade de vida pela redução da necessidade de transfusões), retardo da progressão para leucemia mielogênica aguda e prolongamento da sobrevida global. A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sugere que a intensidade do ciclo de tratamento seja baseada na idade do paciente, na capacidade funcional e na avaliação de risco do International Prognostic Scoring System (IPSS).[20] [23] Para aqueles com baixa capacidade funcional, recomendam-se apenas cuidados de suporte.

Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas

Essa é a única terapia potencialmente curativa, mas muitos pacientes não são adequados devido à idade avançada, ausência de doador compatível ou comorbidades. Aqueles com boa capacidade funcional, IPSS intermediário-2 ou doença de alto risco, com um potencial doador e com boa saúde geral devem ser encaminhados imediatamente à avaliação para transplante.[24] [25] Terapias de suporte devem ser administradas conforme necessário, enquanto a avaliação do transplante está sendo realizada.

Transfusões para citopenia sintomática

Todos os pacientes devem receber cuidados de suporte, com transfusões conforme necessário, sustentadas com quelação de ferro se necessário. A anemia é tratada com transfusões quando se torna sintomática, o que ocorre a níveis diferentes de hemoglobina para cada paciente. A transfusão de plaquetas pode ser considerada se houver sangramento, para plaquetas abaixo de $10-15 \times 10^9/L$, ou antes de procedimentos planejados.

Fatores de crescimento para citopenia sintomática

A terapia de primeira linha para anemia e neutropenia complicadas por infecções resistentes e/ou recorrentes é o fator de crescimento hematopoético.[26] [27] Para neutropenia, o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), também conhecido como filgrastim, pode ser administrado se infecções resistentes e/ou recorrentes ameaçam a qualidade de vida e reduzem as opções de antibióticos, mas não é recomendado para profilaxia na ausência de infecção. Se os níveis de eritropoetina forem 500 unidades internacionais (UI)/L ou inferior, deve-se administrar eritropoetina recombinante. O G-CSF pode ser usado para aumentar a resposta à eritropoetina. As diretrizes atuais não recomendam transfusões de rotina ou agentes eritropoiéticos para um nível de hemoglobina específico em pacientes assintomáticos.

Quimioterapia de baixa intensidade para citopenias sintomáticas

Quando os níveis séricos de eritropoetina forem >500 UI/L, é improvável que haja uma resposta adicional à eritropoetina recombinante, e outras terapias devem ser consideradas.[21]

Para complicações da trombocitopenia ou neutropenia contínuas, apesar dos fatores de crescimento e transfusões, inibidores da DNA metiltransferase podem ser considerados.[22] [28] Os agentes incluem azacitidina[29] [30] [31] e decitabina.[32] O tratamento pode continuar enquanto os benefícios

persistirem. A resposta pode ser protelada; os pacientes devem receber de 4 a 6 ciclos antes que o tratamento seja declarado como insuficiente.

Se o manejo com fatores de crescimento ou com inibidores da DNA metiltransferase não for eficaz, pode-se considerar a terapia imunossupressora com globulina antitímocítica associada a corticosteroides. É mais provável que ela seja eficaz na presença de manifestações autoimunes ou de medula hipocelular sem excesso de blastos. Também pode ser considerada para pacientes intermediário-1 com menos de 60 anos de idade ou para aqueles com tipagem tecidual positiva para HLA-DR15.[21] Os pacientes podem apresentar agravamento das citopenias e reações alérgicas. A repetição do tratamento foi bem-sucedida em alguns casos onde houve uma resposta inicial que desapareceu subsequentemente.

Lenalidomida para a deleção cromossômica 5q31

Pacientes com deleção cromossômica 5q31 devem ser considerados para terapia com lenalidomida.[33] [34] [35] Se ela não for eficaz e os sintomas das citopenias continuarem, seu ciclo terapêutico pode passar pelas opções para pacientes sem deleção cromossômica 5q31.

Ensaio clínico

A maioria das diretrizes publicadas sugere que o melhor tratamento para pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD) é a participação em um bom ensaio clínico, devido aos rápidos avanços no tratamento. Pacientes que não respondem ao tratamento inicial certamente devem ser considerados para participação em um ensaio clínico.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)	
doença de alto risco com doador compatível e boa saúde geral	
1a	encaminhamento urgente para avaliação de transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH)
Em curso (resumo)	
citopenia(s) assintomática(s)	
1a	monitoramento
citopenia(s) sintomática(s): ausência de deleção cromossômica 5q31	
1a	fatores de crescimento hematopoéticos
adjunto	concentrado de eritrócitos ou transfusão de plaquetas

Em curso		(resumo)
	2a	inibidores do ácido desoxirribonucleico (DNA) metiltransferase
	adjunto	concentrado de eritrócitos ou transfusão de plaquetas
	3a	globulina antitímocítica
	adjunto	concentrado de eritrócitos ou transfusão de plaquetas
citopenia(s) sintomática(s): presença de deleção cromossômica 5q31		
	1a	lenalidomida
	adjunto	concentrado de eritrócitos ou transfusão de plaquetas
	2a	fatores de crescimento hematopoiéticos
	adjunto	concentrado de eritrócitos ou transfusão de plaquetas
	3a	inibidores do ácido desoxirribonucleico (DNA) metiltransferase
	adjunto	concentrado de eritrócitos ou transfusão de plaquetas
	4a	globulina antitímocítica
	adjunto	concentrado de eritrócitos ou transfusão de plaquetas

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

doença de alto risco com doador compatível e boa saúde geral

1a **encaminhamento urgente para avaliação de transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH)**

» A minoria dos pacientes que são candidatos ao transplante de células-tronco deve ser identificada precocemente e encaminhada para avaliação de transplante. Terapias de suporte devem ser administradas conforme necessário enquanto a avaliação do transplante está sendo realizada.

» O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é a única terapia potencialmente curativa, mas uma minoria de pacientes possui uma capacidade funcional suficientemente boa, um doador compatível e doença de alto risco, o que os torna bons candidatos para essa terapia.^[25] Apenas cerca de 30% dos pacientes possuem um irmão doador que é compatível. Uma revisão da experiência do International Bone Marrow Transplant Registry sugeriu que pacientes com um International Prognostic Scoring System (IPSS) intermediário-2 (INT-2) ou doença de alto risco beneficiaram do encaminhamento urgente para transplante, enquanto aqueles com doença de baixo risco ou INT-1 ficaram em melhor situação aguardando até que a doença evoluísse.^[24]

» Regimes imunossupressores não mieloablativos antes do transplante de células-tronco podem aumentar sua adequação para pacientes idosos, mas as taxas de sucesso são conflitantes. O transplante autólogo tem alguns defensores, mas não cura a maioria dos pacientes e não é amplamente realizado fora do ambiente de ensaio clínico.

Em curso

citopenia(s) assintomática(s)

1a **monitoramento**

Em curso

» Um hemograma completo deve ser realizado regularmente para monitorar os níveis de eritrócitos, leucócitos e plaquetas para o desenvolvimento da(s) citopenia(s). O intervalo entre os exames varia com base na sintomatologia do paciente.

» As diretrizes atuais não recomendam transfusões de rotina ou agentes eritropoiéticos para um nível de hemoglobina específico em pacientes assintomáticos.

citopenia(s) sintomática(s): ausência de deleção cromossômica 5q31

1a fatores de crescimento hematopoiéticos

Opções primárias

» **alfaepoetina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

-ou-

» **alfadarbepoetina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

OU

» **filgrastim**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

OU

» **alfaepoetina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

-ou-

» **alfadarbepoetina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

--E--

» **filgrastim**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Para pacientes com anemia sintomática ou infecções neutropênicas recorrentes.[26] [27] Resposta à eritropoetina é improvável se a eritropoetina sérica for >500 UI/L antes do início do tratamento.

» As doses podem precisar ser reduzidas se houver um aumento rápido da hemoglobina, já que isso pode levar à trombose.

Em curso

» Avaliação para deficiência de ferro deve ser considerada se não houver resposta aos fatores de crescimento hematopoiéticos.

» O fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) pode melhorar a contagem absoluta de neutrófilos e é administrado para infecções neutropênicas resistentes ou repetidas, mas não altera a sobrevida global.

» O G-CSF também é usado em combinação com um agente eritropoiético para otimizar a resposta da anemia. A taxa de resposta da hemoglobina geral da alfaepoetina isolada é de 20% a 25%, que melhora para 35% a 40% quando usada em combinação com G-CSF.

adjunto

concentrado de eritrócitos ou transfusão de plaquetas

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Para pacientes com anemia sintomática ou trombocitopenia.

» Os principais efeitos colaterais das transfusões incluem reações febris, púrpura pós-transfusão, lesão pulmonar aguda associada à transfusão, infecções virais ou bacterianas, urticária, reações anafiláticas e reações hemolíticas maiores e menores.

» A principal complicação em longo prazo das transfusões repetidas de eritrócitos é o desenvolvimento de sobrecarga de ferro.

» Pacientes que são resistentes às transfusões de plaquetas podem ser considerados candidatos para plaquetas HLA compatíveis ou de prova cruzada.

2a

inibidores do ácido desoxirribonucleico (DNA) metiltransferase**Opções primárias**

» **azacitidina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

OU

» **decitabina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Para complicações da trombocitopenia ou neutropenia contínuas, apesar dos fatores de crescimento e transfusões, inibidores da DNA

Em curso

metiltransferase podem ser considerados.[28]
Os agentes incluem azacitidina[29] [30] [31] e decitabina.[32]

» O tratamento pode continuar enquanto os benefícios persistirem. A resposta pode ser protelada; os pacientes devem receber 4-6 ciclos antes que o tratamento seja declarado como não eficaz. A taxa de resposta global é baixa, com <20% de resposta hematológica completa.[21]

adjunto **concentrado de eritrócitos ou transfusão de plaquetas**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Para pacientes com anemia sintomática ou trombocitopenia.

» Os principais efeitos colaterais das transfusões incluem reações febris, púrpura pós-transfusão, lesão pulmonar aguda associada à transfusão, infecções virais ou bacterianas, urticária, reações anafiláticas e reações hemolíticas maiores e menores.

» A principal complicação em longo prazo das transfusões repetidas de eritrócitos é o desenvolvimento de sobrecarga de ferro.

» Pacientes que são resistentes às transfusões de plaquetas podem ser considerados candidatos para plaquetas HLA compatíveis ou de prova cruzada.

3a **globulina antitimocítica**

Opções primárias

» **imunoglobulina linfocitária, globulina antitimocítica (equina)**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

-e-

» **prednisolona**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Se o manejo com fatores de crescimento ou com inibidores da DNA metiltransferase não for eficaz, pode-se considerar a terapia imunossupressora com globulina antitimocítica associada a corticosteroides.

» É mais provável que ela seja eficaz na presença de manifestações autoimunes ou de medula hipocelular sem excesso de blastos. Também pode ser considerada para pacientes

Em curso

intermediário-1 com <60 anos de idade ou para aqueles com tipagem tecidual positiva para HLA-DR15.[21]

» Os pacientes podem apresentar agravamento das citopenias e reações alérgicas. A repetição do tratamento foi bem-sucedida em alguns casos onde houve uma resposta inicial que desapareceu subsequentemente.

adjunto **concentrado de eritrócitos ou transfusão de plaquetas**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Para pacientes com anemia sintomática ou trombocitopenia.

» Os principais efeitos colaterais das transfusões incluem reações febris, púrpura pós-transfusão, lesão pulmonar aguda associada à transfusão, infecções virais ou bacterianas, urticária, reações anafiláticas e reações hemolíticas maiores e menores.

» A principal complicação em longo prazo das transfusões repetidas de eritrócitos é o desenvolvimento de sobrecarga de ferro.

» Pacientes que são resistentes às transfusões de plaquetas podem ser considerados candidatos para plaquetas HLA compatíveis ou de prova cruzada.

citopenia(s) sintomática(s): presença de deleção cromossômica 5q31

1a **lenalidomida**

Opções primárias

» **lenalidomida**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Agente imunomodulador com eficácia demonstrada para essa doença. Um análogo da talidomida, mas com menos neurotoxicidade.

» Usado na anemia dependente de transfusão de eritrócitos ou na anemia moderada a grave, se o paciente apresentar deleção cromossômica 5q31, independente da presença de qualquer complexidade adicional do cariótipo.[21] [33] [34] [35]

adjunto **concentrado de eritrócitos ou transfusão de plaquetas**

Em curso

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Para pacientes com anemia sintomática ou trombocitopenia.

» Os principais efeitos colaterais das transfusões incluem reações febris, púrpura pós-transfusão, lesão pulmonar aguda associada à transfusão, infecções virais ou bacterianas, urticária, reações anafiláticas e reações hemolíticas maiores e menores.

» A principal complicação em longo prazo das transfusões repetidas de eritrócitos é o desenvolvimento de sobrecarga de ferro.

» Pacientes que são resistentes às transfusões de plaquetas podem ser considerados candidatos para plaquetas HLA compatíveis ou de prova cruzada.

2a

fatores de crescimento hematopoiéticos**Opções primárias**

» **alfaepoetina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

-ou-

» **alfadarbepoetina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

OU

» **filgrastim**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

OU

» **alfaepoetina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

-ou-

» **alfadarbepoetina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

--E--

» **filgrastim**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Para pacientes com anemia sintomática ou infecções neutropênicas recorrentes.[26] [27]
Resposta à eritropoetina é improvável se a

Em curso

eritropoetina sérica for >500 UI/L antes do início do tratamento.

» As doses podem precisar ser reduzidas se houver um aumento rápido da hemoglobina, já que isso pode levar à trombose.

» Avaliação para deficiência de ferro deve ser considerada se não houver resposta aos fatores de crescimento hematopoiéticos.

» O fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) pode melhorar a contagem absoluta de neutrófilos e é administrado para infecções neutropênicas resistentes ou repetidas, mas não altera a sobrevida global.

» O G-CSF também é usado em combinação com um agente eritropoiético para otimizar a resposta da anemia. A taxa de resposta da hemoglobina geral da alfaepoetina isolada é de 20% a 25%, que melhora para 35% a 40% quando usada em combinação com G-CSF.

adjunto **concentrado de eritrócitos ou transfusão de plaquetas**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Para pacientes com anemia sintomática ou trombocitopenia.

» Os principais efeitos colaterais das transfusões incluem reações febris, púrpura pós-transfusão, lesão pulmonar aguda associada à transfusão, infecções virais ou bacterianas, urticária, reações anafiláticas e reações hemolíticas maiores e menores.

» A principal complicação em longo prazo das transfusões repetidas de eritrócitos é o desenvolvimento de sobrecarga de ferro.

» Pacientes que são resistentes às transfusões de plaquetas podem ser considerados candidatos para plaquetas HLA compatíveis ou de prova cruzada.

3a **inibidores do ácido desoxirribonucleico (DNA) metiltransferase**

Opções primárias

» **azacitidina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

OU

Em curso

» **decitabina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Para complicações da trombocitopenia ou neutropenia contínuas, apesar dos fatores de crescimento e transfusões, inibidores da DNA metiltransferase podem ser considerados.[28] Os agentes incluem azacitidina[29] [30] [31] e decitabina.[32]

» O tratamento pode continuar enquanto os benefícios persistirem. A resposta pode ser protelada; os pacientes devem receber 4-6 ciclos antes que o tratamento seja declarado como não eficaz. A taxa de resposta global é baixa, com <20% de resposta hematológica completa.[21]

adjunto **concentrado de eritrócitos ou transfusão de plaquetas**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Para pacientes com anemia sintomática ou trombocitopenia.

» Os principais efeitos colaterais das transfusões incluem reações febris, púrpura pós-transfusão, lesão pulmonar aguda associada à transfusão, infecções virais ou bacterianas, urticária, reações anafiláticas e reações hemolíticas maiores e menores.

» A principal complicação em longo prazo das transfusões repetidas de eritrócitos é o desenvolvimento de sobrecarga de ferro.

» Pacientes que são resistentes às transfusões de plaquetas podem ser considerados candidatos para plaquetas HLA compatíveis ou de prova cruzada.

4a **globulina antitimocítica**

Opções primárias

» **imunoglobulina linfocitária, globulina antitimocítica (equina)**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

-e-

» **prednisolona**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Se o manejo com fatores de crescimento ou com inibidores da DNA metiltransferase não for eficaz, pode-se considerar a terapia

Em curso

imunossupressora com globulina antitímocítica associada a corticosteroides. É mais provável que ela seja eficaz na presença de manifestações autoimunes ou de medula hipocelular sem excesso de blastos. Também pode ser considerada para pacientes intermediário-1 com <60 anos de idade ou para aqueles com tipagem tecidual positiva para HLA-DR15.[21]

» Os pacientes podem apresentar agravamento das citopenias e reações alérgicas. A repetição do tratamento foi bem-sucedida em alguns casos onde houve uma resposta inicial que desapareceu subsequentemente.

adjunto **concentrado de eritrócitos ou transfusão de plaquetas**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Para pacientes com anemia sintomática ou trombocitopenia.

» Os principais efeitos colaterais das transfusões incluem reações febris, púrpura pós-transfusão, lesão pulmonar aguda associada à transfusão, infecções virais ou bacterianas, urticária, reações anafiláticas e reações hemolíticas maiores e menores.

» A principal complicação em longo prazo das transfusões repetidas de eritrócitos é o desenvolvimento de sobrecarga de ferro.

» Pacientes que são resistentes às transfusões de plaquetas podem ser considerados candidatos para plaquetas HLA compatíveis ou de prova cruzada.

Novidades

Inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) alfa

O aumento das citocinas inibidoras, como o TNF-alfa, pode contribuir para o aumento da apoptose dos precursores hematopoiéticos, a qual está associada à hematopoiese ineficaz e às citopenias no sangue periférico observadas na SMD. O etanercepte é uma proteína de fusão solúvel do receptor p75 do TNF-alfa que se liga ao TNF-alfa e previne sua ligação aos receptores da superfície celular. O infliximabe é um anticorpo monoclonal anti-TNF que está sendo pesquisado em ensaios clínicos.[36] Os resultados iniciais com ambos os agentes sugerem baixa eficácia, embora dados adicionais sejam mais promissores.[37]

Trióxido de arsênio

O mecanismo de ação do arsênico na síndrome mielodisplásica (SMD) não é inteiramente compreendido. O medicamento possui atividade inibidora da histona desacetilase e vários outros efeitos biológicos que podem ser importantes.[38] Estudos iniciais mostraram taxas de melhora hematológica de 20% a 22% com independência de transfusões em 33% dos pacientes, mas com eventos adversos importantes. Esse agente provavelmente deve ser administrado apenas em ambiente de ensaio clínico.

Medicamentos dirigidos ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)

Esses agentes incluem anticorpos anti-VEGF (bevacizumabe) e inibidores da tirosina quinase do VEGF (AG013736, SU11248, SU5416 e PTK787). Eles estão sendo avaliados em ensaios clínicos, mas resultados precoces são insatisfatórios.

Inibidores da farnesil transferase (IFT)

O tipifarnibe e o lonafarnibe são 2 IFT biodisponíveis por via oral. Os IFTs interrompem os efeitos das mutações de ativação do sistema renina-angiotensina. Eles apresentam efeitos antiproliferativos em estudos preliminares em cânceres mieloides. Estudos clínicos de fase II mostraram uma taxa de 10% de resposta completa com tipifarnibe na SMD de alto risco.[39]

Inibidores da histona desacetilase (HDAC)

A eficácia dos inibidores da HDAC, como ácido valproico, fenilbutirato de sódio, FK228 (depsipeptídeo), suberoilânilda de ácido hidroxâmico, PXD101 e MS-275, está sendo investigada.[39] Esses agentes algumas vezes são usados em combinação com inibidores de ácido desoxirribonucleico (DNA) metiltransferase, uma vez que podem agir por mecanismos epigenéticos complementares.

Agonistas do receptor de trombopoetina

Demonstrou-se que esses agentes melhoram a trombocitopenia na púrpura trombocitopênica imune e estão sendo estudados em outras doenças, incluindo a SMD.[40] [41] A trombopoetina recombinante e o fator de desenvolvimento e crescimento do megacariócito foram imunogênicos, mas agentes mais recentes parecem mais seguros.

Recomendações

Monitoramento

Um hemograma completo deve ser verificado rotineiramente para monitorar os níveis de leucócitos, eritrócitos e plaquetas. O intervalo entre os exames varia com base na sintomatologia do paciente. Pacientes que necessitam de transfusão regular precisam ser avaliados quanto à necessidade de terapia de quelação. Se o nível de ferritina exceder 2247 pmol/L (1000 microgramas/L ou 1000 nanogramas/mL) em medidas repetidas e o prognóstico geral do paciente for relativamente bom, a terapia de quelação pode ser considerada, já que o desenvolvimento de sobrecarga de ferro secundária afeta significativamente a sobrevida global do paciente.^[46] Dois agentes de quelação de ferro estão agora clinicamente disponíveis nos EUA: deferroxamina (parenteral) e deferasirox (oral).

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser alertados que uma febre de 38.3 °C (101 °F) ou mais requer avaliação urgente no pronto-socorro ou no pronto atendimento, se o prestador de serviços de saúde usual não estiver disponível. Isso vale até mesmo na ausência de neutropenia significativa, já que os neutrófilos podem ser disfuncionais. Devem-se recomendar precauções com sangramento se a contagem plaquetária estiver baixa.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
sobrecarga de ferro	longo prazo	média
<p>Anormalidades do fígado e de outros órgãos decorrentes da hemocromatose secundária podem ser causadas pela dependência de transfusão.^[44] Isso pode se desenvolver ao longo de um longo tempo, dependendo da frequência de transfusões sanguíneas, mas pode ser evitado pelo uso da terapia quelante de ferro.</p> <p>A terapia quelante de ferro pode ser considerada se os níveis de ferritina estiverem cronicamente altos (geralmente >2247 pmol/L [>1000 microgramas/L ou 1000 nanogramas/mL]), mas ainda não há evidências convincentes de melhora na sobrevida com a terapia de quelação. O deferasirox, um quelador de ferro oral, é considerado como uma escolha eficaz de medicamento, que possui um perfil de segurança que permite o manejo clínico.^[45]</p>		
infecção	variável	alta
<p>A neutropenia e a disfunção dos neutrófilos predispõem a infecções recorrentes. Infecções bacterianas são a principal causa de óbito em pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD).^[4]</p> <p>O tratamento é antibióticos de amplo espectro quando os pacientes estão febris. O suporte com fator de crescimento com o fator estimulador de colônias de granulócitos melhora a contagem dos neutrófilos, mas não melhora a sobrevida em longo prazo.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
sangramento	variável	média
Complicações por sangramento são possíveis devido à trombocitopenia e aos defeitos funcionais das plaquetas. Além do suporte com transfusão de plaquetas, alguns pacientes com sangramento associado à trombocitopenia crônica beneficiam dos antifibrinolíticos.		
Leucemia mielogênica aguda (LMA)	variável	média
Quando os pacientes desenvolvem blastos indiferenciados $\geq 20\%$ na medula óssea, considera-se que progrediram para LMA.[1] A LMA decorrente de SMD geralmente é refratária à terapia padrão. Pacientes com LMA secundária tratados com regimes de quimioterapia usados para LMA de novo podem alcançar remissão, mas geralmente apresentam recidivas rapidamente.		
O ambiente de ensaio clínico é apropriado se um paciente com LMA secundária deseja tratamento e consegue tolerar a terapia. O cuidado de suporte isolado também é uma opção razoável.		

Prognóstico

Pacientes com menos de 60 anos de idade possuem uma taxa de sobrevida melhor que pacientes mais idosos.[2] Os critérios específicos de prognóstico foram definidos pelo grupo de trabalho do International Prognostic Scoring System (IPSS) em 1997 após uma análise multivariada de 816 pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD) de novo que foram tratados basicamente com cuidados de suporte.[42] O IPSS usa 3 fatores (número de citopenias [1, 2 ou 3], porcentagem de blastos na medula [$<5\%$, 5% a 10% , 11% a 20% , ou 21% a 30%] e anormalidades citogenéticas [cariótipo de baixo risco, risco intermediário ou alto risco]) para classificar os pacientes em 4 grupos de risco geral de progressão para leucemia mielogênica aguda (LMA) ou morte: doença de risco baixo, risco intermediário-1 (INT-1), INT-2 e alto. Para pacientes mais velhos, a sobrevida mediana geral por grupo de risco varia de menos de 6 meses para pacientes de alto risco até 5.7 anos para pacientes de baixo risco.[42] SMD secundária tem um prognóstico mais desfavorável.[10] Deleção cromossômica 5q31 (del(5q)), monossomia do cromossomo 7 e 11q23 e mutações TP53 têm um prognóstico desfavorável.[43]

Uma das principais desvantagens do IPSS de 1997 é a inclusão de pacientes com 21% a 30% de blastos na medula óssea, um grupo que é classificado como tendo LMA na classificação da OMS.[1] Outra limitação é que o número de subgrupos citogenéticos na categoria de cariótipo de risco intermediário é grande e o real significado para o prognóstico destes é diverso. No entanto, o IPSS serve como um guia útil ao se discutir o prognóstico com pacientes e familiares.

O sistema revisado IPSS foi desenvolvido para ajudar com alguns desses problemas.[18] Esse escore inclui 5 variáveis:

- Porcentagem de blastos na medula óssea:
 - ≤ 2 (0 ponto);
 - >2 a <5 (1 ponto);
 - 5 a 10 (2 pontos); e

- >10 (3 pontos).
- Cariótipo:
 - Muito bom (0 pontos): deleção Y ou del(11q);
 - Baixo (1 ponto): cariótipo normal, del (5q), del(12p), del (20q), uma anormalidade dupla, incluindo del(5q);
 - Intermediário (2 pontos): deleção 7q, +8, +19, i(17q), e qualquer outro clone independente único ou duplo;
 - Alto (3 pontos): deleção 7, inv(3)/t(3q)/del(3q), anormalidades duplas, incluindo -7/del(7q), ou três anormalidades; e
 - Muito baixo (4 pontos): cariótipo complexo (≥ 3 anormalidades).
- Nível de hemoglobina:
 - ≥ 10 g/dL (0 ponto);
 - 8 a <10 g/dL (1 ponto); e
 - <8 g/dL (1.5 ponto).
- Contagem plaquetária:
 - $\geq 100,000$ /microlitro (0 ponto);
 - 50,000 a 100,000/microlitro (0.5 ponto); e
 - <50,000/microlitro (1 ponto).
- Contagem absoluta de neutrófilos:
 - ≥ 800 /microlitro (0 ponto); e
 - <800/microlitro (0.5 ponto).

O escore IPSS-R é calculado pela adição de cada um desses cinco valores, sendo dividido em cinco grupos com base no risco de desenvolvimento de LMA e na sobrevida global. O IPSS-R foi validado pela primeira vez em um conjunto de 7012 pacientes com SMD primária. Os 5 grupos de risco são:

- Risco muito baixo: ≤ 1.5 ;
- Baixo risco: >1.5 a >3;
- Médio risco: >3 a >4.5;
- Alto risco: >4.5 a >6; e
- Risco muito alto: >6.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Myelodysplastic syndromes: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2014

Diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2014

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: myelodysplastic syndromes

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2017

Asia

Guidelines for treating iron overload in myelodysplastic syndromes: a Taiwan consensus statement

Publicado por: Hematology Society of Taiwan

Última publicação em:
2014

Diretrizes de tratamento

Europa

Myelodysplastic syndromes: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2014

Diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2014

Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2011

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: myelodysplastic syndromes

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2017

Asia

Guidelines for treating iron overload in myelodysplastic syndromes: a Taiwan consensus statement

Publicado por: Hematology Society of Taiwan

Última publicação em:
2014

Artigos principais

- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, ed. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC; 2008.
- Steensma DP, Bennett JM. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2006;81:104-130. [Resumo](#)
- Greenberg PL, Attar E, Battiwalla M, et al. Myelodysplastic syndromes. J Natl Compr Canc Netw. 2008;6:902-926. [Resumo](#)
- Steensma DP. The changing classification of myelodysplastic syndromes: what's in a name? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:645-655. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Greenberg PL, Baer MR, Bennett JM, et al. Myelodysplastic syndromes clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2006;4:58-77. [Resumo](#)
- Srinivasan S, Schiffer CA. Current treatment options and strategies for myelodysplastic syndromes. Expert Opin Pharmacother. 2008;9:1667-1678. [Resumo](#)
- Fey MF, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010;21(suppl 5):v158-v161. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: myelodysplastic syndromes. <http://www.nccn.org/> (last accessed 18 September 2017). [Texto completo](#)
- Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. Blood. 2004;104:579-585. [Resumo](#)
- Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. Ann Hematol. 2008;87:527-536. [Resumo](#)
- Ross SD, Allen IE, Probst CA, et al. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Oncologist. 2007;12:1264-1273. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Wells RA, Leber B, Buckstein R, et al. Iron overload in myelodysplastic syndromes: a Canadian consensus guideline. Leuk Res. 2008;32:1338-1353. [Resumo](#)

Referências

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127:2391-2405. [Texto completo](#) [Resumo](#)

2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, ed. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC; 2008.
3. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2005;104:788-793. [Resumo](#)
4. Pomeroy C, Oken MM, Rydell RE, et al. Infection in the myelodysplastic syndromes. *Am J Med*. 1991;90:338-344. [Resumo](#)
5. Enright H, Jacobs HS, Vercellotti G, et al. Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol*. 1995;91:403-408. [Resumo](#)
6. Finelli CC. The myelodysplastic syndromes: Diagnosis, prognosis and therapy. *Ital J Med*. 2011;5:90-97.
7. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1992;82:358-367. [Resumo](#)
8. Bennett JM, Komrokji RS. The myelodysplastic syndromes: diagnosis, molecular biology and risk assessment. *Hematology*. 2005;10(Suppl 1):258-269. [Resumo](#)
9. Chen B, Zhao WL, Jin J, et al. Clinical and cytogenetic features of 508 Chinese patients with myelodysplastic syndrome and comparison with those in Western countries. *Leukemia*. 2005;19:767-775. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Steensma DP, Bennett JM. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:104-130. [Resumo](#)
11. Aul C, Bowen DT, Yoshida Y. Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 1998;83:71-86. [Resumo](#)
12. West RR, Stafford DA, Farrow A, et al. Occupational and environmental exposures and myelodysplasia: a case-control study. *Leuk Res*. 1995;19:127-139. [Resumo](#)
13. Greenberg PL, Attar E, Battiwalla M, et al. Myelodysplastic syndromes. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6:902-926. [Resumo](#)
14. Steensma DP. The changing classification of myelodysplastic syndromes: what's in a name? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:645-655. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Heaney ML, Golde DW. Myelodysplasia. *N Engl J Med*. 1999;340:1649-1660. [Resumo](#)
16. Bennett JM, Orazi A. Diagnostic criteria to distinguish hypocellular acute myeloid leukemia from hypocellular myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: recommendations for a standardized approach. *Haematologica*. 2009;94:264-268. [Texto completo](#) [Resumo](#)

17. Latagliata R, Petti MC, Fenu S, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome: acute myelogenous leukemia in patients treated for acute promyelocytic leukemia: an emerging problem. *Blood*. 2002;99:822-824. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120:2454-2465. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2007;25:3503-3510. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Greenberg PL, Baer MR, Bennett JM, et al. Myelodysplastic syndromes clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006;4:58-77. [Resumo](#)
21. Srinivasan S, Schiffer CA. Current treatment options and strategies for myelodysplastic syndromes. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9:1667-1678. [Resumo](#)
22. Fey MF, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(suppl 5):v158-v161. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: myelodysplastic syndromes. <http://www.nccn.org/> (last accessed 18 September 2017). [Texto completo](#)
24. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004;104:579-585. [Resumo](#)
25. Oliansky DM, Antin JH, Bennett JM, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of myelodysplastic syndromes: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:137-172. [Resumo](#)
26. Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol*. 2008;87:527-536. [Resumo](#)
27. Ross SD, Allen IE, Probst CA, et al. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2007;12:1264-1273. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E, et al. Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines. *Leuk Res*. 2010;34:1576-1588. [Resumo](#)
29. Miller W, Holden J, George E, et al. NICE guidance on azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia, and acute myeloid leukaemia. *Lancet Oncol*. 2011;12:326-327. [Resumo](#)
30. Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, et al. 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2010;95:303-310. [Texto completo](#) [Resumo](#)

31. National Institute for Health and Care Excellence. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. March 2011. <http://www.nice.org.uk/> (last accessed 3 July 2017). [Texto completo](#)
32. Lübbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29:1987-1996. [Resumo](#)
33. Sekeres MA. Lenalidomide in MDS: 4th time's a charm. *Blood*. 2011;118:3757-3758. [Resumo](#)
34. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011;118:3765-3776. [Resumo](#)
35. Leitch HA, Buckstein R, Shamy A, et al. The immunomodulatory agents lenalidomide and thalidomide for treatment of the myelodysplastic syndromes: a clinical practice guideline. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;85:162-192. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Stasi R, Amadori S, Newland AC, et al. Infliximab chimeric antitumor necrosis factor- α monoclonal antibody as potential treatment for myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2005;46:509-516. [Resumo](#)
37. Scott BL, Ramakrishnan A, Fosdal M, et al. Anti-thymocyte globulin plus etanercept as therapy for myelodysplastic syndromes (MDS): a phase II study. *Br J Haematol*. 2010;149:706-710. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Sekeres MA. Arsenic trioxide as a treatment for myelodysplastic syndrome. *Curr Hematol Malig Rep*. 2006;1:34-38. [Resumo](#)
39. Gore SD, Hermes-DeSantis ER. Future directions in myelodysplastic syndrome: newer agents and the role of combination approaches. *Cancer Control*. 2008;15 Suppl:40-49. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Kantarjian HM, Giles FJ, Greenberg PL, et al. Phase 2 study of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving azacitidine therapy. *Blood*. 2010;116:3163-3170. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P, et al. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *Cancer*. 2014;120:1838-1846. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89:2079-2088. [Erratum in: *Blood*. 1998;91:1100.] [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Haider M, Duncavage EJ, Afaneh KF, et al. New insight into the biology, risk stratification, and targeted treatment of myelodysplastic syndromes. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017;37:480-494. [Texto completo](#) [Resumo](#)

44. Jensen PD, Heickendorff L, Pedersen B, et al. The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. Br J Haematol. 1996;94:288-299. [Resumo](#)
45. Galanello R, Campus S, Origa R, et al. Deferasirox: pharmacokinetics and clinical experience. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012;8:123-134. [Resumo](#)
46. Wells RA, Leber B, Buckstein R, et al. Iron overload in myelodysplastic syndromes: a Canadian consensus guideline. Leuk Res. 2008;32:1338-1353. [Resumo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Nov 09, 2017.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Apar Kishor Ganti, MD, MS, FACP

Staff Physician

VA Nebraska-Western Iowa Health Care System, Professor, Division of Oncology-Hematology, Department of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE

DIVULGAÇÕES: AKG has received research grants from Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Merck, New Link Genetics, and Pfizer. AKG has been reimbursed for consulting work for Ariad Pharmaceuticals, Biodesix, and Pfizer. He is also in discussion with Fresenius-Kabi on a consulting contract for clinical trial development. None of the grants or payments relate to work involving myelodysplastic syndrome.

Alissa Marr, MD

Assistant Professor

Division of Oncology-Hematology, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE

DIVULGAÇÕES: AM declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

David P. Steensma, MD, FACP

Associate Professor of Medicine (Hematology) and Oncology

Division of Hematology, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN

DIVULGAÇÕES: DPS declares that he has no competing interests.

Adrian C. Newland, BA, MB, BCh, MA, FRCP, FRCPPath

Professor of Haematology

Queen Mary University, London, UK

DIVULGAÇÕES: ACN declares that he has no competing interests.