

Relatório de **recomendação**

Maio/2022

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Síndromes Mielodisplásicas de Baixo Risco



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
de Síndromes Mielodisplásicas de Baixo
Risco

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –
CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

APRESENTAÇÃO

A proposta de elaboração do PCDT de Síndromes Mielodisplásicas (SMD) de Baixo Risco é uma demanda proveniente da reorganização do PCDT de Anemia aplástica, mielodisplasia e neutropenias constitucionais e do Protocolo de Uso de Talidomida no tratamento da Síndrome Mielodisplásica. Este PCDT apresenta as recomendações para diagnóstico, classificação, estratificação de risco prognóstico para SMD e terapêutica para SMD de baixo risco no âmbito do SUS.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário da Conitec presentes na sua 108ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 04 e 05 de maio de 2022, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com parecer favorável.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICA DE BAIXO RISCO

1. INTRODUÇÃO

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são um grupo de neoplasias da medula óssea caracterizadas por hematopoese ineficaz e manifestada por displasia morfológica em células hematopoéticas e por citopenia(s) no sangue periférico, na ausência de outras causas que justifiquem a(s) citopenia(s)¹. Predominantemente uma doença dos idosos (a idade mediana dos pacientes ao diagnóstico é 75,7 anos), a SMD pode evoluir para leucemia mieloide aguda (LMA) e é mais comum em homens (aproximadamente 2:1)². Sua incidência no Reino Unido é de 3,72/100.000 habitantes/ano². Pacientes com suspeita de SMD devem ser avaliados por um especialista na área de hematologia para serem submetidos à investigação diagnóstica.

A SMD de baixo risco inclui pacientes classificados por meio do Sistema Internacional de Escore Prognóstico (*International Prognostic Scoring System* [IPSS])³ baixo e intermediário-1 e do Sistema Internacional de Escore Prognóstico Revisado (*Revised International Prognostic Scoring System* [IPSS-R])⁴ como muito baixo, baixo e intermediário até 3,5 pontos^{5,6}.

A única terapia curativa para a SMD é o transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico, reservado preferencialmente para pacientes abaixo de 75 anos e SMD de risco intermediário e alto definidos pelo IPSS e IPSS-R. O objetivo principal da terapia para as SMD de baixo risco é melhorar a(s) citopenia(s), a fim de prevenir complicações, como sangramento e infecções graves, reduzir a necessidade de transfusão de hemocomponentes e melhorar a qualidade de vida. A observação clínica, sem necessidade de terapia específica, pode ser a melhor opção para pacientes com SMD de baixo risco e citopenia(s) assintomática(s). A detecção de sinais de gravidade e/ou evolução da doença indicam a necessidade de terapia específica. Os indicadores de evolução são o agravamento de citopenia(s) e um número crescente de blastos no sangue periférico ou medula óssea e evolução clonal^{6,7}.

Como se trata de doença com curso clínico variável, o diagnóstico, a estratificação de risco e tratamento são feitos por médicos hematologistas. Diretrizes que abordam a melhor estratégia

terapêutica para grupos específicos de pacientes com SMD de baixo risco têm o potencial de oferecer a melhor terapia disponível e garantir a resposta hematológica, benefício na qualidade de vida e melhora da sobrevida em grupos específicos^{6,7}.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT envolveu a realização de revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos randomizados (ECR) para as sínteses de evidências e foram adotadas e/ou adaptadas as recomendações de diretrizes já publicadas para as tecnologias que se encontram disponíveis no SUS para as respectivas condições⁸. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- D46.0 Anemia refratária sem sideroblastos
- D46.1 Anemia refratária com sideroblastos
- D46.4 Anemia refratária, não especificada
- D46.7 Outras síndromes mielodisplásicas

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Diagnóstico clínico

Os pacientes com SMD podem ser assintomáticos ou apresentarem sinais e sintomas de fraqueza/astenia, infecções de repetição e/ou sangramento cutâneo mucoso decorrentes de anemia, neutropenia e/ou plaquetopenia, respectivamente. As SMD devem ser consideradas em todos os pacientes com citopenia(s) inexplicada(s) persistentes detectadas em exame de hemograma. A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu citopenia(s) como hemoglobina abaixo de 10 g/L, contagem absoluta de neutrófilos abaixo de $1,8 \times 10^9/L$ e plaquetas abaixo de $100 \times 10^9/L^1$.



Se o paciente apresentar citopenia(s) persistente e inexplicável, a confirmação do diagnóstico de SMD requer a exclusão de outras causas de citopenias e a presença de, pelo menos, um dos critérios a seguir^{1,9}:

- (i) displasia morfológica (envolvendo 10% ou mais de células da medula óssea em 1 ou mais linhagem);
- (ii) aumento de mieloblastos (maior ou igual a 5% e menor que 20%); ou
- (iii) evidência de clonalidade por meio de detecção de anormalidade citogenética característica de SMD.

Definir o diagnóstico de SMD pode ser desafiador. Outras causas de displasia morfológica devem ser excluídas e um período de observação seguido de reavaliações periódicas pode ser necessário. A displasia morfológica não ocorre apenas em pacientes com SMD e pode ocorrer após exposição a agente tóxico, em condições reativas (vide diagnóstico diferencial), na presença de anemias de outras causas, além de ter sido relatada em indivíduos saudáveis¹⁰. Além da identificação de sinais e sintomas de citopenia(s) e confirmação de citopenia(s) persistente(s) no exame de hemograma completo, o algoritmo sugerido para investigação diagnóstica de SMD inclui anamnese e exame físico completos, exames laboratoriais para investigar outras causas de citopenia(s), citomorfologia do esfregaço de sangue periférico e avaliação da medula óssea, conforme descritas no Quadro 1.

Quadro 1. Investigação clínica e laboratorial mínimas do paciente com suspeita de síndrome mielodisplásica.

Investigação	Dados coletados
Anamnese	Consumo de álcool Exposição prévia à quimioterapia/radioterapia Histórico familiar de SMD/LMA, trombocitopenia, neoplasia ou fibrose hepática/pulmonar Histórico nutricional, ambiental e/ou ocupacional (exposição a benzeno e chumbo) Deficiência nutricional
Exame físico	Características dismórficas (sugerindo falência medular congênita) Infecção, hematoma ou sangramento ativos
Exames de sangue	Hemograma completo Análise morfológica do esfregaço de sangue periférico Contagem de reticulócitos Dosagem de vitamina B12, ácido fólico, ferritina e estudo da cinética do

Investigação	Dados coletados
	ferro (ferro sérico, saturação de transferrina) Dosagem da lactato desidrogenase Teste de função hepática (enzimas hepáticas [TGO/AST e TGP/ALT] e canaliculares [FA e GGT], TTPA, TP, bilirrubinas [total e frações], eletroforese de proteínas séricas) Teste de função renal (ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, fósforo, urina de rotina) Sorologias para HIV, hepatite B e C, CMV Função tireoidiana (TSH e T4 livre) Investigação de doença autoimune (Fator antinúcleo e Fator reumatoide)
Exames de imagem	RX de tórax Ultrassonografia de abdômen
Aspirado e biópsia de medula óssea	Análise morfológica do aspirado de medula óssea (500 células) para avaliação de celularidade, displasias e contagem de blastos Coloração do ferro e quantificação de sideroblastos em anel Biópsia de medula óssea com coloração para reticulina Análise citogenética convencional com bandeamento G Análise citogenética molecular com FISH ^a e/ou SNP array ^b Imunofenotipagem com análise de expressão antigênica aberrante e quantificação dos blastos ^b Análise mutacional/genômica ^b

Legenda: LMA, leucemia mieloide aguda; SMD, síndrome mielodisplásica; TGO, transaminase oxalacética; AST, aspartato aminotransferase; TGP, transaminase pirúvica; ALT, alanina aminotransferase; FA, fosfatase alcalina; GGT, gama glutamil transferase; TTPA, tempo de tromboplastina parcial ativada; TP, tempo de protrombina; CMV, citomegalovírus; HIV, vírus da imunodeficiência humana; TSH, hormônio tireoestimulante; T4 livre, tetraiodotironina livre; FISH, hibridização fluorescente in situ; SNP, polimorfismo de nucleotídeo único.

Nota:

^a Não mandatário.

^b Não mandatário. Pode ser realizado apenas se estiver disponível.

Fonte: Adaptado de Killick et al., 2021⁶

Na ausência de outras causas de citopenia(s), deve-se realizar o aspirado de medula óssea (morfologia, avaliação de sideroblastos em anel e cariótipo) e a biópsia de medula óssea, conforme detalhado na Figura 1.

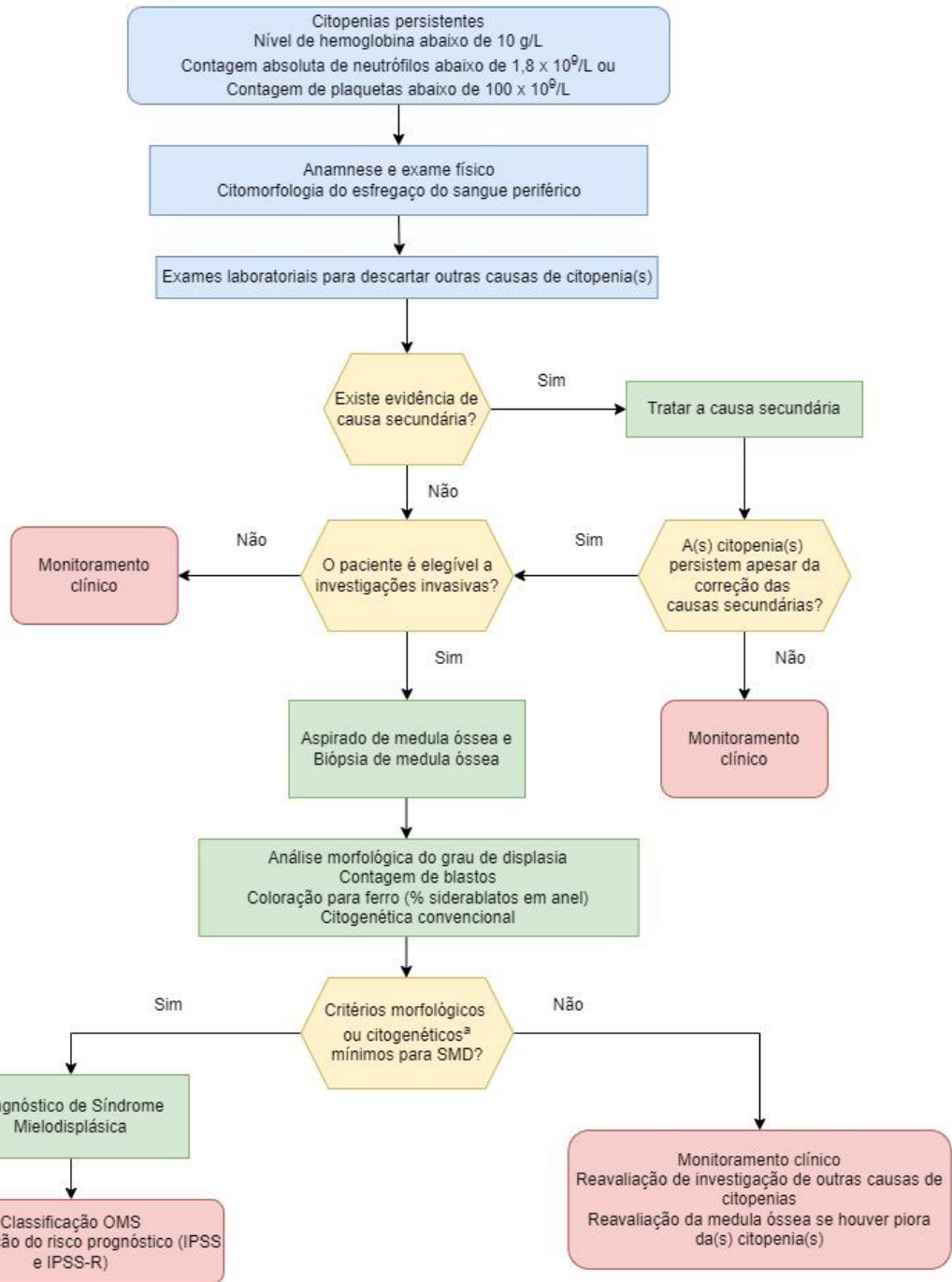


Figura 1. Algoritmo para diagnóstico da Síndrome Mielodisplásica

^aEvidência presuntiva de SMD: -7 ou del(7q); -5 ou del(5q); i(17q) t(17p) ou del(17p); -13 ou del(13q); del(11q); del(12p) ou t(12p); del(9q); Idic(X)(q13); t(11;16)(q23;p13-3); t(3;21)(q26-2;q22-1); t(1;3)(p36-3;q21-2); t(2;11)(p21;q23-3); inv(3)(q21q26-2)/t(3;3)(q21;q23-3); t(6;9) (p23;q34-1).

Fonte: Adaptado de Killick et al., 2021⁶

Avaliação morfológica

A avaliação morfológica é fundamental para o diagnóstico, classificação e prognóstico de SMD. As alterações morfológicas, incluindo displasias, devem ser avaliadas no esfregaço de sangue

periférico e de medula óssea, por um hematologista ou hematopatologista com experiência. Esfregaços e colorações de boa qualidade são essenciais para diagnóstico. Amostras frescas devem ser processadas dentro de 2 horas, sempre que possível, e o excesso de etilenodiamina tetraacético ácido (EDTA) deve ser estritamente evitado. A contagem diferencial ideal do esfregaço de medula óssea corado por May–Grunwald–Giemsa (ou equivalente) deve avaliar 500 ou mais células nucleadas, incluindo 30 ou mais megacariócitos, a presença de displasia nas séries eritroide, granulocítica e megacariocítica e a porcentagem de mieloblastos. A coloração com Azul da Prússia ou Perls deve ser realizada em todos os aspirados de medula para avaliar os estoques de ferro e quantificar os sideroblastos em anel.

Todos os pacientes com suspeita de SMD devem realizar biópsia de medula óssea para que as informações sobre a arquitetura da medula óssea, celularidade e fibrose (com coloração de reticulina) auxiliem no diagnóstico e na classificação de SMD. O padrão ouro para a contagem da porcentagem de mieloblastos é a avaliação morfológica do aspirado de medula óssea. No entanto, se o aspirado for de baixa qualidade, a biópsia de medula óssea pode ser utilizada para quantificar blastos usando imunohistoquímica^{1,9}.

Avaliação citogenética

Anormalidades cromossômicas que evidenciam um distúrbio clonal são detectadas por exame de cariótipo convencional com banda G em aproximadamente 50% dos pacientes com SMD. Algumas anormalidades recorrentes [mais comumente -5, del(5q), -7, del(7q), i(17q)] são consideradas definidoras de SMD em paciente com citopenia^{1,9,11}. A análise citogenética convencional de banda G de amostra de medula óssea deve ser realizada em todos os casos suspeitos de SMD para auxiliar no diagnóstico, prognóstico e tratamento. Quando nenhuma anormalidade for encontrada em uma amostra diagnóstica, no mínimo 20 metáfases devem ser examinadas e relatadas usando as recomendações do Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenética Humana^{12,13}. Nos casos em que a análise da banda G não é possível por ausência de metáfases, análises de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) podem ser realizadas para fins de detectar as principais anormalidades de significância prognóstica ou fornecer confirmação de clonalidade. Entretanto, as análises de FISH são limitadas à pesquisa de uma única anormalidade por exame e só devem ser realizadas se estiverem disponíveis.



Avaliação molecular

Metodologias de análise do genoma em larga escala podem fornecer informações relevantes sobre anormalidades cromossômicas, clonalidade e mutações, como análise de matriz de polimorfismos de nucleotídeo único^{14,15}, e sequenciamento em larga escala de todo o genoma^{1,16,17}, mas não são obrigatórias e não estão disponíveis no SUS.

Mutações somáticas podem ser identificadas em indivíduos saudáveis e, portanto, apenas a detecção de mutações não é considerada critério diagnóstico¹. As metodologias de avaliação do genoma em larga escala requerem alto custo de recursos humanos, equipamentos e insumos, padronizações e validações de análises e interpretações, e não são obrigatórias na avaliação diagnóstica e prognóstica dos pacientes com SMD.

A detecção de certas mutações associadas à SMD pode ser usada para estabelecer subtipos com relevância prognóstica. Mutações SF3B1 são encontradas em mais de 95% dos casos de SMD com sideroblastos em anel (SMD-SA)¹⁸. Na classificação revisada da OMS, a presença de uma mutação SF3B1 reduz a porcentagem de sideroblastos em anel necessária para um diagnóstico de SMD-SA de 15% a 5%¹. Em SMD-SA, a presença de mutação SF3B1 está associada a um prognóstico favorável¹⁸. Análises univariadas indicaram que mutações nos genes *ASXL1*, *EZH2*, *RUNX1* e *TP53* conferem prognóstico adverso, contudo, sua significância prognóstica em análises multivariadas ainda não foi consistentemente reproduzida em séries independentes^{16,17,19}.

Citometria de fluxo

A citometria de fluxo pode ser útil para quantificar a porcentagem de blastos. No entanto, este exame não é obrigatório para o diagnóstico de SMD porque os achados podem não estar precisamente correlacionados com a morfologia, devido à hemodiluição do aspirado, ao fenótipo da célula progenitora sem expressão de CD34^{20,21} ou à ausência de imunofenótipo específico. Os achados mais comuns são expressão de antígeno aberrante em progenitores mieloides, maturação aberrante das células das linhagens mieloides, monocíticas e eritroides e aumento de células CD34⁺. Achados imunofenotípicos, quando disponíveis, devem sempre ser interpretados em conjunto com achados da avaliação da morfologia e citogenética da medula óssea.

4.2. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico de SMD exige exclusão de outras causas de citopenias, conforme investigação complementar descrita no Quadro 1. Doenças ou condições sistêmicas que obrigatoriamente devem ser descartadas são: deficiências nutricionais, infecção por vírus do HIV, hepatites B e C, CMV, doenças autoimunes, hepática e renal, hipotireoidismo, neoplasias e uso de medicamentos.

Doenças da medula óssea também devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de SMD. Pacientes com SMD e medula óssea hipocelular representam cerca de 10 a 20% dos casos e são definidos pela OMS como SMD hipocelular^{1,22,23}; estes pacientes devem realizar citometria de fluxo para verificar a possibilidade de hemoglobinúria paroxística noturna. O diagnóstico diferencial com outras falências medulares, especialmente anemia aplástica, também deve ser considerado.

A SMD secundária à terapia citotóxica é classificada separadamente como neoplasia mieloide relacionada à terapia, um dos subgrupos da categoria da OMS definido como LMA e neoplasia de precursores mieloides¹.

Outra categoria definida pela OMS é a neoplasia mieloide com predisposição germinativa. Assim, é necessário investigar a história clínica e familiar dos pacientes para identificar quadro clínico de SMD com potencial predisposição germinativa¹. Nesses casos, é indicado o encaminhamento precoce do paciente a um centro com experiência clínica em síndromes de falência medular constitucional. A neoplasia mieloide com predisposição germinativa deve ser investigada caso o paciente apresente SMD ou LMA e, adicionalmente, pelo menos um dos seguintes achados^{24,25}:

- Histórico pessoal de múltiplos cânceres;
- Trombocitopenia, propensão a sangramento ou macrocitose precedendo o diagnóstico de SMD/LMA em alguns anos;
- Parentes de primeiro ou segundo grau com neoplasia hematológica;
- Parentes de primeiro ou segundo grau com tumor sólido consistente com predisposição germinativa; como, sarcoma, câncer de mama com surgimento precoce (pacientes com idade inferior a 50 anos), ou tumores cerebrais;

- Pigmentação anormal em unhas ou pele, leucoplaquia oral, fibrose pulmonar idiopática, doença hepática inexplicada, linfedema, infecções atípicas, imunodeficiências, anomalias congênitas dos membros, ou baixa estatura (no paciente ou parentes de primeiro ou segundo grau).
- Qualquer doador saudável de célula-tronco hematopoética que planeja doação a um membro da família acometido por malignidade hematológica com quaisquer uma das condições listadas acima ou que falhe em mobilizar células-tronco através dos protocolos padrões.

Avaliações complementares que podem auxiliar no diagnóstico diferencial em casos específicos estão indicadas no Quadro 2.

Quadro 2. Investigação complementar para auxiliar o diagnóstico diferencial em casos específicos.

Exames que auxiliam no diagnóstico diferencial

Citometria de fluxo para Hemoglobinúria Paroxística Noturna

Cariótipo de sangue periférico para avaliação de quebras cromossômicas para Anemia de Fanconi

Análise mutacional na suspeita de falência medular de causa constitucional^a

Análise do *status* mutacional para o gene *JAK2* em pacientes com características mieloproliferativas e/ou trombocitose

^a Portaria GM/MS nº 199, de 30 de Janeiro de 2014

Fonte: Adaptado de Killick et al., 2021⁶

4.3. Classificação das Síndromes Mielodisplásicas

A classificação da SMD baseia-se na avaliação morfológica. Todos os casos de SMD devem ser classificados de acordo com a Classificação da OMS vigente, revisada em 2016. Essa classificação deixou de ser focada em linhagens específicas de citopenia(s), passando a definir as SMD em^{1,26}:

- SMD com displasia de única linhagem (SMD-DUL);
- SMD com displasia de múltiplas linhagens (SMD-DML);
- SMD-SA: com DUL ou DML;
- SMD com deleção 5q;
- SMD com excesso de blastos (SMD-EB): tipo 1 e tipo 2;

- SMD não classificada (SMD-NC): com 1% de blastos, com DUL e pancitopenia, baseada em alterações citogenéticas específicas.

A Classificação da OMS para Síndrome Mielodisplásica vigente está descrita no Quadro 3.

Quadro 3. Classificação da síndrome mielodisplásica

Classificação	Linhagens displásicas (Nº)	Citopenia(s) ^a (Nº)	Sideroblastos em anel na medula óssea (%)	Blastos no sangue periférico e medula óssea (%)	Alterações cromossômicas detectadas por análise citogenética convencional e definidoras do subtipo
SMD com displasia de única linhagem (SMD-DUL)	1	1-2	<15/<5 ^b	MO <5, SP <1, Sem bastões de Auer	Quaisquer, a menos que satisfaça todos os critérios para SMD com del(5q) isolada
SMD com displasia de múltiplas linhagens (SMD-DML)	2-3	1-3	<15/<5 ^b	MO <5, SP <1, Sem bastões de Auer	Quaisquer, a menos que satisfaça todos os critérios para SMD com del(5q) isolada
SMD com sideroblastos em anel (SMD-SA)					
SMD com sideroblastos em anel e displasia de única linhagem (SMD-SA-DUL)	1	1-2	≥15/≥5 ^b	MO <5%, SP <1%, Sem bastões de Auer	Quaisquer, a menos que satisfaça todos os critérios para SMD com del(5q) isolada
SMD com sideroblastos em anel e displasia de múltiplas linhagens (SMD-SA-DML)	2-3	1-3	≥15/≥5 ^b	MO <5, SP <1, Sem bastões de Auer	Quaisquer, a menos que satisfaça todos os critérios para SMD com del(5q) isolada
SMD com del(5q) isolada	1-3	1-2	Nenhum qualquer	ou MO <5, SP <1, Sem bastões de Auer	del(5q) isolada ou com uma anormalidade adicional, exceto perda do cromossomo 7 ou del(7q)
SMD com excesso de blastos (SMD-EB)					
SMD-EB1	1-3	1-3	Nenhum qualquer	ou MO 5-9 ou SP 2-4, MO <10 e SP <5	Quaisquer

Classificação	Linhagens displásicas (Nº)	Citopenia(s) ^a (Nº)	Sideroblastos em anel na medula óssea (%)	Blastos no sangue periférico e medula óssea (%)	Alterações cromossômicas detectadas por análise citogenética convencional e definidoras do subtipo
SMD-EB2	1-3	1-3	Nenhum qualquer	Sem bastões de Auer ou MO 10-19 ou SP 5-19, Ou bastões de Auer em MO e SP <20	Quaisquer
SMD não classificada (SMD-NC)					
com 1% de blastos	1-3	1-3	Nenhum qualquer	ou MO <5, SP <1 ^c , Sem bastões de Auer	Quaisquer
com displasia de única linhagem (DUL) e pancitopenia	1	3	Nenhum qualquer	ou MO <5, SP <1, Sem bastões de Auer	Quaisquer
Baseado em alterações citogenéticas específicas	0	1-3	<15 ^d	MO <5, SP <1, Sem bastões de Auer	Anormalidade definidoras de SMD ^e

Legenda: MO, medula óssea; SP, sangue periférico;

Nota:

^aCitopenias definidas como concentração de hemoglobina inferior a 10 g/L, contagem de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$ e contagem absoluta de neutrófilos inferior a $1,8 \times 10^9/L$. Monócitos em SP deve estar abaixo de $1 \times 10^9/L$.

^bSe a mutação em SF3B1 for presente.

^c1% de blastos em SP devem ser registrados em duas ou mais ocasiões separadas.

^dCasos com $\geq 15\%$ de sideroblastos em anel, por definição, tem displasia eritroide significativa e são classificados como SMD-SA-DUL

^e-7 ou del(7q); -5 ou del(5q); i(17q) t(17p) ou del(17p); -13 ou del(13q); del(11q); del(12p) ou t(12p); del(9q); Idic(X)(q13); t(11;16)(q23;p13·3); t(3;21)(q26·2;q22·1); t(1;3)(p36·3;q21·2); t(2;11)(p21;q23·3); inv(3)(q21q26·2)/t(3;3)(q21;q23·3); t(6;9) (p23;q34·1).

Digno de nota, a Síndrome mielodisplásica (SMD) associada à terapia e a SMD/neoplasia mieloproliferativa crônica (NMP) são classificadas pela OMS na categoria Neoplasias Mieloides Associadas à Terapia.

Fonte: Adaptado de Swerdlow SH et al., 2017¹.



4.3.1. Estratificação de Risco Prognóstico das Síndromes Mielodisplásicas

Desde a sua publicação em 1997, os índices de prognóstico internacionais, incluindo o Sistema Internacional de Escore Prognóstico (IPSS) e o Sistema Internacional de Escore Prognóstico Revisado (IPSS-R), têm sido uma importante ferramenta para avaliar o prognóstico de pacientes adultos com SMD^{3,4}. O IPSS define quatro categorias de risco prognóstico: baixo, intermediário 1, intermediário 2 e alto risco³. Já o IPSS-R utiliza os mesmos parâmetros que o IPSS (risco citogenético, porcentagem de blastos na medula óssea e citopenias), mas utiliza uma estratificação de risco citogenético atualizada (conforme Quadro 4)¹¹ e também considera a gravidade da(s) citopenia(s)⁴.

Quadro 4. Categorias de risco citogenético para SMD utilizado para o IPSS-R

Risco citogenético	Alterações citogenéticas definidoras do risco
Muito bom	-Y, del(11q)
Bom	Normal, del(5q), del(12q), del(20q), alteração dupla que inclua del(5q)
Intermediário	del(7q), +8, +19, i(17q), quaisquer outros clones independentes simples ou duplos
Ruim	-7, inv(3), alteração dupla incluindo -7/del(7q), complexo: 3 anomalias
Muito ruim	Complexo: >3 anomalias

Fonte: Adaptado de Schanz J et al, 2012¹¹.

A pontuação específica do paciente na IPSS-R é definida considerando a categoria de risco citogenético, a porcentagem de blastos na medula óssea, a gravidade da anemia (concentração de hemoglobina), da plaquetopenia e da neutropenia, conforme descrito na Tabela 1.

Para cálculo do escore prognóstico, os pontos atribuídos ao paciente em cada um dos cinco critérios indicados na Tabela 1 devem ser somados. A pontuação final indicará as categorias de risco definidas pelo IPSS-R: muito baixo, baixo, intermediário, alto e muito alto risco conforme indicado na Tabela 2. Uma ferramenta para cálculo do IPSS-R está disponível no sítio eletrônico do do UK MDS Forum (<http://www.ukmdsforum.org.uk/>)⁴.

Tabela 1. Sistema de Pontuação definido para o Sistema Internacional de Escore Prognóstico Revisado (IPSS-R)

Variável prognóstica	Pontuação a ser atribuída para cada variável						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Risco citogenético	Muito bom	-	Bom	-	Intermediário	Ruim	Muito ruim
Porcentagem de blastos na medula óssea	≤ 2	-	$>2 < 5$	-	5-10	>10	-
Concentração de hemoglobina (g/L)	≥ 10	-	8 - <10	<80	-	-	-
Contagem de plaquetas ($\times 10^9/L$)	≥ 100	50- <100	<50	-	-	-	-
Contagem de neutrófilos ($\times 10^9/L$)	$\geq 0,8$	$<0,8$	-	-	-	-	-

Fonte: Adaptado de Greenberg PL et al., 2012⁴.

Cada categoria de risco do IPSS-R apresenta diferentes desfechos clínicos de sobrevida global e sobrevida livre de evolução para LMA, conforme descrito na Tabela 2⁴. Ao diagnóstico, o prognóstico de todos os pacientes deve ser calculado usando o IPSS-R e também o IPSS.

Tabela 2. Categorias de risco de acordo com a pontuação do Sistema Internacional de Escore Prognóstico Revisado (IPSS-R) e desfechos clínicos para pacientes com SMD

Categoria de risco	Pontuação	Anos de sobrevida (mediana)	Anos decorridos até que 25% dos pacientes evoluam a LMA (mediana)
Muito baixo	$\leq 1,5$	8,8	Não alcançado
Baixo	$>1,5 - 3$	5,3	10,8
Intermediário	$>3 - 4,5$	3,0	3,2
Alto	$>4,5 - 6$	1,6	1,4
Muito alto	>6	0,8	0,73

Legenda: LMA, leucemia mieloide aguda.

Fonte: Adaptado de Greenberg PL et al., 2012⁴.

A SMD de baixo risco inclui pacientes classificados como IPSS baixo ou intermediário-1 ou IPSS-R muito baixo, baixo e intermediário até 3,5 pontos. Já os pacientes com SMD de alto risco são

aqueles classificados como IPSS intermediário-2 e alto ou IPSS-R intermediário acima de 3,5 pontos, alto e muito alto^{5,6}.

Os pacientes devem ser tratados de acordo com suas características clínicas e biológicas individuais, considerando suas preferências e as do médico. O prognóstico dos pacientes com SMD deve ser reavaliado regularmente, especialmente quando ocorrer perda de resposta a um tratamento e piora das contagens hematimétricas⁶.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devem ser incluídos nesse PCDT os pacientes adultos com idade maior ou igual a 18 anos com diagnóstico de SMD baixo risco (IPSS baixo ou intermediário-1 ou IPSS-R muito baixo, baixo e intermediário até 3,5 pontos).

Para o uso de alfaepoetina, serão incluídos apenas pacientes com SMD de baixo risco e anemia sintomática (Hb menor ou igual a 10 g/L).

Para uso de filgrastim, serão incluídos pacientes com SMD de baixo risco e:

- (i) contagem de neutrófilos abaixo de $0,5 \times 10^9/L$ e infecções resistentes ou infecções de repetição ou;
- (ii) diagnóstico de anemia e que não apresentem resposta eritroide satisfatória após uso de alfaepoetina durante 16 semanas.

Para o uso de talidomida, serão incluídos apenas os pacientes diagnosticados com anemia refratária sem sideroblastos (D46.0), anemia refratária com sideroblastos (D46.1) ou anemia refratária, não especificada (D46.4), que não responderam a alfaepoetina, que consentirem com o uso do medicamento e que atendam, um dos seguintes critérios:

- (i) pacientes do sexo masculino ou do sexo feminino em idade não reprodutiva;
- (ii) pacientes do sexo feminino em idade reprodutiva que estejam utilizando, pelo menos, dois métodos contraceptivos, dos quais no mínimo um deve ser de barreira, há pelo menos 1 mês antes do início do tratamento e que apresentem dois testes de gravidez negativos, feitos com método sensível.

(iii) pacientes do sexo feminino em idade fértil que tenham sido submetidas a procedimento de esterilização.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos para o uso de algum medicamento preconizado neste Protocolo os pacientes que apresentarem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação absoluta ao respectivo medicamento, independentemente de faixa etária ou condição clínica.

Para o uso de filgrastim, serão excluídos pacientes com contagem de neutrófilos acima de $10 \times 10^9/L$.

Para o uso de talidomida, serão excluídos pacientes com neuropatia periférica grau II ou maior, mulheres grávidas ou que tenham intenção de engravidar, que não estejam utilizando métodos contraceptivos e pacientes que não concordem ou não assinem o Termo de Responsabilidade/Esclarecimento.

7. CASOS ESPECIAIS

Durante a gestação e durante o período de amamentação, as mulheres devem ser preferencialmente elegíveis para tratamento de suporte e necessitam ser avaliadas individualmente. A indicação de tratamento medicamentoso deverá ser avaliada individualmente conforme riscos e benefícios específicos de cada medicamento.

8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

8.1. Tratamento não farmacológico

Os cuidados de suporte com transfusões de hemocomponentes são fundamentais para o tratamento de pacientes com SMD.



Transfusão de concentrado de hemácias

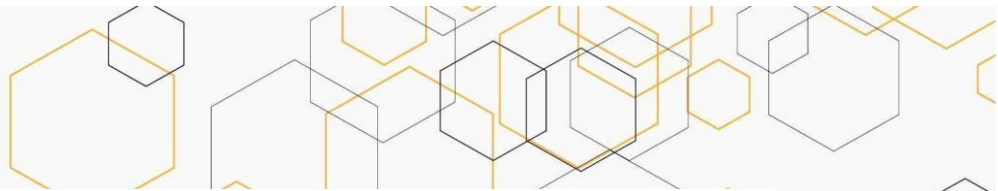
Em SMD, a dependência de transfusão de concentrado de hemácias está associada à diminuição de sobrevida global e sobrevida livre de evolução para LMA, além de redução na qualidade de vida^{27,28}. O suporte transfusional com concentrado de hemácias está associado com riscos de aloimunização^{29,30}. Os protocolos transfusionais são definidos pela unidade de saúde e devem incluir hemácias fenotipadas para os antígenos Rh e Kell³¹ ou fenotipagem estendida³². Hemocomponentes irradiados são recomendados para pacientes com SMD submetidos ao tratamento com globulina antitimocítica ou TCTH alogênico³³. Embora a gravidade da anemia tenha um grande impacto na sobrevida e qualidade de vida em pacientes com SMD³⁴, não se conhece a amplitude da melhora pelas diferentes políticas de transfusão de eritrócitos. Os médicos podem optar por aplicar uma conduta transfusional individualizada e orientada pelos sintomas. Na prática, são frequentemente utilizados limiares específicos de hemoglobina, sendo geralmente utilizado 8 g/L^{35,36}.

Transfusão de plaquetas

A transfusão de plaquetas unitárias ou aférese de plaquetas em SMD é comum, mas os protocolos são definidos pela unidade de saúde. Um estudo retrospectivo envolvendo pacientes com anemia aplásica grave descreveu uma abordagem sem transfusão profilática de plaquetas e verificou que evitar transfusões desnecessárias de plaquetas em pacientes sem sinais de sangramento reduz a necessidade de atendimento ambulatorial, melhora a qualidade de vida e pode reduzir o risco de refratariedade plaquetária³⁷. Pacientes com trombocitopenia crônica apresentando sangramento de grau 2 ou superior, de acordo com a definição da OMS, devem receber transfusões de plaquetas^{37,38,39}.

Planejamento conjunto

Todos os pacientes devem ser acompanhados por um especialista, para que estejam cientes de seu diagnóstico e das opções terapêuticas existentes. Cada paciente deve ser reavaliado regularmente, de forma individualizada²⁷.



Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico

Em pacientes de SMD, o TCTH alogênico está indicado apenas para os casos de risco intermediário ou alto definidos pelo IPSS e IPSS-R, no âmbito do SUS em conformidade com a Portaria de Consolidação nº 4/2017⁴⁰.

Os pacientes de baixo risco definidos pelo IPSS e IPSS-R devem ser acompanhados a fim de verificar a progressão da SMD. Em caso de evolução para risco intermediário ou alto, a decisão de realizar o TCTH alogênico nos pacientes elegíveis deve ser feita caso a caso, avaliando paciente, doador e fatores de doença conhecidos por influenciar os resultados do TCTH alogênico⁴¹. Não há consenso na literatura sobre a realização de TCTH em pacientes com SMD de baixo risco definidos pelo IPSS e IPSS-R e o procedimento precoce não é recomendado devido à redução subsequente na expectativa de vida.

8.2. Tratamento farmacológico

Agentes estimulantes da eritropoese - alfaepoetina

A terapia com agente estimulador de eritropoese (alfaepoetina) é considerada primeira linha de tratamento de pacientes adultos com SMD de baixo risco com anemia sintomática (Hb menor ou igual a 10 g/L)^{42,43,44,45,46}.

O tratamento com alfaepoetina deve ser iniciado após o diagnóstico de SMD e antes da dependência transfusional estabelecida^{47,48}. Após o uso de alfaepoetina, a resposta eritroide do paciente pode ser completa, com nível de hemoglobina acima de 11,5 g/L e independência transfusional; ou parcial, com um incremento de hemoglobina acima de 2 g/L e independência transfusional, enquanto o nível de hemoglobina permanecer abaixo de 11,5 g/L. Alguns pacientes podem alcançar resultados potencialmente benéficos com o aumento do intervalo entre as transfusões, embora não se reconheça este parâmetro como critério de resposta⁷.

Ao iniciar o tratamento, os pacientes devem ser monitorados por até 24 semanas de terapia. Durante as primeiras oito semanas de tratamento, deve-se utilizar a dose inicial de alfaepoetina e, nas oito semanas seguintes, as doses mais altas, se necessário⁴⁶. Caso não haja resposta satisfatória após 16 semanas, deve-se iniciar o tratamento concomitante com filgrastim por mais oito semanas, antes de considerar que o paciente falhou no tratamento com alfaepoetina. Após este período, os pacientes que atingiram uma resposta eritroide completa ou parcial devem

continuar em tratamento de longo prazo com a dose mínima de alfaepoetina necessária para manter a resposta ou até que a resposta seja perdida⁷.

Pacientes em terapia com alfaepoetina podem desenvolver deficiência de ferro absoluta ou funcional, aumento do risco de eventos cardiovasculares graves, tais como trombose venosa, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e tromboembolismo venoso. Em um estudo randomizado de alfaepoetina, não foi relatado evento tromboembólico de grau 3 ou 4 ou acidente vascular cerebral nos pacientes tratados⁴⁶. Assim, apesar de o risco de trombose ser baixo, deve-se interromper o uso de alfaepoetina se o nível de hemoglobina for superior a 12 g/dL ou se ocorrer um rápido aumento na hemoglobina (acima de 1 g/dL em duas semanas). O paciente pode retornar ao uso de doses mais baixas de alfaepoetina com monitoramento cuidadoso dos valores da hemoglobina e do hematócrito.

No início do tratamento, pode haver aumento da pressão arterial após a administração de alfaepoetina, quando o hematócrito está aumentando agudamente. Em pacientes com insuficiência renal crônica, observa-se maior risco de encefalopatia hipertensiva e convulsões, particularmente naqueles com histórico anterior de convulsões. Também foram observadas cefaleia, náusea, falta de ar, edema, vômito, taquicardia e diarreia em alguns pacientes. Pode ocorrer eritema no local da injeção e sintomas semelhantes aos da gripe (como artralgias e mialgias), que duram de 2 a 4 horas.

A alfaepoetina foi avaliada pela Conitec para o tratamento de pacientes adultos com SMD de baixo risco, com recomendação favorável.

Fator estimulador de colônias de granulócitos - filgrastim

O fator de crescimento de colônias de granulócitos (G-CSF/filgrastim) está indicado para pacientes com SMD de baixo risco com contagem de neutrófilos abaixo de $0,5 \times 10^9/L$ e com infecções resistentes ou infecções de repetição^{49,50}. O filgrastim também deve ser utilizado por pacientes adultos com diagnóstico de SMD de baixo risco e anemia, que não apresentem resposta eritroide satisfatória ao uso de alfaepoetina após 16 semanas^{42,45,50}.

Como não existem dados suficientes sobre a utilização de filgrastim em mulheres grávidas e sobre sua excreção no leite humano, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres durante a gravidez ou que estejam amamentando, a menos que o benefício do seu uso supere os riscos.

Talidomida

A talidomida está indicada para o tratamento de adultos com diagnóstico de SMD de baixo risco, refratários ao tratamento com alfaeopetina.

Considerando os riscos de teratogenia, conforme as orientações do Anexo IV da Resolução da Diretoria Colegiada nº 11, de 22 de março de 2011, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, para a dispensação de talidomida, é obrigatório o consentimento do paciente. Além disso, só poderão utilizar o medicamento pacientes do sexo masculino ou do sexo feminino em idade não reprodutiva e pacientes do sexo feminino em idade reprodutiva que estejam utilizando dois ou mais métodos contraceptivos, dos quais no mínimo um método de barreira, há pelo menos 1 mês antes do início do tratamento e com a apresentação de dois testes de gravidez negativos, feitos com método sensível. No entanto, o uso desses métodos é desnecessário no caso de mulheres que tenham sido submetidas a procedimento de esterilização. Os métodos anticoncepcionais devem ser mantidos durante o uso do medicamento e, pelo menos, até 1 mês após o término do tratamento. A talidomida é proibida para mulheres grávidas ou com chance de engravidar ou que estejam amamentando.

Um estudo de braço único envolvendo pacientes com SMD de baixo risco tratados com talidomida indicou melhora hematológica. Contudo, a maioria dos pacientes suspendeu o medicamento antes da 16ª semana devido à ocorrência de efeitos adversos⁵¹. Em outro estudo de braço único, planejou-se administrar 200 mg de talidomida diários aos pacientes. No entanto, devido à alta proporção de pacientes que necessitaram interromper o tratamento antes da 12ª semana devido aos efeitos colaterais, o protocolo foi alterado para administração de 50 mg/dia. Os pacientes que utilizaram 50 mg e 200 mg por dia foram avaliados após 12 semanas de tratamento. Atingiram resposta hematológica eritroide, 27% dos pacientes no grupo que utilizou 200 mg/dia e 21% no grupo que utilizou 50 mg/dia. Verificou-se a necessidade de redução da dose antes da 12ª semana em 25 pacientes⁵².

Além da teratogenicidade, outro efeito adverso do uso da talidomida é a neuropatia periférica, a qual deve ser monitorada pois, quanto mais precoce o seu diagnóstico, maiores são as chances de reversão do quadro. Em caso de neuropatia periférica grau I (parestesia, fraqueza ou perda de reflexos sem perda de função), deve-se considerar redução da dose. Já em caso de neuropatia periférica grau II ou maior (interferindo com a função), o uso de talidomida deve ser suspenso.

Lenalidomida

Na Europa, a lenalidomida é utilizada no tratamento de pacientes com SMD com IPSS baixo e intermediário 1 ou IPSS-R com pontuação <3,5 e dependente de transfusão com del(5q) isolado (com até uma anormalidade adicional diferente de 7/7q) que falharam ou não responderam a agente estimulador de eritropoetina. Em pacientes com SMD de baixo risco com deleção de 5q, o uso de lenalidomida apresentou resultados significativos na melhora da resposta hematológica eritroide, na sobrevida global e na progressão para LMA, além de estar relacionada com menos reações adversas quando comparada com a talidomida^{53,54,55,56}.

As evidências existentes apontam para a ausência de benefício da lenalidomida para pacientes com mais de 5% de blastos na medula óssea, presença de anormalidade citogenética, monossomia do 7 ou 7q associada a del(5q) e presença de duas anormalidades citogenéticas adicionais a del(5q)⁵⁶. Além disso, pacientes com del(5q) isolado e mutação TP53 têm pior prognóstico e maior chance de falha na terapia com lenalidomida^{19,57}.

Este Protocolo não recomenda o uso de lenalidomida para SMD de baixo risco, uma vez que sua incorporação não foi avaliada pela Conitec.

Imunossupressão com globulina antitimocítica e ciclosporina

O tratamento de imunossupressão com ciclosporina associada à imunoglobulina antitimocítica apresenta melhores resultados quando comparado ao suporte transfusional padrão na resposta hematológica eritroide dos pacientes com SMD de baixo risco^{58,59}.

Este Protocolo não recomenda o uso de imunossupressão com ciclosporina e globulina antitimocítica para SMD de baixo risco, uma vez que sua ampliação de uso para essa indicação não foi avaliada pela Conitec.

Quelação de ferro

Pacientes com SMD de baixo risco que desenvolverem sobrecarga de ferro devem ser avaliados para indicação de desferroxamina, deferiprona ou deferasirox conforme definido no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Sobrecarga de Ferro vigente.

8.2.1. Medicamentos

- Alfaeopetina: solução injetável ou pó para solução injetável contendo 10.000 UI;
- Filgrastim: solução injetável contendo 300 microgramas (mcg);
- Talidomida: comprimidos de 100 mg.

8.2.2. Esquemas de administração

- Alfaeopetina: a dose inicial deve ser de 30.000 a 40.000 UI (ou 450 UI/kg) por semana, administrados por via subcutânea. Na ausência de resposta após oito semanas, a dose pode ser aumentada até 60.000 UI (cerca de 1.050 UI/kg) por semana, dose única ou duas administrações. Doses maiores que 60.000 UI por semana não são toleradas. Pacientes com baixo peso e com déficit de função renal devem utilizar dose reduzida de alfaeopetina.
- Filgrastim: para tratamento da neutropenia, a dose recomendada é de 5 mcg/kg/dia. Para uso associado à alfaeopetina, recomenda-se uma dose inicial de 300 mcg por semana, dividida em duas a três administrações. A dose pode ser aumentada para até 900 mcg, divididas em três administrações semanais, caso o paciente não responda à dose usual.
- Talidomida: a dose inicial é 100 mg/dia por via oral, em dose única, durante 4 semanas, com aumento da dose a cada mês, conforme a tolerância do paciente. Doses acima de 200 mg/dia devem ser divididas em duas a quatro administrações diárias, 1 hora após as refeições. A dose de resposta ao tratamento varia entre 200 mg e 400 mg ao dia, sendo esta última a dose máxima diária. A redução da dose diária para 100 mg ou 50 mg foi associada à diminuição de eventos adversos.

8.2.3. Critérios de interrupção e tempo de tratamento

- Alfaepoetina: deve-se interromper o tratamento caso não haja resposta eritroide completa após a 24ª semana de tratamento, considerando o ajuste de dose e o uso associado ao filgrastim durante as oito últimas semanas. Pacientes que atinjam uma resposta eritroide completa ou parcial devem continuar em terapia de longo prazo na dose mínima de alfaepoetina necessária para manter a resposta ou até que a resposta seja perdida.
- Filgrastim: para correção da neutropenia, o tratamento deve ser mantido a critério clínico, de acordo com a recorrência de infecções e contagem de neutrófilos. Para o uso associado à alfaepoetina, caso o paciente tenha atingido a resposta eritroide completa ou parcial, seu uso deve ser mantido em terapia de longo prazo na dose mínima necessária para manter a resposta ou até que a resposta seja perdida. O uso de filgrastim deve ser interrompido na ausência de resposta eritroide após oito semanas de seu uso associado à alfaepoetina.
- Talidomida: o tratamento deve ser mantido enquanto houver ação terapêutica sem intolerância ao medicamento. Não havendo resposta terapêutica com 12 a 16 semanas, o tratamento deve ser suspenso.

9. MONITORAMENTO

Para o monitoramento do uso de alfaepoetina, deve-se realizar hemograma a cada quinze dias, durante o primeiro mês, seguido de hemograma mensal até a 24ª semana de tratamento. Em caso de resposta completa, deve-se manter o tratamento e realizar um hemograma trimestralmente. A conduta pode ser individualizada conforme os valores de hemoglobina e dependência transfusional de cada paciente. O monitoramento da contagem de neutrófilos e dos valores de hemoglobina é obrigatório para definição de resposta e para evitar valores de hemoglobina acima de 12 g/dL.

Para o monitoramento de filgrastim, o paciente deve realizar hemogramas semanais ou quinzenais até a definição da dose ideal de acordo com a necessidade e resposta. Para correção de neutropenia, a dose de filgrastim deve ser ajustada para manter contagem de neutrófilos acima de $1 \times 10^9/L$. Para uso associado à alfaepoetina, a dose de filgrastim deve ser adequada

para dobrar a contagem inicial de leucócitos nos pacientes com contagem de leucócitos abaixo de $1,5 \times 10^9/L$ no início do tratamento, ou para manter a contagem de leucócitos nos pacientes com leucócitos entre 6 e $10 \times 10^9/L$ no início do tratamento.

Em relação à talidomida, deve-se realizar, a cada três meses, hemograma com plaquetas e dosagem sérica de fosfatase alcalina e enzimas hepáticas. Além disso, mulheres em idade fértil devem ser monitoradas quanto à possibilidade de gravidez. O aumento de enzimas hepáticas pode ocorrer em raros casos e, quando for superior a duas vezes o limite superior de referência, a talidomida deve ser suspensa até a normalização do exame. Também deve-se suspender a talidomida nos casos em que houver surgimento de sintomas e sinais compatíveis com neuropatia periférica. Pacientes vivendo com HIV devem submeter-se a monitoramento da quantificação viral a cada 3 meses, pois pode haver um aumento dos níveis de RNAm do vírus HIV devido ao uso de talidomida. O uso de talidomida causa sonolência e, portanto, os pacientes devem ser orientados a não operar máquinas ou dirigir carro. O efeito sedativo da talidomida é aumentado quando a talidomida é associada a barbitúricos, clorpromazina e reserpina.

Devido à possibilidade de interação medicamentosa com talidomida, devem ser cuidadosamente monitorados pacientes em tratamento com os seguintes medicamentos: agentes quimioterápicos neurotóxicos, como cisplatina, etoposídeo, alcaloides da vinca ou taxanos; antirretrovirais conhecidos associados à neuropatia periférica, como estavudina e didanosina; tuberculostáticos como isoniazida, etambutol e etionamida; bortezomibe, cloranfenicol, dapsona, fenitoína, hidralazina, lítio, metronidazol, nitrofurantoína e óxido nítrico.

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Pacientes com SMD de baixo risco devem ser atendidos em hospitais com serviço de hematologia, habilitados ou não em oncologia, e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

Devem ser observados os critérios de inclusão, manutenção e exclusão estabelecidos neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas, dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

A dispensação e o fornecimento de filgrastim diferem se para uso hospitalar ou ambulatorial e se em oncologia ou não, há de se atentar para os meios de acesso a esse medicamento. Se hospitalar: custeio incluído na respectiva AIH – Autorização de Internação Hospitalar ou em APAC–Oncologia (03.04.08.001-2 Fator estimulante de crescimento de colônias de granulócitos, procedimento secundário a quimioterapia); se ambulatorial: CEAF – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (06.04.25.001-0 - filgrastim 300 mcg injetável por frasco-ampola ou seringa preenchida) ou APAC–Oncologia (03.04.08.001-2 Fator estimulante de crescimento de colônias de granulócitos/macrófagos, procedimento secundário a quimioterapia)”.

Quanto à talidomida, este medicamento é adquirido pelo Ministério da Saúde e dispensado por farmacêutico nas Unidades Públicas Dispensadoras de Talidomida credenciadas pela autoridade sanitária competente, conforme os artigos nº 11 e nº 30 da RDC nº 11/2011 da Anvisa.

Destaca-se que, segundo os artigos nº 14 e nº 15 da RDC nº. 11/2011 da Anvisa), os usuários de talidomida deverão ser cadastrados pela Área de Assistência Farmacêutica das Secretarias Estaduais de Saúde, e o Ministério da Saúde manterá o Cadastro Nacional de Usuários do Medicamento à Base de Talidomida. Informações complementares estão disponíveis no endereço eletrônico www.saude.gov.br/cgafme.

Para prescrever medicamentos à base de Talidomida, o médico deve ser cadastrado pela autoridade sanitária local e utilizar a Notificação de Receita de Talidomida (Anexo VI da RDC nº. 11/2011 da Anvisa), obtida junto a esta autoridade. Conforme o artigo nº. 27 da RDC, a prescrição para pacientes internados em estabelecimentos hospitalares deve ser realizada mediante receita ou outro documento equivalente, subscrita em papel privativo do estabelecimento. Em ambos os casos, a prescrição deve ser acompanhada de termo de responsabilidade/esclarecimento.

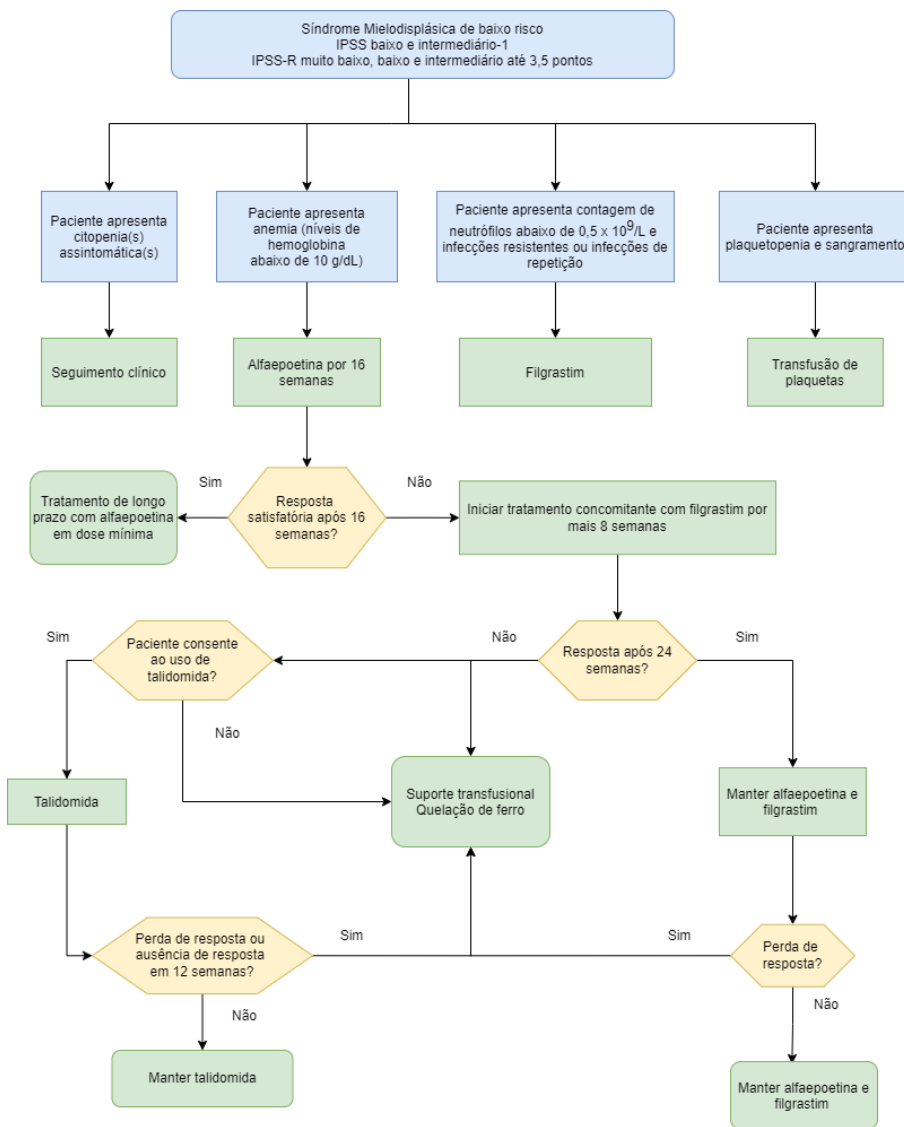
Todos os demais requisitos estabelecidos na RDC nº11/2011 da Anvisa devem ser seguidos pelos médicos e demais profissionais da saúde envolvidos no atendimento ao paciente. O acesso à legislação completa pode ser realizado por meio do link: <http://talidomida.anvisa.blogspot.com.br/>.

11. FLUXO DE TRATAMENTO

O algoritmo para tratamento de pacientes com SMD de baixo risco está descrito na Figura 2.

Figura 2. Algoritmo para tratamento de Síndrome Mielodisplásica de baixo risco no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Legenda: IPSS, *International Prognostic Scoring System*/ Sistema Internacional de Escore Prognóstico; IPSS-R, *Revised International Prognostic Scoring System*/ Sistema Internacional de Escore Prognóstico Revisado.





12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

Durante o uso da talidomida, é obrigatória, a cada consulta, a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do Termo de Responsabilidade/Esclarecimento para o usuário da Talidomida, de acordo com o modelo constante nos anexos V-A e V-B da RDC nº 11/2011 da Anvisa.



13. REFERÊNCIAS

1. Steven Swerdlow, Elias Campo NH. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4t. IARC; 2017.
2. Roman E, Smith A, Appleton S, et al. Myeloid malignancies in the real-world: Occurrence, progression and survival in the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network 2004-15. *Cancer Epidemiol*. 2016;42:186-198. doi:10.1016/j.canep.2016.03.011
3. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-2088. doi:10.1182/blood.v89.6.2079
4. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-2465. doi:10.1182/blood-2012-03-420489
5. Pfeilstocker M, Tuechler H, Sanz G, et al. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. 2016;128(7):902-910. doi:10.1182/blood-2016-02-700054.
6. Killick SB, Wiseman DH, Quek L, et al. British Society for Haematology guidelines for the diagnosis and evaluation of prognosis of Adult Myelodysplastic Syndromes. *Br J Haematol*. 2021;194(2):282-293. doi:10.1111/bjh.17621
7. Killick SB, Ingram W, Culligan D, et al. British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2021;194(2):267-281. doi:10.1111/bjh.17612
8. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(7):760-768. doi:10.1016/j.jclinepi.2014.01.006
9. Valent P, Orazi A, Steensma DP, et al. Oncotarget 73483 www.impactjournals.com/oncotarget Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions Priority Review. *Oncotarget*. 2017;8(43):73483-73500. www.impactjournals.com/oncotarget/
10. Steensma DP. Dysplasia has a differential diagnosis: Distinguishing genuine myelodysplastic syndromes (MDS) from mimics, imitators, copycats and impostors. *Curr Hematol Malig Rep*. 2012;7(4):310-320. doi:10.1007/s11899-012-0140-3
11. Schanz J, Tüchler H, Solé F, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):820-829. doi:10.1200/JCO.2011.35.6394
12. Rack KA, van den Berg E, Haferlach C, et al. European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. *Leukemia*. 2019;33(8):1851-1867. doi:10.1038/s41375-019-0378-z
13. Chun K, Hagemeyer A, Iqbal A, Slovak ML. Implementation of standardized international karyotype scoring practices is needed to provide uniform and systematic evaluation for patients with myelodysplastic syndrome using IPSS criteria: An International Working Group on MDS Cytogenetics Study. *Leuk Res*. 2010;34(2):160-

165. doi:10.1016/j.leukres.2009.07.006
14. Makishima H, Rataul M, Gondek LP, et al. FISH and SNP-A karyotyping in myelodysplastic syndromes: Improving cytogenetic detection of del(5q), monosomy 7, del(7q), trisomy 8 and del(20q). *Leuk Res.* 2010;34(4):447-453. doi:10.1016/j.leukres.2009.08.023
 15. Maclejewski JP, Tiu R V., O'Keefe C. Application of array-based whole genome scanning technologies as a cytogenetic tool in haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2009;146(5):479-488. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07757.x
 16. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2014;28(2):241-247. doi:10.1038/leu.2013.336
 17. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2013;122(22):3616-3627. doi:10.1182/blood-2013-08-518886
 18. Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, et al. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. *Blood.* 2015;126(2):233-241. doi:10.1182/blood-2015-03-633537
 19. Jädersten M, Saft L, Smith A, et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):1971-1979. doi:10.1200/JCO.2010.31.8576
 20. Porta MGD, Picone C, Pascutto C, et al. Multicenter validation of a reproducible flow cytometric score for the diagnosis of low-grade myelodysplastic syndromes: Results of a European LeukemiaNET study. *Haematologica.* 2012;97(8):1209-1217. doi:10.3324/haematol.2011.048421
 21. Van De Loosdrecht AA, Alhan C, Béné MC, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: Report from the first European LeukemiaNet working conference on flow cytometry in myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2009;94(8):1124-1134. doi:10.3324/haematol.2009.005801
 22. 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(2):264-268. doi:10.3324/haematol.13755
 23. Bono E, McLornan D, Travaglino E, et al. Clinical, histopathological and molecular characterization of hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 2019;33(10):2495-2505. doi:10.1038/s41375-019-0457-1
 24. Churpek JE, Lorenz R, Nedumgottil S, et al. Proposal for the clinical detection and management of patients and their family members with familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia predisposition syndromes. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(1):28-35. doi:10.3109/10428194.2012.701738
 25. Godley LA, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: Management and surveillance. *Blood.* 2017;130(4):424-432. doi:10.1182/blood-2017-02-735290
 26. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.*

27. Sekeres MA, Maciejewski JP, List AF, et al. Perceptions of Disease State, Treatment Outcomes, and Prognosis Among Patients with Myelodysplastic Syndromes: Results from an Internet-Based Survey. *Oncologist*. 2011;16(6):904-911. doi:10.1634/theoncologist.2010-0199
28. Wood EM, McQuilten ZK. Outpatient transfusions for myelodysplastic syndromes. *Hematology*. 2020;2020(1):167-174. doi:10.1182/hematology.2020000103
29. Evers D, Middelburg RA, de Haas M, et al. Red-blood-cell alloimmunisation in relation to antigens' exposure and their immunogenicity: a cohort study. *Lancet Haematol*. 2016;3(6):e284-e292. doi:10.1016/S2352-3026(16)30019-9
30. Singhal D, Kutyna MM, Chhetri R, et al. Red cell alloimmunization is associated with development of autoantibodies and increased red cell transfusion requirements in myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2017;102(12):2021-2029. doi:10.3324/haematol.2017.175752
31. Lin Y, Saskin A, Wells RA, et al. Prophylactic RhCE and Kell antigen matching: impact on alloimmunization in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Vox Sang*. 2017;112(1):79-86. doi:10.1111/vox.12455
32. Milkins C, Berryman J, Cantwell C, et al. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transfus Med*. 2012;(July). doi:10.1111/j.1365-3148.2012.01199.x
33. Foukaneli T, Kerr P, Bolton-Maggs PHB, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components. *Br J Haematol*. 2020;191(5):704-724. doi:10.1111/bjh.17015
34. Stauder R, Yu G, Koinig KA, et al. Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: A European LeukemiaNet study. *Leukemia*. 2018;32(6):1380-1392. doi:10.1038/s41375-018-0089-x
35. Mo A, McQuilten ZK, Wood EM, Weinkove R. Red cell transfusion thresholds in myelodysplastic syndromes: a clinician survey to inform future clinical trials. *Intern Med J*. 2017;47(6):695-698. doi:10.1111/imj.13434
36. Stanworth SJ, Killick S, McQuilten ZK, et al. Red cell transfusion in outpatients with myelodysplastic syndromes: a feasibility and exploratory randomised trial. *Br J Haematol*. 2020;189(2):279-290. doi:10.1111/bjh.16347
37. Sagmeister M, Oec L, Gmür J. A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. *Blood*. 1999;93(9):3124-3126. doi:10.1182/blood.v93.9.3124
38. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2017;176(3):365-394. doi:10.1111/bjh.14423
39. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE et al. Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. In: *Annals of Internal Medicine*. ; 2015:205-213.
40. Ministério da Saúde. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. PORTARIA DE CONSOLIDAÇÃO N° 4, DE 28 DE SETEMBRO DE 2017. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html
41. Yu Z-P, Ding J-H, Sun A-N, Ge Z, Chen B-A, Wu D-P. A Randomized Study Comparing

Stem Cell Transplantation Versus Conventional Therapy for Low- and Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes Patients. *Stem Cells Dev.* 2017;26(15):1132-1139. doi:10.1089/scd.2017.0031

42. Affentranger L, Bohlius J, Hallal M, Bonadies N. Efficacy of granulocyte colony stimulating factor in combination with erythropoiesis stimulating agents for treatment of anemia in patients with lower risk myelodysplastic syndromes: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;136(January):37-47. doi:10.1016/j.critrevonc.2019.01.021
43. Park S, Greenberg P, Yucel A, et al. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. *Br J Haematol.* 2019;184(2):134-160. doi:10.1111/bjh.15707
44. Ferrini PR, Grossi A, Vannucchi AM, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1998;103(4):1070-1074. doi:10.1046/j.1365-2141.1998.01085.x
45. Thompson JA, Gilliland DG, Prchal JT, et al. Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2000;95(4):1175-1179. doi:10.1182/blood.v95.4.1175.004k51_1175_1179
46. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia.* 2018;32(12):2648-2658. doi:10.1038/s41375-018-0118-9
47. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: Significant effects on quality of life. *Br J Haematol.* 2003;120(6):1037-1046. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04153.x
48. Buckstein R, Balleari E, Wells R, et al. ITACA: A new validated international erythropoietic stimulating agent-response score that further refines the predictive power of previous scoring systems. *Am J Hematol.* 2017;92(10):1037-1046. doi:10.1002/ajh.24842
49. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3187-3205. doi:10.1200/JCO.2006.06.4451
50. Hutzschenreuter F, Monsef I, Kreuzer KA, Engert A, Skoetz N. Granulocyte and granulocyte-macrophage colony stimulating factors for newly diagnosed patients with myelodysplastic syndromes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(2). doi:10.1002/14651858.CD009310.pub2
51. Bouscary D, Legros L, Tulliez M, et al. A non-randomised dose-escalating phase II study of thalidomide for the treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndromes: The Thal-SMD-2000 trial of the Groupe Français des Myélodysplasies. *Br J Haematol.* 2005;131(5):609-618. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05817.x
52. Tamburini J, Elie C, Park S, et al. Effectiveness and tolerance of low to very low dose thalidomide in low-risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2009;33(4):547-550. doi:10.1016/j.leukres.2008.06.005

53. 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(14):3765-3776. doi:10.1182/blood-2011-01-330126
54. Revicki DA, Brandenburg NA, Muus P, Yu R, Knight R, Fenaux P. Health-related quality of life outcomes of lenalidomide in transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with a chromosome 5q deletion: Results from a randomized clinical trial. *Leuk Res*. 2013;37(3):259-265. doi:10.1016/j.leukres.2012.11.017
55. Giagounidis A, Mufti GJ, Mittelman M, et al. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: A subset analysis from the MDS-004 study. *Eur J Haematol*. 2014;93(5):429-438. doi:10.1111/ejh.12380
56. Lian XY, Zhang ZH, Deng ZQ, et al. Efficacy and safety of lenalidomide for treatment of low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with or without 5q deletion: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(11):1-16. doi:10.1371/journal.pone.0165948
57. Scharenberg C, Giai V, Pellagatti A, et al. Progression in patients with low- and intermediate-1-risk del(5q) myelodysplastic syndromes is predicted by a limited subset of mutations. *Haematologica*. 2017;102(3):498-508. doi:10.3324/haematol.2016.152025
58. Passweg JR, Giagounidis AAN, Simcock M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: A prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care - SAKK 33/99. *J Clin Oncol*. 2011;29(3):303-309. doi:10.1200/JCO.2010.31.2686
59. Stahl M, Bewersdorf JP, Giri S, Wang R, Zeidan AM. Use of immunosuppressive therapy for management of myelodysplastic syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2020;105(1):102-111. doi:10.3324/haematol.2019.219345

ALFAEPOETINA, FILGRASTIM E TALIDOMIDA

Eu, _____ (nome do [a] paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de alfaeopoetina, filgrastim e talidomida, indicada para o tratamento de Síndromes Mielodisplásicas de baixo risco .

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- O uso de alfaeopoetina pode aumentar os valores de hemoglobina, reduzir os sintomas de anemia e reduzir a necessidade de transfusão de concentrado de hemácias.
- O uso de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF/filgrastim) associado a alfaeopoetina pode aumentar os valores de hemoglobina, reduzir os sintomas de anemia e reduzir a necessidade de transfusão de concentrado de hemácias.
- O uso de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF/filgrastim) pode aumentar a contagem de neutrófilos e reduzir a recorrência de infecções.
- O uso de talidomida pode aumentar os valores de hemoglobina, reduzir os sintomas de anemia e reduzir a necessidade de transfusão de concentrado de hemácias.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

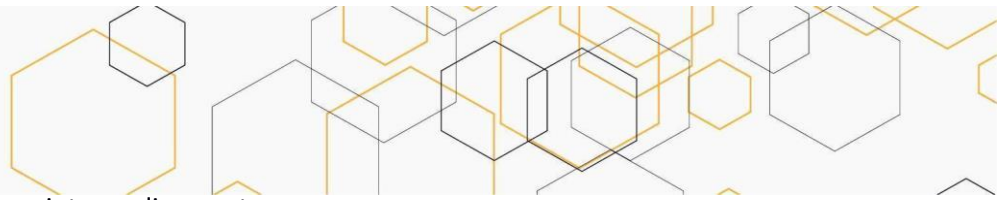
- Os efeitos adversos mais comuns da alfaeopoetina são: aumento da pressão arterial, cefaleia, náusea, falta de ar, edema, vômito, taquicardia e diarreia em alguns pacientes. Pode ocorrer eritema no local da injeção e sintomas semelhantes aos da gripe (como artralgias e mialgias), que duram de 2 a 4 horas.
- O uso de alfaeopoetina pode causar: deficiência de ferro absoluta ou funcional, aumento do risco de eventos cardiovasculares graves, tais como trombose venosa, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e tromboembolismo venoso, principalmente quando níveis de Hb alvo atingem mais de 12 g/dL ou um rápido aumento na hemoglobina acima de 1 g/dL em duas semanas. Em pacientes com insuficiência renal crônica, as chances de encefalopatia hipertensiva e convulsões aumentam, particularmente naqueles com histórico anterior de convulsões. Consultas e exames durante o tratamento são necessários.

- Os efeitos adversos mais comuns de filgrastim são: dor musculoesquelética geral (mais frequente), esplenomegalia, trombocitopenia, diarreia, anemia, reação no local de injeção, cefaleia, hepatomegalia, alopecia, osteoporose. Reações alérgicas incluindo anafilaxia, rash cutâneo, urticária, angioedema, dispneia e hipotensão
- A talidomida é classificada na gestação como categoria X pelo FDA.
- O principal evento adverso da talidomida é a teratogenicidade. Outros eventos adversos mais comuns são cardiovasculares (edema, hipotensão ortostática), neurológicos (fadiga, sonolência, tontura, neuropatia periférica, confusão, ansiedade, agitação, febre, cefaleia), dermatológicos (rash cutâneo, descamação, síndrome de Stevens-Johnson, pele seca, acne), endócrinos (hipercalcemia), gastrointestinais (constipação, náuseas, anorexia, alteração do peso, diarreia), hematológicos, principalmente nos doentes de AIDS (leucopenia, neutropenia, anemia, linfadenopatia), hepáticos (aumento de transaminases e bilirrubinas), neuromusculares (fraqueza, tremor, mialgia, parestesia, artralgia), renais (hematúria), respiratórios (dispneia), diaforese (sudorese excessiva) e complicações tromboembólicas, incluindo trombose venosa profunda e trombose pulmonar. Menos comumente, ocorre edema facial, insônia, vertigem, dor, dermatite, prurido, alteração ungueal, dislipidemia, xerostomia, flatulência, dor dentária, impotência sexual, disfunção hepática, rigidez de nuca, dor cervical ou lombar, albuminúria. A neuropatia periférica pode deixar sequelas, e deve-se estar atento a esta complicação, pois quanto mais precoce o seu diagnóstico, maiores são as chances de reversão do quadro. Em caso de neuropatia periférica grau I (parestesia, fraqueza ou perda de reflexos sem perda de função), deve-se considerar redução da dose; em caso de neuropatia periférica grau II ou maior (interferindo com a função), a talidomida deve ser suspensa.
- A talidomida pode causar neuropatia periférica que pode ser irreversível, agravar a neuropatia periférica pré-existente. Consultas e exames durante o tratamento são necessários.
- Todos esses medicamentos são contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistência do uso do medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não



Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- () Alfaepoetina
- () Filgrastim
- () Talidomida

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	F:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

1. Escopo e finalidade da Diretriz

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Síndromes Mielodisplásicas de Baixo Risco contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS). O painel de especialistas incluiu médicos hematologistas.

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

A elaboração desse documento foi iniciada em 19 de maio de 2021, com a realização de uma reunião de escopo, a qual definiu as questões clínicas apresentadas neste documento. Não foram realizadas reuniões de recomendações junto ao painel de especialistas, pois o grupo elaborador optou por adotar as recomendações presentes nos documentos previamente publicados:

- Portarias SAS/MS nº 113 de 4 de fevereiro de 2016 (PCDT de Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores Estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilos).
- Portarias SAS/MS nº 493 de 11 de junho de 2015 (Protocolo de Uso de Talidomida no Tratamento da Síndrome Mielodisplásica).

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Colaboração externa

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.



Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de elaboração do PCDT de Síndromes Mielodisplásicas de Baixo Risco foi apresentada na 98ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 19 de abril de 2022. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec, com a exclusão dos códigos da CID não especificados. A proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 108ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

3. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT envolveu a realização de revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos randomizados (ECR) para as sínteses de evidências e foram adotadas e/ou adaptadas as recomendações de diretrizes já publicadas para as tecnologias que se encontram disponíveis no SUS para as respectivas condições. Na sequência, são apresentadas para cada uma das questões clínicas, os métodos e resultados das buscas, as recomendações do painel e um resumo das evidências. Para as tecnologias recomendadas, foram apresentadas justificativas e as considerações gerais.

QUESTÃO 1: Para pacientes adultos com Síndrome Mielodisplásica de baixo risco (SMD-BR), o uso da alfaeopetina, quando comparada ao suporte transfusional, é seguro, eficaz e custo-efetivo?

Recomendação:

Após avaliação pela Conitec, houve recomendação favorável à ampliação de uso da alfaeopetina para tratar pacientes com Síndrome Mielodisplásica de Baixo Risco (SMD-BR) no âmbito do SUS.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População	Indivíduos adultos diagnosticados com SMD-BR
Intervenção	Alfaeopetina
Comparador	Suporte transfusional
Desfechos	Resposta eritroide; Sobrevida; Qualidade de vida e Segurança

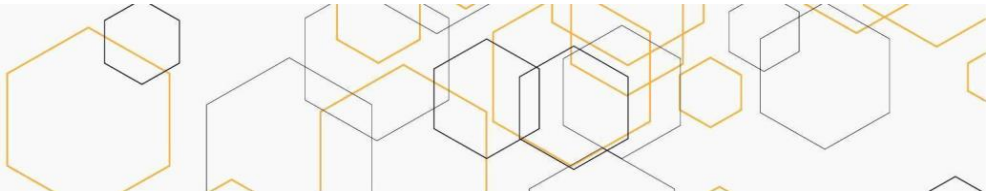


Métodos e resultados da busca:

Para realizar a análise de evidências, foram utilizadas as referências e síntese de evidências apresentadas no Relatório de Recomendação nº 698/2022, relativo à proposta de ampliação de uso da alfaepoetina. Utilizou-se a estratégia ilustrada no Quadro A, com a finalidade de se elaborar uma síntese de evidências atualizadas. Além de consultar as referências citadas, foi realizada a busca nas bases PubMed, EMBASE e Cochrane Reviews. Os resultados dessas bases foram exportados para a base RAYYAN®, permitindo que dois observadores independentes fizessem a avaliação dos artigos encontrados, sendo que as divergências foram posteriormente resolvidas, após a abertura do cegamento, em reunião presencial, e um terceiro revisor serviu para auxiliar em casos específicos. Além dessa estratégia citada anteriormente, os dois avaliadores consultaram as referências bibliográficas utilizadas para a composição das duas RS publicadas recentemente sobre o tema^{1,2}, para identificar alguma publicação adicional que não tenha sido evidenciada pela estratégia de busca inicial. Durante a busca manual, observou-se que essas revisões citavam um artigo que não tinha sido identificado pela estratégia de busca inicial. Sendo assim, o mesmo foi incluído após a leitura. Dessa forma, três artigos descrevendo ensaios clínicos randomizados e controlados foram avaliados nesse primeiro momento^{3,4,5} para a síntese de evidências (Figura A).

Quadro A – Descritores utilizados e número de publicações identificadas nas bases de dados consultadas para responder à questão sobre o uso de alfaepoetina em pacientes adultos com Síndrome Mielodisplásica de baixo risco.

Base de dados	Termos	Publicações
PUBMED (Medline)	(EPO or epoetin or "erythropoietin stimulating proteins" or "erythropoietin stimulating agents" or ea or "epoetin alfa" or "epoetin alfa"[Mesh]) AND (" Low risk Myelodysplastic syndromes"[Mesh] or "Myelodysplastic syndrome" or myelodysplasia)	205
Embase	#1 (epo OR 'epoetin'/exp OR epoetin OR 'erythropoietin stimulating proteins' OR 'erythropoietin stimulating agents' OR esa OR 'epoetin alfa'/exp OR 'epoetin alfa' OR 'recombinant erythropoietin'/exp OR 'recombinant erythropoietin') 76102 hits #2 ("Myelodysplastic syndromes"/exp or "Myelodysplastic syndrome" or MDS or myelodysplasia) 102703 hits #3 ("Blood transfusion"/exp or "Blood transfusion") 247134 hits #4 'clinical trial'/exp AND topic OR ('phase 3 clinical trial':ab,ti AND topic:ab,ti) OR ('phase 2 clinical trial':ab,ti AND topic:ab,ti)	279



Base de dados	Termos	Publicações
	OR 'randomized controlled trial'/exp OR ('randomized controlled trial'/exp AND topic) 695009 hits #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4	
Cochrane Reviews	#1 EPO 2319 hits #2 epoetin 1628 hits #3 “erythropoietin stimulating proteins” 1 hits #4 “erythropoietin stimulating agents” 65 hits #5 ESA 1021 hits #6 “epoetin alfa” 1094 hits #7 MeSH descriptor: [Epoetin Alfa] explode all trees 697 hits #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 6113 hits #9 MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees 727 hits #10 “Myelodysplastic syndrome” 1727 hits #11 MDS 5622 hits #12 myelodysplasia 286 hits #13 #10 OR #11 OR #12 OR #13 6684 hits #14 MeSH descriptor: [Blood Transfusion] explode all trees 3646 hits #15 “Blood transfusion” 9374 hits #16 MeSH descriptor: [Clinical Trials as Topic] explode all trees 48407 hits #17 ("Controlled Clinical Trial"):pt 90431 hits #18 ("randomized controlled trial"):pt 518722 hits #19 ("clinical trial"):pt 328394 hits #20 MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trial] explode all trees 119 hits #21 MeSH descriptor: [Random Allocation] explode all trees 20643 hits	762

Base de dados	Termos	Publicações
	#22 MeSH descriptor: [Clinical Trials as Topic] explode all trees 48407 hits #23 (placebo):ti,ab,kw 321949 hits #24 (randomly):ti,ab,kw 264798 hits #25 "clinical trial" 680104 hits #26 MeSH descriptor: [Double-Blind Method] explode all trees 142481 hits #27 ("double-blind"):ti,ab,kw 298459 hits #28 #15 OR #16 10330 hits #29 #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 1132401 hits #30 #9 AND #14 AND #29 AND #30	
Total	-	1246

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

- (a) Tipos de participantes: Pacientes adultos (>18 anos) diagnosticados com SMD-BR
- (b) Tipo de intervenção: Alfaepoetina
- (c) Tipos de estudos: RS e/ou ensaio clínico randomizado (ECR)
- (d) Desfechos: Resposta eritroide; Sobrevida; Qualidade de vida e Segurança
- (e) Idioma: Não foi utilizada restrição em relação à linguagem

Dois ECRs que utilizaram alfaepoetina subcutânea comparada com placebo foram selecionados a partir de uma busca bibliográfica conduzida nas bases PubMed, EMBASE e Cochrane Reviews.

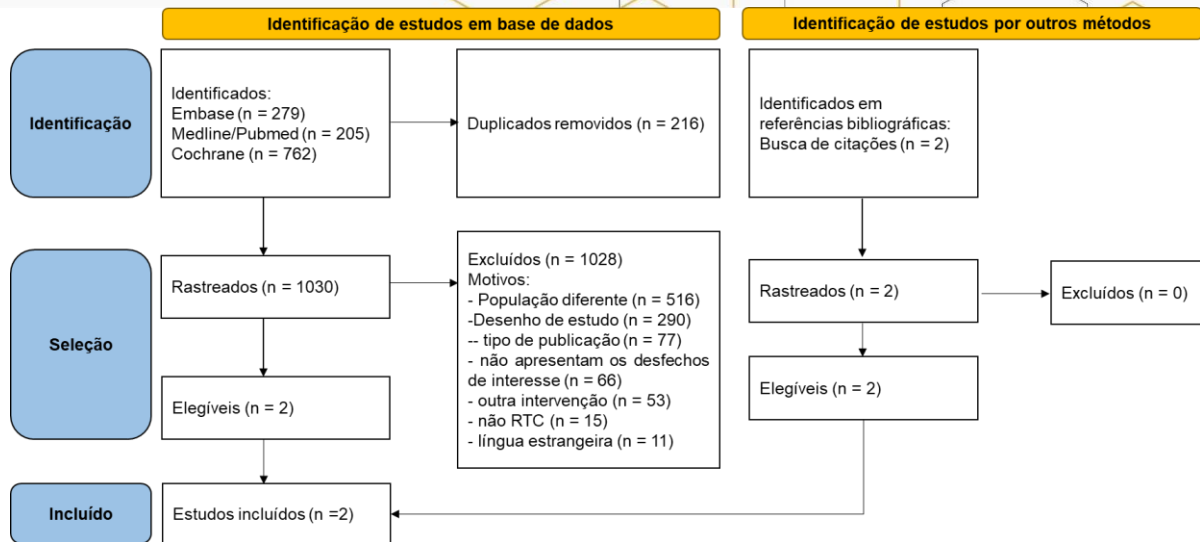


Figura A – Fluxograma de busca, localização, seleção e inclusão de estudos sobre o uso da alfaepoetina, segundo recomendações do checklist PRISMA.

Resumo das evidências:

Dois ECRs identificados utilizaram alfaepoetina subcutânea comparada com grupo placebo, sendo que o estudo realizado em 2018⁵ foi considerado o mais adequado, pois apresentava os resultados clínicos de acordo com a classificação atual da SMD e de resposta eritroide esperada, além de ter sido realizado em 27 centros colaboradores. Fenaux et al.⁵, consideraram os resultados de 128 pacientes, apresentando resposta eritroide para alfaepoetina em 31,8% dos pacientes do grupo intervenção, em comparação a 4,6% dos pacientes do grupo placebo ($p < 0,01$), após seguimento de 24 semanas. Além desse estudo, recuperou-se uma pesquisa publicada em 1988 pelo *Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes* que considerou os resultados de 75 pacientes, alcançando resposta eritroide plena ou parcial combinadas em 36,8% dos indivíduos do grupo intervenção e em 10,8% dos pacientes do grupo placebo ($p < 0,05$), após seguimento de oito semanas³.

Sendo assim, uma meta-análise foi realizada considerando esses dois estudos^{3,5}, totalizando 123 pacientes incluídos no grupo intervenção e 80 pacientes incluídos no grupo controle. Como resultado, a resposta eritroide alcançada foi de 33,3% no grupo intervenção e 7,5% no grupo controle, levando a um risco relativo (RR) de 4,34 (IC95% 1,91-9,85). Além da resposta eritroide, a meta-análise avaliou a segurança da alfaepoetina, obtendo valores semelhantes de eventos adversos no grupo intervenção e controle, alcançando RR de 0,96 (IC95% 0,69-1,34). Apenas um estudo avaliou a qualidade de vida, e não houve diferença nesse desfecho entre os grupos em qualquer período. Entretanto, a qualidade de vida na 24ª semana de uso foi significativamente diferente entre os pacientes que responderam à alfaepoetina e o grupo placebo (Escore do índice EQ-5D $p = 0,034$). A qualidade da evidência dos

estudos foi avaliada utilizando-se o GRADE⁶, sendo classificada como moderada para os desfechos resposta eritroide, qualidade de vida e segurança, conforme apresentado no Relatório de Recomendação nº 698/2022. A sobrevida com o uso do medicamento não foi avaliada porque não foi encontrada referência na literatura para este desfecho.

Justificativa para a recomendação:

O grupo elaborador optou por recomendar a ampliação de uso da alfaepoetina para o tratamento de pacientes com SMD de baixo risco (SMD-BR) com indicação de uso no SUS, uma vez que houve recomendação favorável pela Conitec.

Considerações gerais e para implementação:

Em relação ao uso de alfaepoetina para o tratamento de pacientes adultos com SMD de baixo risco, a evidência considerada foi composta por dois ECR de qualidade moderada, de acordo com o GRADE⁶, com resultados favoráveis quanto aos desfechos resposta eritroide e segurança, conforme meta-análise conduzida. A análise de custo-efetividade encontrou que, em relação ao suporte transfusional, o uso da alfaepoetina pode proporcionar uma redução de R\$ 7.659,52/ano por paciente com RCEI de - R\$ 294,38, ou seja, haveria uma economia com o uso dessa tecnologia para o tratamento da SMD-BR. Na avaliação de impacto orçamentário, a incorporação da alfaepoetina resultaria em economia de recursos de até 51,9% (até R\$ 321 milhões), em relação ao cenário referência (suporte transfusional). O Plenário da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, nos dias 09 e 10 de fevereiro de 2022, deliberou recomendação final favorável à ampliação de uso da alfaepoetina para o tratamento de pacientes com Síndrome Mielodisplásica de Baixo Risco no âmbito do SUS. Os membros da Conitec consideraram os resultados apresentados (resposta eritroide, qualidade de vida, segurança e avaliação econômica), bem como os argumentos relacionados ao acesso ao medicamento, levantados pelo Plenário, para tomar essa decisão.

Inclusão:

- Pacientes adultos com diagnóstico de SMD de baixo risco e anemia.

Exclusão:

- Não se aplica.



Contraindicações:

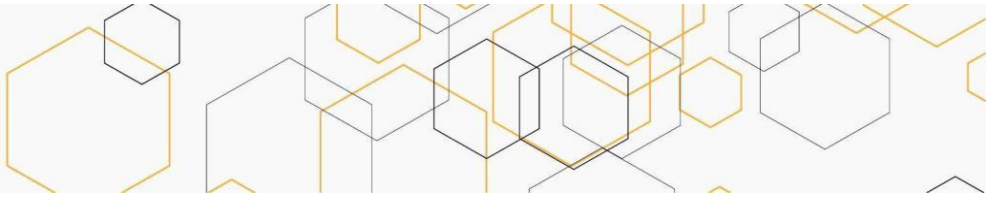
- A alfaeopetina é contraindicada nos casos conhecidos de hipersensibilidade à alfaeopetina, à albumina sérica humana ou a produtos derivados de células de mamíferos.

Casos especiais:

- Embora o risco de trombose seja baixo, parece apropriado interromper temporariamente a terapia com alfaeopetina se houver um rápido aumento do hematócrito, ou se o nível de hemoglobina subir acima de 12 g/L. Doses mais baixas de alfaeopetina podem ser introduzidas com monitoramento cuidadoso dos parâmetros de resposta.
- Pacientes com baixo peso e com déficit de função renal devem utilizar dose reduzida de alfaeopetina.

Esquemas de administração e tempos de tratamento:

- Apresentação: solução injetável ou pó para solução injetável 10.000 UI (unidades) de alfaeopetina.
- Posologia: a dose inicial recomendada é de 30.000 a 40.000 UI (ou 450 UI/kg) por semana, via subcutânea.
- Ajustes de dose: na ausência de resposta à alfaeopetina na dose de 30.000–40.000 UI/semana em oito semanas, a dose pode ser aumentada para uma dose máxima de 60.000 UI (cerca de 1050 UI/kg) por semana (dividida em uma ou duas administrações) por mais oito semanas. Doses acima de 60.000 UI por semana não são toleradas. Para pacientes que não apresentem resposta satisfatória após 16 semanas, recomenda-se adição de filgrastim durante as 8 semanas seguintes. Uma dose inicial 300 mcg de filgrastim por semana ou dividida em 2 a 3 administrações por semana, aumentando para 300 mcg três vezes por semana em não respondedores, é apropriada. No entanto, o regime posológico deve ser adaptado individualmente para pacientes de acordo com a necessidade e resposta. A dose de filgrastim deve ser adequada para dobrar a contagem inicial de células brancas se a contagem de leucócitos estiver abaixo de $1,5 \times 10^9/L$ ou a contagem de leucócitos deve ser mantida se a contagem inicial de leucócitos estiver entre $6-10 \times 10^9/L$.
- Tempo de tratamento/critérios de interrupção: Os critérios para definir a resposta completa é nível de hemoglobina acima de 11,5 g/L e independência transfusional. Já a resposta eritroide parcial é definida como incremento acima de 2 g/L nos níveis de hemoglobina e independência transfusional, apesar de o nível de hemoglobina permanecer abaixo de 11,5 g/L. Alguns pacientes podem alcançar resultados potencialmente benéficos por prolongar o intervalo entre as transfusões, embora esta medida não seja critério de resposta reconhecido. No início do tratamento, os pacientes devem



receber o medicamento por até 24 semanas, a fim de determinar sua resposta. Durante essas 24 semanas, deve-se usar a dose inicial de alfaepoetina nas oito primeiras semanas e nas oito semanas, as doses mais altas, se necessário. Nas últimas oito semanas, deve-se associar o uso de alfaepoetina ao filgrastim, caso o tratamento tenha falhado. Pacientes que atingem uma resposta eritroide completa ou parcial por critérios aceitos devem continuar em terapia de longo prazo na dose mínima de alfaepoetina necessária para manter a resposta ou até que a resposta seja perdida.

- **Eventos adversos:** pacientes em terapia com alfaepoetina podem desenvolver deficiência de ferro absoluta ou funcional, aumento do risco de eventos cardiovasculares graves, tais como trombose venosa, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e tromboembolismo venoso, principalmente quando os níveis de hemoglobina atingem mais de 12 g/dL ou ocorre um rápido aumento na hemoglobina (acima de 1 g/dL em duas semanas). No início do tratamento, pode haver aumento da pressão arterial após a administração de alfaepoetina, quando o hematócrito está aumentando agudamente. Em pacientes com insuficiência renal crônica, as chances de encefalopatia hipertensiva e convulsões aumentam, particularmente naqueles com histórico anterior de convulsões. Também foram relatados cefaleia, náusea, falta de ar, edema, vômito, taquicardia e diarreia em alguns pacientes. Pode ocorrer eritema no local da injeção e sintomas semelhantes aos da gripe (como artralgias e mialgias), que duram de 2 a 4 horas.

QUESTÃO 2: Devemos utilizar fator estimulador de colônias de granulócitos em pacientes com SMD de baixo risco?

Recomendação:

Manteve-se a recomendação de utilizar o fator estimulador de granulócitos em pacientes com SMD de baixo risco (recomendação não graduada).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População	Pacientes com SMD de baixo risco
Intervenção	Fator estimulador de colônias de granulócitos
Comparador	Seguimento clínico sem intervenção
Desfechos	Resposta hematológica; sobrevida global


Métodos e resultados da busca:

Para a tomada de decisão, foram consideradas as evidências descritas no PCDT de Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais (Portaria SAS/MS nº 113, de 04 de fevereiro de 2016), e, adicionalmente, foi estruturada e realizada uma busca sistemática para localizar as novas evidências acerca da questão. Com base na pergunta PICO estruturada, foi realizada busca nas bases de dados EMBASE, MEDLINE (via Pubmed) e Cochrane até 18 de janeiro de 2022. As estratégias de busca estão descritas no Quadro B. Foram selecionadas as revisões sistemáticas com meta-análise (RSMA) e, na ausência de RSMA, ECR.

Quadro B - Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de revisões sistemáticas e/ou ensaios clínicos randomizados sobre o uso de fator estimulador de colônias de granulócitos em pacientes com SMD de baixo risco.

Base de dados	Termos	Publicações
MEDLINE via Pubmed 18/01/2022	<p>#1 "Granulocyte Colony-Stimulating Factor"[Mesh] OR "Filgrastim"[Mesh] OR G-CSF OR "Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor" OR "Recombinant Methionyl" OR "Human Granulocyte Colony Stimulating Factor" OR "G-CSF Recombinant, Human Methionyl" OR "G CSF Recombinant, Human Methionyl" OR "R-metHuG-CSF" OR "R metHuG CSF" OR Zarxio OR "Filgrastim-sndz" OR "Tbo-Filgrastim" OR "Tbo Filgrastim" OR Granix OR Topn neuter OR Neupogen</p> <p>#2 "Myelodysplastic syndromes"[Mesh] OR "MDS" OR "Myelodysplastic Syndrome" OR "Syndromes Myelodysplastic" OR "Dysmyelopoietic Syndromes" OR "Dysmyelopoietic Syndrome" OR "Syndrome, Dysmyelopoietic" OR "Syndromes, Dysmyelopoietic" OR "Hematopoetic Myelodysplasia" OR "Hematopoetic Myelodysplasias" OR "Myelodysplasia, Hematopoetic" OR "Myelodysplasias, Hematopoetic"</p> <p>#3 "Blood Transfusion"[Mesh] OR "Blood Transfusions" OR "Transfusion, Blood" OR "Transfusions, Blood"</p> <p>#4 "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR</p>	19

Base de dados	Termos	Publicações
	<p>"Random Allocation"[Mesh] OR "clinical trials as topic" [Mesh] OR "placebo"[tiab] OR "randomly"[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR "double-blind method"[MeSH] OR "double-blind"[tiab]</p> <p>Estratégia final: #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4</p>	
<p>Embase 18/01/2022</p>	<p>#1 ('myelodysplastic syndrome'/exp OR 'mds (myelodysplastic syndrome)' OR 'bone marrow dysplasia' OR 'myelodysplasia' OR 'myelodysplastic syndrome' OR 'myelodysplastic syndromes' OR 'syndrome, myelodysplastic') AND ('blood transfusion'/exp OR 'blood exchange' OR 'blood infusion' OR 'blood replacement' OR 'blood retransfusion' OR 'blood transfusion' OR 'hemotherapy' OR 'multitransfusion' OR 'polytransfusion' OR 'retransfusion' OR 'transfusion blood' OR 'transfusion therapy' OR 'transfusion, blood') AND ('granulocyte colony stimulating factor'/exp OR 'g csf' OR 'colony stimulating factor, granulocyte' OR 'granulocyte colony stimulating factor' OR 'granulocyte colony-stimulating factor' OR 'filgrastim'/exp OR 'accofil' OR 'ax 200' OR 'ax200' OR 'biofigran' OR 'biograstim' OR 'bnt 002' OR 'bnt002' OR 'colstim' OR 'da 3030' OR 'da3030' OR 'ep 2006' OR 'ep2006' OR 'fegrast' OR 'ficocyte' OR 'filgrastim' OR 'filgrastim aafi' OR 'filgrastim hexal' OR 'filgrastim ratiopharm' OR 'filgrastim sndz' OR 'filgrastim-aafi' OR 'filgrastim-sndz' OR 'gracin' OR 'grafeel' OR 'gran' OR 'granix' OR 'granulen' OR 'granulokine' OR 'granulostim' OR 'grasin' OR 'grastofil' OR 'grimatin' OR 'ins 19' OR 'ins19' OR 'krn 8601' OR 'krn8601' OR 'leucostim' OR 'leukostim' OR 'meograstim' OR 'mk 4214' OR 'mk4214' OR 'mngx 100' OR 'mngx100' OR 'neopogen' OR 'neotromax' OR 'neukine' OR 'neupogen' OR 'neutrogen' OR 'neutromax' OR 'neutroval' OR 'nivistim' OR 'nivistym' OR 'nufil' OR 'nupen' OR 'nupogen' OR 'ratiograstim' OR 'religrast' OR 'scilocyte' OR 'tbo filgrastim' OR 'tbo-filgrastim' OR 'tevagrastim' OR 'topneuter' OR 'tx 01' OR 'tx01' OR 'xm 02' OR 'xm02' OR 'zarxio' OR 'zarzio')</p> <p>#2 ('meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled</p>	<p>78</p>

Base de dados	Termos	Publicações
	trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp) AND [embase]/lim Estratégia final: #3 #1 AND #2	
Cochrane Library 18/01/2022	#1 "granulocyte colony stimulating factor" OR MeSH descriptor: [Granulocyte Colony-Stimulating Factor] explode all trees OR Filgrastim #2 MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] this term only #3 MeSH descriptor: [Blood Transfusion] this term only Estratégia final: #4 #1 AND #2 AND #3	50

Após obter os resultados das estratégias de busca, foram salvos arquivos RIF das plataformas de busca e importadas para o Rayyan. A seleção dos estudos foi realizada inicialmente por dois revisores independentes e, posteriormente, as discordâncias foram discutidas com um terceiro revisor.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

- (a) Tipos de participantes: Pacientes adultos (>18 anos) diagnosticados com SMD-BR
- (b) Tipo de intervenção: fator estimulador de colônias de granulócitos
- (c) Tipos de estudos: RS e/ou RCR
- (d) Desfechos: resposta hematológica e sobrevida global
- (e) Idioma: Não foi utilizada restrição em relação à linguagem

Resultados da busca:

Para responder a dúvida clínica, foi considerada 01 (uma) RS, sendo descritos os resultados do ECR que se encaixou na PICO estabelecida a *priori*. O resultado de cada etapa do processo de seleção dos estudos está apresentado na Figura B.

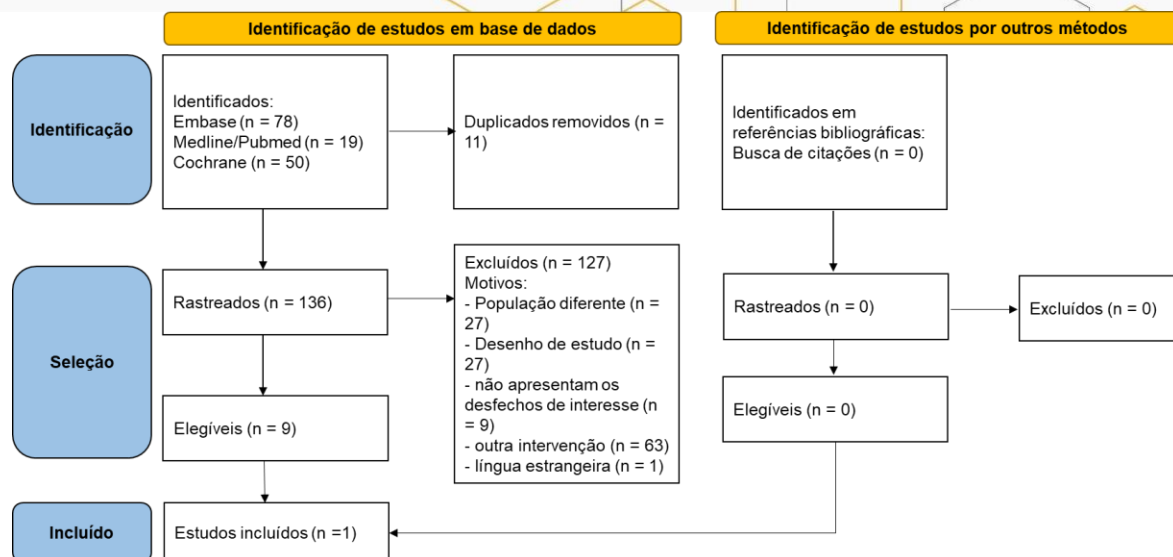


Figura B - Fluxograma de seleção dos estudos incluídos sobre o uso de fator estimulador de colônias de granulócitos em pacientes com SMD de baixo risco.

Resumo das evidências:

A RS de Hutzschenreuter et al ⁷ foi utilizada para discutir as evidências relacionadas com a questão clínica. Entre os estudos incluídos na revisão, apenas um ECR atendeu todos os critérios estabelecidos a priori na PICO, ou seja, comparação do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) com o tratamento observacional. Os demais incluíam a eritropoietina como fator de comparação. O estudo de Greenberg (1993)⁸ foi publicado apenas no formato de resumo e, assim, o risco de viés do ECR não foi avaliado. Este estudo avaliou o uso de G-CSF comparado ao controle (observação) por um período de 9 meses (1 a 30 meses). O tempo mediano até a progressão para leucemia mieloide aguda (LMA) não foi alcançado no grupo G-CSF e foi de, aproximadamente, 16 meses no grupo controle, sem diferença entre os grupos ($p = 0,7$) na análise geral. O estudo também apresentou resultados subdivididos em dois grupos, de acordo com a presença de anemia refratária com excesso de blastos (AREB) ou anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB-t). A incidência de progressão para LMA no grupo AREB foi de 14% entre os pacientes que receberam G-CSF e de 18%, no grupo controle. No grupo AREB-t, a incidência foi de 60% no grupo G-CSF e de 41%, no controle. A sobrevida avaliada no subgrupo AREB-t foi semelhante entre os grupos G-CSF e controle ($p > 0,9$). No subgrupo REAB, a sobrevida mediana foi menor no grupo que recebeu G-CSF (10,4 vs 21,4 meses, $p = 0,02$). Porém, o estudo não apresentou homogeneidade entre os grupos quanto ao total de pacientes classificados com um prognóstico de risco mais alto (29% vs 14%). A redução da sobrevida ficou evidenciada apenas no grupo com alto risco, quando comparado ao grupo G-CSF e controle ($p = 0,006$).

**Justificativa para a recomendação:**

Foi mantida a recomendação de uso de filgrastim, que já constava no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores Estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilos (Portaria SAS/MS nº 113, de 04 de fevereiro de 2016).

Considerações gerais e para implementação:

O grupo elaborador das recomendações considerou que o fator de crescimento de colônias de granulócitos (G-CSF/filgrastim) está indicado para pacientes com SMD de baixo risco com contagem de neutrófilos abaixo de $0,5 \times 10^9/L$ e com infecções resistentes ou infecções de repetição. O filgrastim também deve ser utilizado por pacientes adultos com diagnóstico de SMD de baixo risco e anemia, que não apresentem resposta eritroide satisfatória ao uso de alfaepoetina após 16 semanas.

Como não existem dados suficientes sobre a utilização de filgrastim em mulheres grávidas e sobre sua excreção no leite humano, este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez ou que estejam amamentando, a menos que o benefício do seu uso supere os riscos.

Inclusão:

- Para uso de fator estimulador de colônias de granulócitos, serão incluídos pacientes com SMD de baixo risco e:
 - (i) contagem de neutrófilos abaixo de $0,5 \times 10^9/L$ e infecções resistentes ou infecções de repetição ou;
 - (ii) anemia, que não apresentem resposta eritroide satisfatória após uso de alfaepoetina durante 16 semanas.

Exclusão:

- Pacientes com contagem de neutrófilos acima de $10 \times 10^9/L$.

Contraindicações:

- Filgrastim é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao filgrastim ou a qualquer componente da formulação.



Casos especiais:

- **Gravidez:** Não existem dados suficientes sobre a utilização de filgrastim em mulheres grávidas. Há relatos na literatura acerca da passagem de filgrastim através da placenta em mulheres grávidas. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. O risco potencial para os seres humanos é desconhecido. O filgrastim não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário.
- **Lactação:** não há informações acerca da excreção de filgrastim no leite humano e esta não foi estudada em animais. A manutenção ou interrupção do tratamento em mulheres que estejam em aleitamento deve considerar os riscos e benefícios para a paciente e seu lactente.
- O filgrastim apresenta influência baixa a moderada sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Recomenda-se cautela ao dirigir e operar máquinas caso o paciente apresente fadiga.

Esquemas de administração e tempos de tratamento:

- **Apresentação:** solução injetável contendo 300 mcg de filgrastim.
- **Posologia:**
 - Para correção da neutropenia: a dose recomendada é de 5 mcg/kg/dia.
 - Para uso associado à alfaepoetina: recomenda-se uma dose inicial de 300 mcg por semana, dividida em 2 a 3 administrações por semana, aumentando para até 900 mcg, dividida em três administrações semanais, em não respondedores.
- **Ajustes de dose:**
 - O regime posológico deve ser adaptado individualmente para pacientes de acordo com a necessidade e resposta.
 - A dose de filgrastim deve ser individualizada em pacientes neutropênicos para manter contagem de neutrófilos acima de $1 \times 10^9/L$
 - A dose de filgrastim associada à alfaepoetina deve ser adequada para dobrar a contagem inicial de leucócitos nos pacientes com contagem de leucócitos abaixo de $1,5 \times 10^9/L$ no início do tratamento, ou para manter a contagem de leucócitos nos pacientes com contagem de leucócitos entre 6 e $10 \times 10^9/L$ no início do tratamento.
- **Tempo de tratamento/critérios de interrupção:**
 - Para correção da neutropenia: o tratamento deve ser mantido a critério clínico, de acordo com a recorrência de infecções e contagem de neutrófilos.
 - Para uso associado à alfaepoetina: Pacientes que atingem uma resposta eritroide completa ou parcial devem continuar em terapia de longo prazo na dose mínima de filgrastim associado à alfaepoetina necessária para manter a resposta ou até que a

resposta seja perdida. O uso de filgrastim deve ser interrompido na ausência de resposta eritroide após 8 semanas de uso associado à alfaepoetina. Os critérios para definir a resposta eritroide completa são nível de hemoglobina acima de 11,5 g/L e independência transfusional. Já a resposta eritroide parcial é definida como o incremento maior que 2 g/L no nível de hemoglobina e independência transfusional, apesar de o nível de hemoglobina permanecer abaixo de 11,5 g/L.

- **Eventos adversos:** A reação adversa mais frequente é dor musculoesquelética geral. Outras reações adversas incluem esplenomegalia, trombocitopenia, diarreia e anemia. Podem ocorrer aumentos transitórios do ácido úrico sérico, da desidrogenase láctica, fosfatase alcalina e gama-glutamil transferase, sem quaisquer sintomas clínicos. Reações adversas possivelmente relacionadas à terapia com filgrastim incluem reação no local de injeção, cefaleia, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporose. Reações alérgicas incluindo anafilaxia, rash cutâneo, urticária, angioedema, dispneia e hipotensão, ocorrendo no tratamento inicial ou subsequente, foram relatadas em pacientes recebendo filgrastim. O filgrastim deve ser descontinuado de forma permanente em pacientes que sofram reações alérgicas graves. Após uso prolongado, casos de vasculite cutânea foram relatados em 2% dos pacientes.

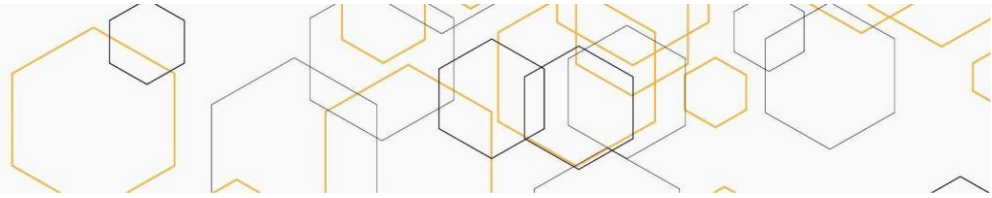
QUESTÃO 3: Devemos utilizar agente imunomodulador lenalidomida em pacientes com SMD de baixo risco?

Recomendação:

Como a lenalidomida não foi avaliada para incorporação para tratamento desta condição no âmbito do SUS, este Protocolo não recomenda o uso desta tecnologia. Entretanto, por se tratar de uma dúvida clínica, foi realizada a síntese e a avaliação crítica das evidências.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População	Pacientes com SMD com deleção 5q
Intervenção	Lenalidomida
Comparador	Suporte transfusional
Desfechos	Resposta hematológica; sobrevida global


Métodos e resultados da busca:

Para a tomada de decisão, foi estruturada e realizada uma RS para localizar as novas evidências acerca da questão clínica. Com base na pergunta PICO estruturada, foi realizada uma busca nas bases de dados EMBASE, MEDLINE (via Pubmed) e Cochrane até 18 de janeiro de 2022. As estratégias de busca estão descritas no Quadro C. Foram selecionadas as RSMA e, na ausência de RSMA, ECR.

Quadro C - Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de revisões sistemáticas e/ou ensaios clínicos randomizados sobre o uso de agente imunomodulador lenalidomida em pacientes com SMD de baixo risco.

Base de dados	Termos	Publicações
MEDLINE via Pubmed 18/01/2022	<p>#1 ("Lenalidomide"[Mesh]) OR "Lenalidomide"</p> <p>#2 "Myelodysplastic syndromes"[Mesh] OR "MDS" OR "Myelodysplastic Syndrome" OR "Syndromes Myelodysplastic" OR "Dysmyelopoietic Syndromes" OR "Dysmyelopoietic Syndrome" OR "Syndrome, Dysmyelopoietic" OR "Syndromes, Dysmyelopoietic" OR "Hematopoetic Myelodysplasia" OR "Hematopoetic Myelodysplasias" OR "Myelodysplasia, Hematopoetic" OR "Myelodysplasias, Hematopoetic"</p> <p>#3 "Blood Transfusion"[Mesh] OR "Blood Transfusions" OR "Transfusion, Blood" OR "Transfusions, Blood"</p> <p>#4 "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh] OR "clinical trials as topic"[Mesh] OR "placebo"[tiab] OR "randomly"[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR "double-blind method"[MeSH] OR "double-blind"[tiab]</p> <p>Estratégia final: #1 AND #2 AND #3 AND #4</p>	29
Embase 18/01/2022	# 1 - ('myelodysplastic syndrome'/exp OR 'mds (myelodysplastic syndrome)' OR 'bone marrow dysplasia' OR 'myelodysplasia' OR 'myelodysplastic syndrome' OR 'myelodysplastic syndromes' OR 'syndrome,	96

Base de dados	Termos	Publicações
	<p>myelodysplastic') AND ('blood transfusion'/exp OR 'blood exchange' OR 'blood infusion' OR 'blood replacement' OR 'blood retransfusion' OR 'blood transfusion' OR 'hemotherapy' OR 'multitransfusion' OR 'polytransfusion' OR 'retransfusion' OR 'transfusion blood' OR 'transfusion therapy' OR 'transfusion, blood') AND ("lenalidomide" OR lenalidomide)</p> <p>#2 ('meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp) AND [embase]/lim</p> <p>Estratégia final: #1 AND #2</p>	
<p>Cochrane Library 18/01/2022</p>	<p>#1 MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] this term only</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Lenalidomide] this term only</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Blood Transfusion] this term only</p> <p>Estratégia final: #1 AND #2 AND #3</p>	<p>2</p>

Após obter os resultados das estratégias de busca, foram salvos arquivos RIF das plataformas de busca e importadas para o Rayyan. A seleção dos estudos foi realizada inicialmente por dois revisores independentes e, posteriormente, as discordâncias foram discutidas com um terceiro revisor.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

- (a) Tipos de participantes: Pacientes adultos (>18 anos) diagnosticados com SMD-BR e del(5q)
- (b) Tipo de intervenção: Lenalidomida
- (c) Tipos de estudos: RS e/ou ECR



(d) Desfechos: Resposta hematológica e sobrevida global

(e) Idioma: Não foi utilizada restrição em relação à linguagem

Resultados da busca:

Para responder a dúvida clínica, foi considerada uma RSMA, a qual citou três publicações que respondiam a PICO estabelecida *a priori*. O resultado de cada etapa do processo de seleção dos estudos foi apresentado na Figura C.

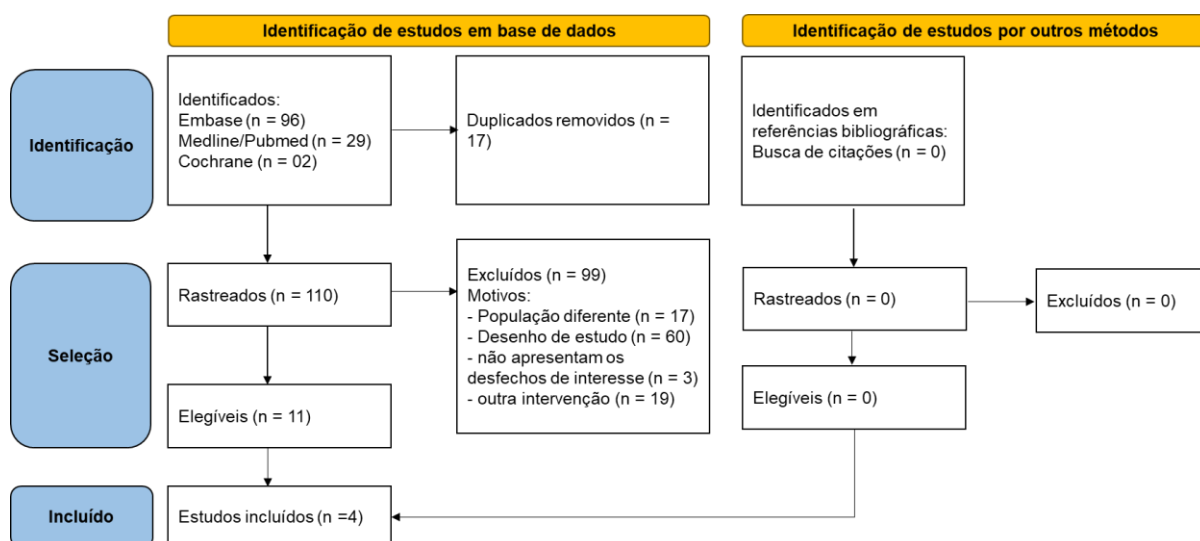


Figura C - Fluxograma de seleção dos estudos incluídos sobre o uso de agente imunomodulador lenalidomida em pacientes com SMD de baixo risco.

Resumo das evidências:

Foram encontradas três publicações de um único RCT multicêntrico, MDS-004, que avaliou a eficácia e a segurança da lenalidomida em pacientes com SMD baixo risco e SMD risco intermediário-1 definidos IPSS com deleção de 5q, tratados com lenalidomida nas doses de 5 ou 10 mg/dia comparados com placebo ⁹. Fenaux et al.⁹ observaram que a lenalidomida, nas doses de 5 mg/dia e 10 mg/dia, mostrou resultado significativamente superior ao placebo em relação à resposta eritroide. Ademais, a publicação de Giagounidis et al.¹⁰, mostrou que os pacientes que utilizaram lenalidomida apresentaram melhora da sobrevida global, principalmente naqueles que tiveram resposta eritroide e apresentaram taxas de independência transfusional de concentrado de hemácias maior ou igual a 182 dias quando comparados aos pacientes não respondentes. Em relação à melhora nas taxas de independência transfusional de concentrado de hemácias maior ou igual a 182 dias, 57,4% e 37,2%

dos pacientes que receberam 10 mg e 5 mg de lenalidomida, respectivamente, apresentaram resposta eritroide. A mesma resposta foi observada em 2,2% dos pacientes que receberam placebo ¹⁰. A publicação de Revicki et al. ¹¹ comparou os níveis de hemoglobina e a qualidade de vida (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia/FACT-An*) de pacientes após 12 semanas de uso de 5 mg e 10 mg de lenalidomida e pacientes que utilizaram placebo. Houve associação entre o uso de lenalidomida e melhora desses parâmetros, com aumento de 5,7 pontos no *score* de qualidade de vida entre os pacientes que utilizaram lenalidomida e redução de 2,8 pontos no *score* entre os pacientes que utilizaram placebo.

QUESTÃO 4: Devemos utilizar imunossupressão com imunoglobulina antitimocítica (ATG) combinada com ciclosporina em SMD de baixo risco?

Recomendação:

Como a imunossupressão com imunoglobulina antitimocítica associada à ciclosporina não foi avaliada para tratamento desta condição no âmbito do SUS, este Protocolo não recomenda o uso destas tecnologias. Entretanto, por se tratar de uma dúvida clínica, foi realizada a síntese e a avaliação crítica das evidências.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População	Pacientes com SMD de baixo risco
Intervenção	Globulina antitimocítica e ciclosporina
Comparador	Suporte transfusional
Desfechos	Resposta hematológica; sobrevida global

Métodos e resultados da busca:

Para a tomada de decisão, foi estruturada e realizada uma RS para localizar as novas evidências acerca da questão clínica. Com base na pergunta PICO estruturada, foi realizada uma busca nas bases de dados EMBASE, MEDLINE (via Pubmed) e Cochrane até 18 de janeiro de 2022. As estratégias de busca estão descritas no Quadro D. Foram selecionadas as RSMAs e, na ausência de RSMA, ECR.

Quadro D - Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de revisões sistemáticas e/ou ensaios clínicos randomizados sobre o uso de imunossupressão com imunoglobulina antitimocítica (ATG) em pacientes com SMD de baixo risco.



Base de dados	Termos	Publicações
MEDLINE via Pubmed 18/01/2022	<p>#1 ("Cyclosporine"[Mesh]) AND "Antilymphocyte Serum"[Mesh]</p> <p>#2 ("Myelodysplastic syndromes"[Mesh] or "Myelodysplastic syndrome" or MDS or myelodysplasia)</p> <p>#3 ("Blood transfusion"[Mesh] or "Blood transfusion")</p> <p>#4 "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh] OR "clinical trials as topic"[Mesh] OR "placebo"[tiab] OR "randomly"[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR "double-blind method"[MeSH] OR "double-blind"[tiab]</p> <p>Estratégia final: #1 AND #2 AND #3 AND #4</p>	28
Embase 18/01/2022	<p># 1 - ('myelodysplastic syndrome'/exp OR 'mds (myelodysplastic syndrome)' OR 'bone marrow dysplasia' OR 'myelodysplasia' OR 'myelodysplastic syndrome' OR 'myelodysplastic syndromes' OR 'syndrome, myelodysplastic') AND ('blood transfusion'/exp OR 'blood exchange' OR 'blood infusion' OR 'blood replacement' OR 'blood retransfusion' OR 'blood transfusion' OR 'hemotherapy' OR 'multitransfusion' OR 'polytransfusion' OR 'retransfusion' OR 'transfusion blood' OR 'transfusion therapy' OR 'transfusion, blood') AND ("Cyclosporine" AND "Antilymphocyte Serum ")</p> <p>#2 ('meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp) AND [embase]/lim</p>	5

Base de dados	Termos	Publicações
	Estratégia final: #1 AND #2	
Cochrane Library 18/01/2022	#1 MeSH descriptor: [Cyclosporine] this term only #2 MeSH descriptor: [Antilymphocyte Serum] this term only #3 MeSH descriptor: [Blood Transfusion] this term only Estratégia final: #1 AND #2 AND #3	3

Após obter os resultados das estratégias de busca, foram salvos arquivos RIF das plataformas de busca e importadas para o Rayyan. A seleção dos estudos foi realizada inicialmente por dois revisores independentes e, posteriormente, as discordâncias foram discutidas com um terceiro revisor.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

- (a) Tipos de participantes: Pacientes adultos (>18 anos) diagnosticados com SMD-BR
- (b) Tipo de intervenção: Imunoglobulina antitimocítica (coelho e cavalo) e ciclosporina
- (c) Tipos de estudos: RS e/ou ECR
- (d) Desfechos: Resposta hematológica e sobrevida global
- (e) Idioma: Não foi utilizada restrição em relação à linguagem

Resultados da busca:

Para responder a dúvida clínica, foi considerada um ECR (citado na RS encontrada) que avaliou o uso de imunoglobulina antitimocítica de cavalo e ciclosporina, que se encaixou na PICO estabelecida a *priori*. O resultado de cada etapa do processo de seleção dos estudos está apresentado na Figura D.

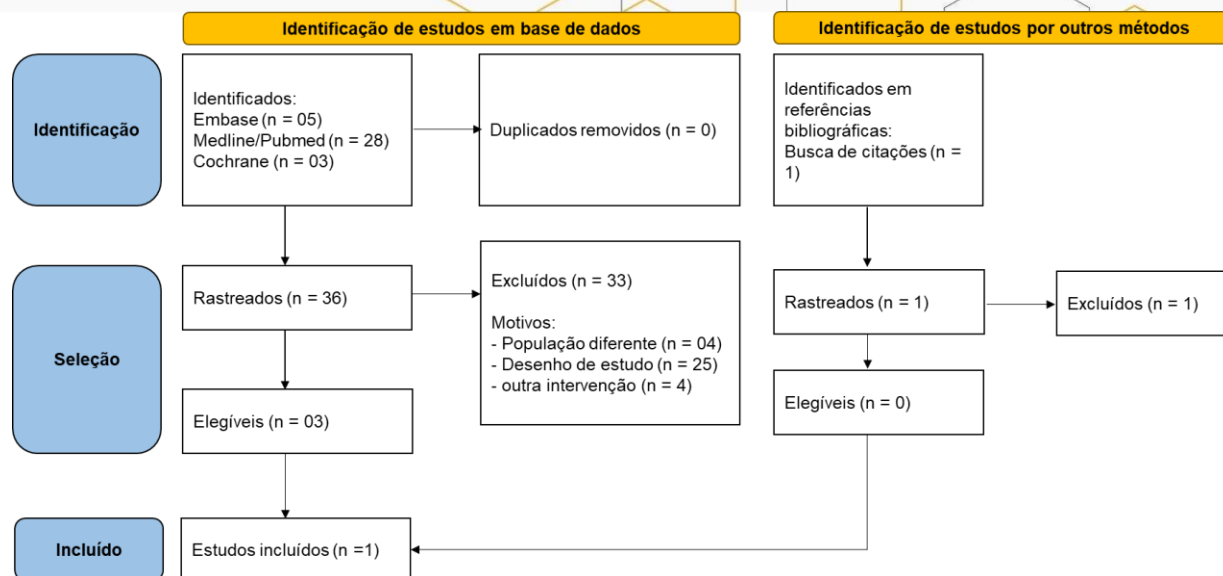


Figura D - Fluxograma de seleção dos estudos incluídos sobre o uso de imunossupressão com imunoglobulina antitimocítica (ATG) combinada com ciclosporina em SMD de baixo risco.

Resumo das evidências:

Para responder a pergunta PICO proposta, foi incluído um estudo após a busca nas bases de dados, que trata-se de um ECR realizado por Passweg et al.¹², 2011 (*“Immunosuppressive Therapy for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Multicenter Phase III Trial Comparing Antithymocyte Globulin Plus Cyclosporine With Best Supportive Care—SAKK 33/99”*), que comparou a associação entre imunoglobulina antitimocítica de cavalo e ciclosporina versus o melhor tratamento de suporte possível em pacientes com SMD de risco baixo ou intermediário de acordo com o IPSS. Os resultados mostraram impacto positivo na resposta eritroide de aproximadamente um terço dos pacientes que utilizaram a associação dos dois medicamentos, os quais foram superiores aos resultados dos pacientes que receberam o tratamento de suporte padrão.

QUESTÃO 5: Devemos utilizar transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico para pacientes com SMD de baixo risco?

Recomendação:

No âmbito do Sistema Único de Saúde, o TCTH alogênico está indicado apenas para os pacientes com Síndrome Mielodisplásica de risco intermediário e alto. Por se tratar de uma dúvida clínica, foi realizada a síntese e a avaliação crítica das evidências.



A estrutura PICO para esta pergunta foi:

- População** Pacientes com SMD de baixo risco
- Intervenção** TCTH alogênico
- Comparador** Tratamento de suporte e/ou farmacológico
- Desfechos** Resposta hematológica; sobrevida global

Métodos e resultados da busca:

Para a tomada de decisão, foi estruturada e realizada uma RS para localizar as novas evidências acerca da questão clínica. Com base na pergunta PICO estruturada, foi realizada uma busca nas bases de dados EMBASE, MEDLINE (via Pubmed) e Cochrane até 18 de janeiro de 2022. As estratégias de busca estão descritas no Quadro E. Foram selecionadas as RSMA e, na ausência de RSMA, ECR.

Quadro E - Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de revisões sistemáticas e/ou ensaios clínicos randomizados sobre o uso de transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico em pacientes com SMD de baixo risco.

Base de dados	Termos	Publicações
MEDLINE via Pubmed 18/01/2022	<p>#1 ("Bone Marrow Transplantation"[Mesh]) OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]</p> <p>#2 ("Myelodysplastic syndromes"[Mesh] OR "Myelodysplastic syndrome" OR MDS OR myelodysplasia) = 39.451</p> <p>#3 ("Blood transfusion"[Mesh] OR "Blood transfusion")</p> <p>#4 "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh] OR "clinical trials as topic"[Mesh] OR "placebo"[tiab] OR "randomly"[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR "double-blind method"[MeSH] OR "double-blind"[tiab]</p> <p>Estratégia final: #1 AND #2 AND #3 AND #4</p>	41
Embase 18/01/2022	# 1 - ('myelodysplastic syndrome'/exp OR 'mds (myelodysplastic syndrome)' OR 'bone marrow dysplasia' OR 'myelodysplasia' OR 'myelodysplastic syndrome' OR	57

Base de dados	Termos	Publicações
	<p>'myelodysplastic syndromes' OR 'syndrome, myelodysplastic') AND ('blood transfusion'/exp OR 'blood exchange' OR 'blood infusion' OR 'blood replacement' OR 'blood retransfusion' OR 'blood transfusion' OR 'hemotherapy' OR 'multitransfusion' OR 'polytransfusion' OR 'retransfusion' OR 'transfusion blood' OR 'transfusion therapy' OR 'transfusion, blood') AND ("Bone Marrow Transplantation" OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation")</p> <p>#2 ('meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp) AND [embase]/lim</p> <p>Estratégia final: #1 AND #2</p>	
<p>Cochrane Library 18/01/2022</p>	<p>#1 MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] OR MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation]</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] this term only</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Blood Transfusion] this term only</p> <p>Estratégia final: #1 AND #2 AND #3</p>	<p>51</p>

Após obter os resultados das estratégias de busca, foram salvos arquivos RIF das plataformas de busca e importadas para o Rayyan. A seleção dos estudos foi realizada inicialmente por dois revisores independentes e, posteriormente, as discordâncias foram discutidas com um terceiro revisor.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

- (a) Tipos de participantes: Pacientes adultos (>18 anos) diagnosticados com SMD-BR
- (b) Tipo de intervenção: TCTH alogênico

- (c) Tipos de estudos: RS e/ou ECR
- (d) Desfechos: Resposta hematológica e sobrevida global
- (e) Idioma: Não foi utilizada restrição em relação à linguagem

Resultados da busca:

Para responder a dúvida clínica, foi considerado um ensaio clínico randomizado que se encaixou na PICO estabelecida *a priori*, e que foi recuperado por meio da estratégia de busca. O resultado de cada etapa do processo de seleção dos estudos está apresentado na Figura E.

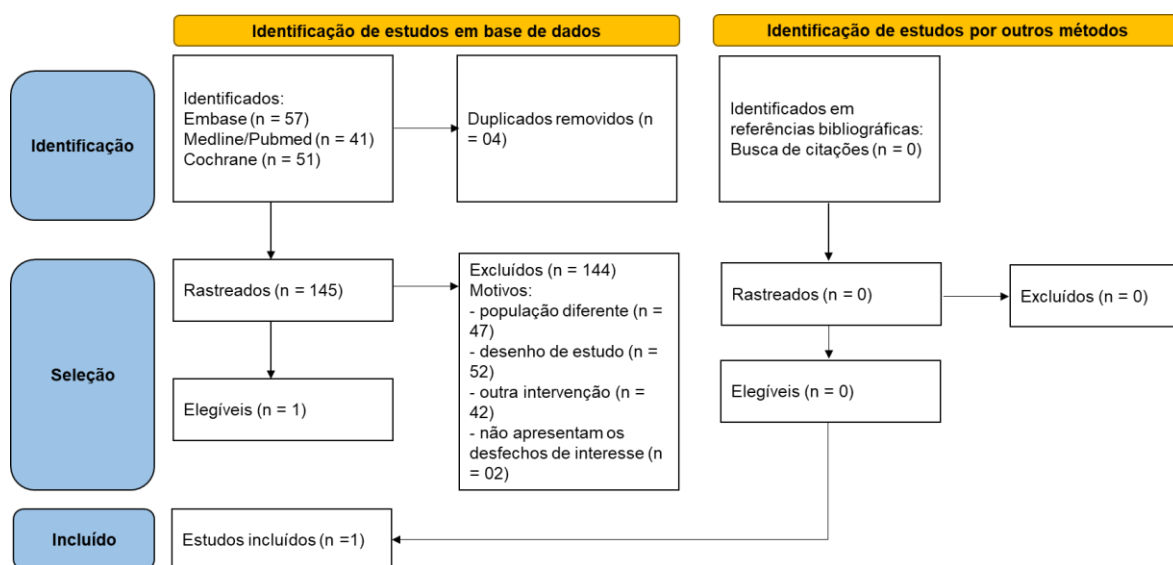


Figura E - Fluxograma de seleção dos estudos incluídos sobre o uso de TCTH alogênico para pacientes com SMD de baixo risco.

Resumo das evidências:

Após as buscas, foi selecionado um ECR que respondia à PICO, comparando pacientes com SMD de baixo risco e risco intermediário 1 e risco intermediário 2 definidos pelo IPSS tratados com cuidados de suporte e quimioterápicos versus aqueles tratados com transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (alo-TCTH)¹³. A remissão completa (53,8% vs 33,0%; $p < 0,05$), a qualidade de vida (53,8% vs 37,4%; $p < 0,05$) e a sobrevida global (79,0% vs 56,0%; $p < 0,05$) foram superiores no grupo TCTH quando comparado ao grupo controle. Diante desses achados, observa-se que o TCTH alogênico, quando comparado ao tratamento de suporte e/ou farmacológico, apresenta resultado significativamente positivo na melhora da resposta eritroide e na sobrevida global em pacientes com SMD de baixo risco e risco intermediário 1 e intermediário 2 definidos pelo IPSS¹³.


QUESTÃO 6: Devemos utilizar talidomida em pacientes com SMD de baixo risco?
Recomendação:

Sugerimos manter a recomendação de utilizar a talidomida em pacientes com SMD de baixo risco (recomendação não graduada).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

- População** Pacientes com SMD de baixo risco
Intervenção Talidomida
Comparador Suporte transfusional
Desfechos Resposta hematológica; sobrevida global

Métodos e resultados da busca:

Para a tomada de decisão, foi estruturada e realizada uma RS para localizar as novas evidências acerca da questão clínica. Com base na pergunta PICO estruturada, foi realizada uma busca nas bases de dados EMBASE, MEDLINE (via Pubmed) e Cochrane até 18 de janeiro de 2022. As estratégias de busca estão descritas no Quadro F. Foram selecionadas as RSMA e, na ausência de RSMA, ECR.

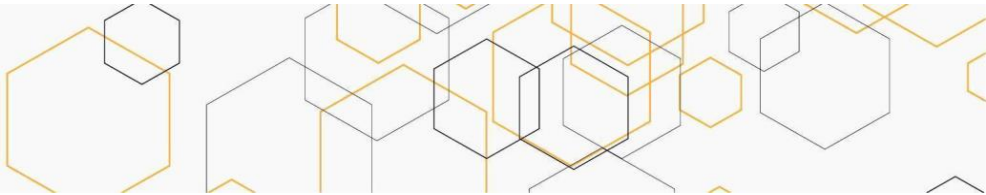
Quadro F - Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de revisões sistemáticas e/ou ensaios clínicos randomizados sobre o uso de talidomida em pacientes com SMD de baixo risco.

Base de dados	Termos	Publicações
MEDLINE via Pubmed 18/01/2022	#1 Thalidomide"[Mesh] OR "Sedoval" OR "Thalomid" #2 ("Myelodysplastic syndromes"[Mesh] or "Myelodysplastic syndrome" or MDS or myelodysplasia) #3 ("Blood transfusion"[Mesh] or "Blood transfusion") #4 "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR	25

Base de dados	Termos	Publicações
	"Random Allocation"[Mesh] OR "clinical trials as topic" [Mesh] OR "placebo"[tiab] OR "randomly"[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR "double-blind method"[MeSH] OR "double- blind"[tiab] Estratégia final: #1 AND #2 AND #3 AND #4	
Embase 18/01/2022	#1 'myelodysplastic syndrome'/exp #2 'thalidomide' #3 'blood transfusion' #4 #1 AND #2 AND #3 Estratégia final: #4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('article'/it OR 'review'/it)	16
Cochrane Library 18/01/2022	#1 MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees OR "Myelodysplastic Syndromes" #2 MeSH descriptor: [Thalidomide] explode all trees OR "Thalidomide" Estratégia final: #1 AND #2	28

Após obter os resultados das estratégias de busca, foram salvos arquivos RIF das plataformas de busca e importadas para o Rayyan. A seleção dos estudos foi realizada inicialmente por dois revisores independentes e, posteriormente, as discordâncias foram discutidas com um terceiro revisor.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:



- (a) Tipos de participantes: Pacientes adultos (>18 anos) diagnosticados com SMD-BR
- (b) Tipo de intervenção: Talidomida
- (c) Tipos de estudos: RS e/ou ECR
- (d) Desfechos: Resposta hematológica e sobrevida global
- (e) Idioma: Não foi utilizada restrição em relação à linguagem

Resultados da busca:

Não foram identificados RSMA ou ECR que se responderam a PICO estabelecida a *priori*. O resultado de cada etapa do processo de seleção dos estudos está apresentado na Figura F.

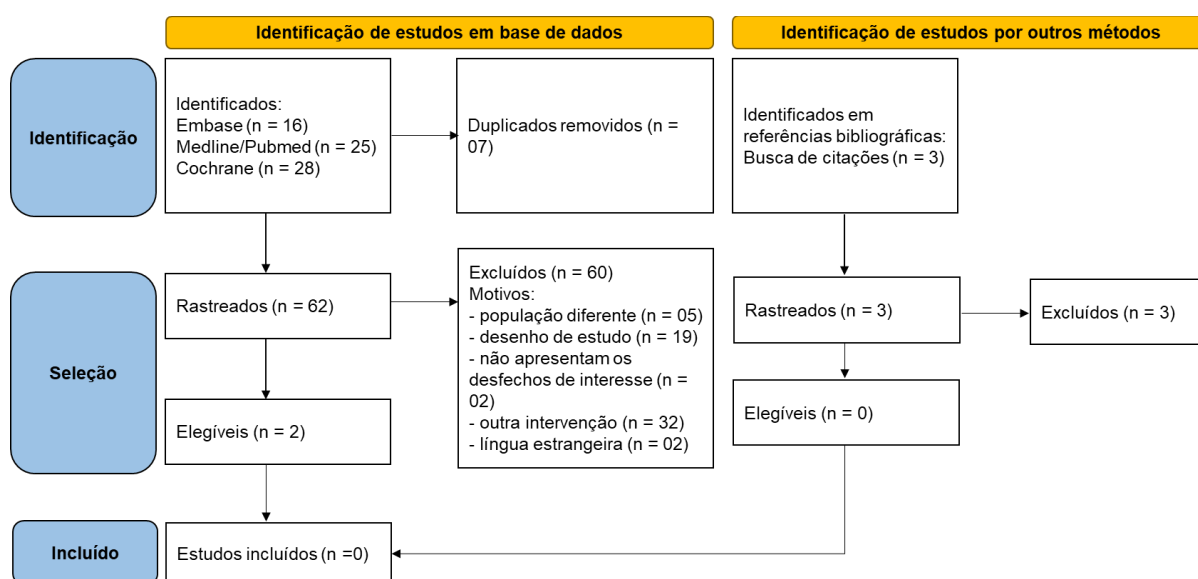


Figura F - Fluxograma de seleção dos estudos incluídos para responder à questão sobre o uso de talidomida em pacientes com SMD de baixo risco.

Resumo das evidências:

Na busca realizada junto às bases de dados, inicialmente foram selecionados dois ECR potencialmente elegíveis. Entretanto, ao avaliar o texto completo desses estudos, observou-se que o estudo registrado pela Celgene Corporation (*"A Study to Assess the Safety/Efficacy of Thalidomide in the Treatment of Anemia in Patients With Myelodysplastic Syndromes"* NCT00050843) e o estudo registrado pelo pesquisador James L. Slack do Roswell Park Cancer Institute (*"Thalidomide in Treating Anemia in Patients With Myelodysplastic Syndrome"* NCT00030550) não publicaram resultados primários ou secundários, o que impossibilitou suas inclusões na síntese das evidências. Adicionalmente, identificou-se três estudos potencialmente elegíveis, por meio da revisão das referências de outros estudos (Figura 6). Os três estudos precisaram ser excluídos por não responderem a PICO: uma revisão



narrativa¹⁴; um ensaio clínico de braço único¹⁵ e um ensaio clínico em que os dois grupos de pacientes utilizaram a talidomida¹⁶.

Diante da ausência de referências, verificou-se que o Protocolo de Uso de Talidomida no Tratamento da Síndrome Mielodisplásica (Portaria SAS/MS nº 493 de 11 de junho de 2015), contempla duas referências que abordam o uso de talidomida em pacientes com SMD^{17,18}. Bouscary et al., 2005¹⁷ descreveram um ensaio clínico de braço único, incluindo 47 pacientes com SMD de baixo risco tratados com talidomida (200 mg/dia, aumentado em 200 mg/dia a cada 4 semanas até a 16ª semana). Verificou-se que vinte e três pacientes apresentaram melhora hematológica: quatro respostas eritroides maiores, 15 respostas eritroides menores, seis respostas neutrofílicas maiores e duas respostas plaquetárias maiores. No geral, as respostas eritroides representaram 70% de todas as respostas observadas. No entanto, apenas quatro deles se tornaram independentes de transfusão. Entre os 23 respondedores, a duração média da resposta foi de 260 dias (intervalo de 30 a 650) e apenas um paciente não manteve a resposta. Independentemente da resposta hematológica, 37 de 47 (78%) pacientes tiveram que interromper a talidomida devido aos efeitos colaterais: 26 antes da semana 16 (55%), oito na semana 16 e três após a semana 16. Entre estes, 38% pararam com 200 mg, 35% a 400 mg, 18% a 600 mg e 9% a 800 mg. Os efeitos colaterais mais comuns foram sedação (72%), constipação (40%), fadiga (25%), tontura (25%) e câimbras musculares (12%). Sintomas de neuropatia periférica foram observados em 8% dos pacientes. A piora transitória da neutropenia foi detectada em 7% dos casos, mas resolvida espontaneamente em todos os casos. Não foi observada piora da trombocitopenia relacionada à talidomida. Cefaleias, náuseas, reações cutâneas, desidratação, dispnéia ou palpitações (os últimos sinais geralmente associados a anemia significativa), principalmente de grau 1–2 e reversíveis, foram observados em até 5% dos pacientes. Trombose venosa profunda não ocorreu neste estudo. Sessenta e cinco por cento dos pacientes experimentaram mais de dois efeitos colaterais.

Já Tamburini et al., 2009¹⁸ tiveram a intenção de avaliar pacientes que receberam uma dose diária de 200 mg de talidomida. No entanto, devido à alta proporção de pacientes que interromperam o tratamento antes da 12ª semana, foi realizada uma emenda no protocolo de estudo, permitindo o uso de 50 mg/dia. Portanto, os primeiros 59 pacientes receberam 200 mg/dia de talidomida e os últimos 28 pacientes receberam 50 mg/dia. Todos foram avaliados após 12 semanas de tratamento. No grupo de 200 mg/dia, 16/59 (27%) atingiram resposta na 12ª semana, incluindo nove respostas maiores e 7 menores. Devido aos efeitos colaterais, a redução da dose antes da 12ª semana foi necessária em 25 pacientes (23 reduziram para 100 mg/dia e 2 reduziram para 50 mg/dia). As respostas foram alcançadas em oito pacientes utilizando 200 mg/dia, seis pacientes utilizando 100 mg/dia e dois pacientes utilizando 50 mg/dia. Dentre os 28 pacientes que foram incluídos no estudo utilizando 50

mg/dia, a resposta eritroide foi obtida em 6/28 (21%), dos quais quatro pacientes apresentaram resposta eritroide maior e dois pacientes apresentaram resposta eritroide menor.

Justificativa para a recomendação:

Manteve-se a recomendação do Protocolo de Uso de Talidomida no Tratamento da Síndrome Mielodisplásica (Portaria SAS/MS nº 493 de 11 de junho de 2015).

Considerações gerais e para implementação:

O grupo elaborador considerou que a utilização de talidomida é indicada em pacientes diagnosticados com SMD de baixo risco, em ambiente ambulatorial ou hospitalar, de acordo com os critérios clínicos de elegibilidade a seguir:

Inclusão:

- Pacientes do sexo masculino com diagnóstico de SMD de baixo risco, classificada como CID10 D46.0, D46.1 ou D46.4, refratárias à alfaepoetina.
- Pacientes do sexo feminino em idade não reprodutiva com diagnóstico de SMD de baixo risco, classificada como CID10 D46.0, D46.1 ou D46.4, refratárias à alfaepoetina.
- Pacientes do sexo feminino em idade reprodutiva com diagnóstico de SMD de baixo risco, classificada como CID10 D46.0, D46.1 ou D46.4, refratárias à alfaepoetina que estejam utilizando dois ou mais métodos contraceptivos, sendo pelo menos um deles um método de barreira, há pelo menos 1 mês antes do início do tratamento, além de dois testes de gravidez negativos, feitos com método sensível, conforme as orientações dadas no Anexo IV da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC no. 11, de 22 de março de 2011, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, sendo o uso desses métodos desnecessário no caso de mulheres que tenham sido submetidas a procedimento de esterilização. Os métodos anticoncepcionais devem ser mantidos durante e pelo menos até 1 mês após o término do tratamento.

Exclusão:

- Pacientes do sexo feminino em idade reprodutiva que não estejam usando pelo menos dois métodos contraceptivos ou que estejam grávidas ou que tenham intenção de engravidar.
- Pacientes com neuropatia periférica grau II ou maior.

- Pacientes que não concordem ou não assinem o Termo de Responsabilidade/Esclarecimento, constante na RDC no. 11/2011 da Anvisa.
- Pacientes com hipersensibilidade à talidomida ou componentes da fórmula.

Contraindicações:

- Pacientes que apresentam hipersensibilidade ao medicamento ou aos seus componentes.
- Pacientes com sinais ou sintomas clínicos prévios de neuropatia periférica.
- Proibida para mulheres grávidas ou com chance de engravidar. Categoria de Risco na

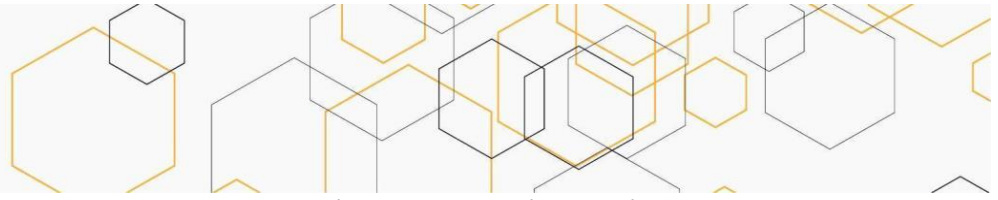
Gravidez e Lactação: X do FDA.

Casos especiais:

- Ressalta-se que mesmo pequenas doses da substância talidomida (50 mg ou 100 mg) já são capazes de produzir malformação fetal; portanto, mesmo com apenas 1 comprimido (100 mg) administrado à paciente grávida, o feto fica exposto aos graves efeitos de malformações.
- Pacientes vivendo com HIV devem submeter-se a monitoramento da quantificação viral a cada 3 meses, pois pode haver um aumento dos níveis de RNA_m do vírus HIV.
- Todos os doentes em uso de talidomida devem ser orientados a não operar máquinas ou dirigir carro, pois a talidomida causa sonolência.
- Precauções especiais devem ser tomadas, a critério médico, em pacientes que estejam em tratamento com os seguintes medicamentos: agentes quimioterápicos neurotóxicos, como cisplatina, etoposídeo, alcaloides da vinca ou taxanos; antirretrovirais conhecidamente associados à neuropatia periférica, como estavudina e didanosina; tuberculostáticos, como isoniazida, etambutol e etionamida; bortezomibe, cloranfenicol, dapsona, fenitoína, hidralazina, lítio, metronidazol, nitrofurantoína e óxido nitroso.
 - Existe pouca evidência do aparecimento de neuropatia periférica associada ao uso do medicamento em pacientes com eritema nodoso hansênico.

Esquemas de administração e tempos de tratamento:

- Apresentação: Comprimidos de 100 mg
- Posologia: Iniciar com 100 mg/dia por via oral, em dose única, durante 4 semanas, com aumento da dose a cada mês, conforme a tolerância do paciente. Doses acima de 200 mg/dia devem ser divididas em duas a quatro administrações diárias, 1 hora após as refeições. A dose de resposta ao



tratamento varia entre 200 mg e 400 mg ao dia, sendo esta última a dose máxima diária. A redução da dose diária para 100 mg ou mesmo 50 mg foi associada à diminuição de eventos adversos.

- Tempo de tratamento/critérios de interrupção: O tratamento deve ser mantido até quando houver ação terapêutica sem intolerância ao medicamento. Não havendo resposta terapêutica após tratamento durante 12 a 16 semanas, o tratamento deve ser suspenso.
- Interação medicamentosa e com o álcool: o efeito sedativo da talidomida é aumentado quando o medicamento é utilizado associado a barbitúricos, clorpromazina e reserpina, bem como ao álcool. A talidomida reduz os efeitos clínicos produzidos pela histamina, serotonina, acetilcolina e prostaglandinas.
- Eventos adversos: o principal evento adverso da talidomida é a teratogenicidade. Outros eventos adversos mais comuns são: cardiovasculares (edema, hipotensão ortostática), neurológicos (fadiga, sonolência, tontura, neuropatia periférica, confusão, ansiedade, agitação, febre, cefaleia), dermatológicos (*rash* cutâneo, descamação, síndrome de Stevens-Johnson, pele seca, acne), endócrinos (hipercalcemia), gastrointestinais (constipação, náuseas, anorexia, alteração do peso, diarreia), hematológicos, principalmente nos doentes de AIDS (leucopenia, neutropenia, anemia, linfadenopatia), hepáticos (aumento de transaminases e bilirrubinas), neuromusculares (fraqueza, tremor, mialgia, parestesia, artralgia), renais (hematúria), respiratórios (dispneia), diaforese (sudorese excessiva) e complicações tromboembólicas, incluindo trombose venosa profunda e trombose pulmonar. Menos comumente, ocorre: edema facial, insônia, vertigem, dor, dermatite, prurido, alteração ungueal, dislipidemia, xerostomia, flatulência, dor dentária, impotência sexual, disfunção hepática, rigidez de nuca, dor cervical ou lombar, albuminúria. A neuropatia periférica pode deixar sequelas, e deve-se estar atento a esta complicação, pois quanto mais precoce o seu diagnóstico, maiores são as chances de reversão do quadro. Em caso de neuropatia periférica grau I (parestesia, fraqueza ou perda de reflexos sem perda de função), deve-se considerar redução da dose; em caso de neuropatia periférica grau II ou maior (interferindo com a função), a talidomida deve ser suspensa. Exceto pela teratogenicidade, a maior parte dos eventos adversos são reversíveis com a suspensão do uso da talidomida.

QUESTÃO 7: Devemos utilizar dosagem sérica de eritropoetina para monitorização dos pacientes com SMD de baixo risco em tratamento com estimulador de eritropoetina?

Recomendação:

Como a dosagem de eritropoetina não foi avaliada para monitorização dos pacientes com SMD de baixo risco no âmbito do SUS, este Protocolo não recomenda este exame. Entretanto, por se tratar de



uma dúvida clínica, foi realizada a síntese e a avaliação crítica das evidências.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

- População** Pacientes com SMD de baixo risco
- Intervenção** Dosagem sérica de eritropoetina
- Comparador** Não realizar a dosagem sérica de eritropoetina
- Desfechos** Resposta hematológica; sobrevida global

Métodos e resultados da busca:

Para a tomada de decisão, foi estruturada e realizada uma RS para localizar as novas evidências acerca da questão clínica. Com base na pergunta PICO estruturada, foi realizada uma busca nas bases de dados EMBASE, MEDLINE (via Pubmed) e Cochrane até 18 de janeiro de 2022. As estratégias de busca estão descritas no Quadro 7. Foram selecionadas as RSMA e, na ausência de RSMA, ECR e não-RCT.

Quadro G - Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de revisões sistemáticas e/ou ensaios clínicos randomizados ou não sobre o uso de dosagem sérica de eritropoetina para monitorização dos pacientes com SMD de baixo risco em tratamento com estimulador de eritropoetina.

Base de dados	Termos	Publicações
MEDLINE via Pubmed 18/01/2022	<p>#1 ("Investigative Techniques/blood"[Mesh] OR "Investigative Techniques/diagnosis"[Mesh] OR "Investigative Techniques/therapeutic use"[Mesh] OR "Investigative Techniques/therapy"[Mesh])</p> <p>#2 ("Erythropoietin/blood"[Mesh] OR "Erythropoietin/deficiency"[Mesh] OR "Erythropoietin/isolation and purification"[Mesh] OR "Erythropoietin/metabolism"[Mesh] OR "Erythropoietin/pharmacokinetics"[Mesh])</p> <p>#3 ("Myelodysplastic syndromes"[Mesh] OR "Myelodysplastic syndrome" OR MDS OR myelodysplasia) 39,506</p> <p>#4 (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnose[Title/Abstract] OR</p>	91

Base de dados	Termos	Publicações
	<p>diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR (diagnostic equipment[MeSH:noexp] OR diagnostic errors[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging[MeSH:noexp] OR diagnostic services[MeSH:noexp]) OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]) 5,969,086</p> <p>Estratégia final: #1 AND #2 AND #3 AND #4</p>	
<p>Embase 18/01/2022</p>	<p>#1 'investigative procedures'/mj AND 'erythropoietin'/mj AND 'myelodysplastic syndrome'/exp</p> <p>#2 'erythropoietin'/mj AND 'myelodysplastic syndrome'/exp</p> <p>#3 #2 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('article'/it OR 'review'/it)</p> <p>Estratégia final: #1 AND #3</p>	<p>38</p>
<p>Cochrane Library 18/01/2022</p>	<p>#1 MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] this term only</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Erythropoietin] this term only</p> <p>Estratégia final: #1 AND #2</p>	<p>27</p>

Após obter os resultados das estratégias de busca, foram salvos arquivos RIF das plataformas de busca e importadas para o Rayyan. A seleção dos estudos foi realizada inicialmente por dois revisores independentes e, posteriormente, as discordâncias foram discutidas com um terceiro revisor.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:



- (a) Tipos de participantes: Pacientes adultos (>18 anos) diagnosticados com SMD-BR
- (b) Tipo de intervenção: Dosagem sérica de eritropoetina
- (c) Tipos de estudos: RS e/ou ECR e/ou não-RCT.
- (d) Desfechos: Resposta hematológica e sobrevida global
- (e) Idioma: Não foi utilizada restrição em relação à linguagem

Resultados da busca:

Não foram localizados RSMA ou ECR que responderam a PICO estabelecida *a priori*. O resultado de cada etapa do processo de seleção dos estudos está apresentado na Figura G.

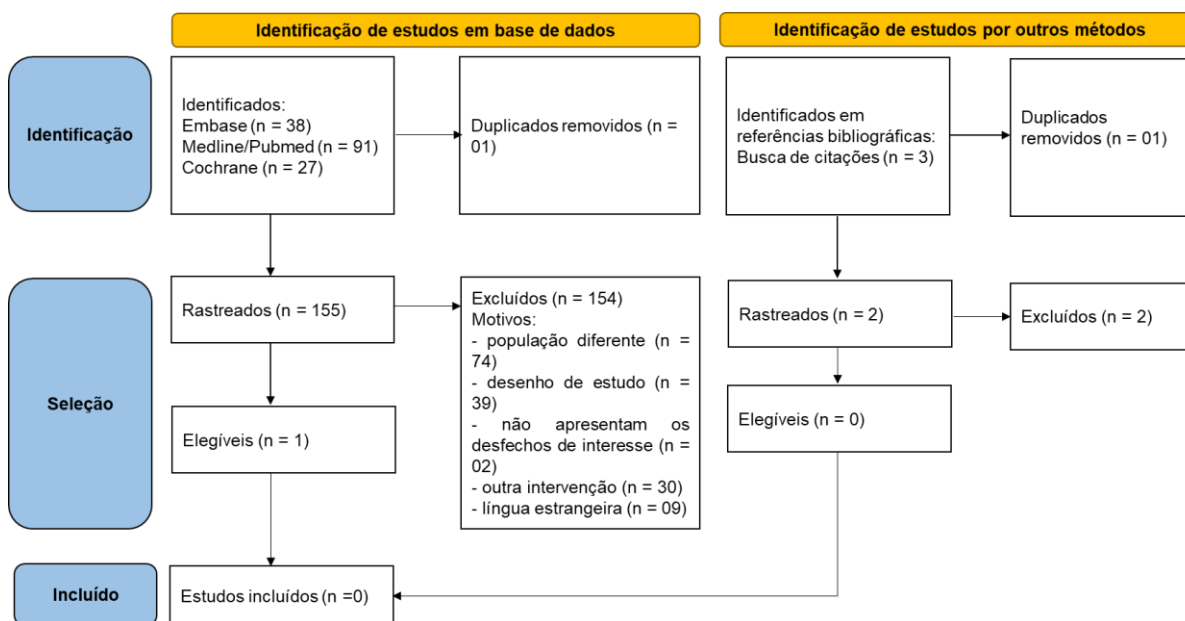


Figura G - Fluxograma de seleção dos estudos incluídos sobre o uso de dosagem sérica de eritropoetina para monitorização dos pacientes com SMD de baixo risco em tratamento com estimulador de eritropoetina.

Resumo das evidências:

Após a busca nas bases de dados foi selecionado um estudo não-RCT realizado por Nakazaki et al., 2013¹⁹ para avaliação. Entretanto, esse artigo não foi incluído porque não respondia a PICO elaborada. Diante disso, foram selecionados três estudos em referências bibliográficas. O estudo de Park et al., 2020²⁰ estava em duplicata e, após avaliação, não foi incluído por se tratar de uma revisão narrativa sobre o tema e não conseguir responder a PICO de maneira adequada. O estudo restante (Moyo et al., 2008)²¹ comparou medicamentos para estimular a eritropoese (alfaepoetina e darbapoetina), portanto, também foi excluído por não comparar dosagens de eritropoetina.



Justificativa para a recomendação:

Devido à ausência de estudos randomizados controlados ou revisões sistemáticas com meta-análise que sustentem a indicação, não é possível demandar a avaliação da dosagem sérica de eritropoetina pela Conitec nem recomendar seu uso neste momento.



REFERÊNCIAS

1. Affentranger L, Bohlius J, Hallal M, Bonadies N. Efficacy of granulocyte colony stimulating factor in combination with erythropoiesis stimulating agents for treatment of anemia in patients with lower risk myelodysplastic syndromes: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;136(January):37-47. doi:10.1016/j.critrevonc.2019.01.021
2. Park S, Greenberg P, Yucel A, et al. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. *Br J Haematol*. 2019;184(2):134-160. doi:10.1111/bjh.15707
3. Ferrini PR, Grossi A, Vannucchi AM, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1998;103(4):1070-1074. doi:10.1046/j.1365-2141.1998.01085.x
4. Thompson JA, Gilliland DG, Prchal JT, et al. Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2000;95(4):1175-1179. doi:10.1182/blood.v95.4.1175.004k51_1175_1179
5. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*. 2018;32(12):2648-2658. doi:10.1038/s41375-018-0118-9
6. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(7):760-768. doi:10.1016/j.jclinepi.2014.01.006
7. Hutzschenreuter F, Monsef I, Kreuzer KA, Engert A, Skoetz N. Granulocyte and granulocyte-macrophage colony stimulating factors for newly diagnosed patients with myelodysplastic syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(2). doi:10.1002/14651858.CD009310.pub2
8. Greenberg P, Taylor K, Lardon R, Koedler P, Negrin R, Saba H et al. Phase III randomized multicenter trial of G-CSF vs. observation for myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood*. 1993;(Suppl:196a).
9. 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(14):3765-3776. doi:10.1182/blood-2011-01-330126
10. Giagounidis A, Mufti GJ, Mittelman M, et al. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: A subset analysis from the MDS-004 study. *Eur J Haematol*. 2014;93(5):429-438. doi:10.1111/ejh.12380
11. Revicki DA, Brandenburg NA, Muus P, Yu R, Knight R, Fenaux P. Health-related quality of life outcomes of lenalidomide in transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with a chromosome 5q deletion: Results from a randomized clinical trial. *Leuk Res*. 2013;37(3):259-265. doi:10.1016/j.leukres.2012.11.017
12. Passweg JR, Giagounidis AAN, Simcock M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with

- myelodysplastic syndrome: A prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care - SAKK 33/99. *J Clin Oncol*. 2011;29(3):303-309. doi:10.1200/JCO.2010.31.2686
13. Yu Z-P, Ding J-H, Sun A-N, Ge Z, Chen B-A, Wu D-P. A Randomized Study Comparing Stem Cell Transplantation Versus Conventional Therapy for Low- and Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes Patients. *Stem Cells Dev*. 2017;26(15):1132-1139. doi:10.1089/scd.2017.0031
 14. Musto P. Thalidomide therapy for myelodysplastic syndromes: Current status and future perspectives. *Leuk Res*. 2004;28(4):325-332. doi:10.1016/j.leukres.2003.08.007
 15. Chung CY, Lin SF, Chen PM, et al. Thalidomide for the treatment of myelodysplastic syndrome in Taiwan: Results of a phase II trial. *Anticancer Res*. 2012;32(8):3415-3419.
 16. Moreno-Aspitia A, Colon-Otero G, Hoering A, et al. Thalidomide therapy in adult patients with myelodysplastic syndrome: A North Central Cancer Treatment Group Phase II trial. *Cancer*. 2006;107(4):767-772. doi:10.1002/cncr.22047
 17. Bouscary D, Legros L, Tulliez M, et al. A non-randomised dose-escalating phase II study of thalidomide for the treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndromes: The Thal-SMD-2000 trial of the Groupe Français des Myélodysplasies. *Br J Haematol*. 2005;131(5):609-618. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05817.x
 18. Tamburini J, Elie C, Park S, et al. Effectiveness and tolerance of low to very low dose thalidomide in low-risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2009;33(4):547-550. doi:10.1016/j.leukres.2008.06.005
 19. Nakazaki K, Nannya Y, Kurokawa M. Distribution of serum erythropoietin levels in lower risk myelodysplastic syndrome cases with anemia. *Int J Hematol*. 2014;99(1):53-56. doi:10.1007/s12185-013-1485-7
 20. Park S, Kelaidi C, Meunier M, Casadevall N, Gerds AT, Platzbecker U. The prognostic value of serum erythropoietin in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a review of the literature and expert opinion. *Ann Hematol*. 2020;99(1):7-19. doi:10.1007/s00277-019-03799-4
 21. Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, Mundle S. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol*. 2008;87(7):527-536. doi:10.1007/s00277-008-0450-7

