



PORTUGAL

# Para entender as síndromes mielodisplásicas: Manual do doente

Sexta edição



Com o apoio de subsídios educacionais de Eisai, Celgene, Novartis.

**m**ds  **foundation**  
the myelodysplastic syndromes foundation, inc.

Publicado por Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc.

# Para entender as síndromes mielodisplásicas: Manual do doente

Editado pelo Dr. John M. Bennett

*John M. Bennett  
Professor Emérito de Oncologia em Medicina  
Laboratório de Medicina e Patologia  
Universidade de Rochester  
Escola de Medicina e Odontologia  
Rochester, Nova York*

*O Dr. Bennett é presidente  
do Conselho de Diretores da MDS Foundation.*

Publicado por Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc. © Sexta edição, 2009.

## SUMÁRIO

<b>O que é SMD?</b>	<b>4</b>
Efeito sobre os glóbulos vermelhos	4
Efeito sobre os glóbulos brancos	5
Efeito sobre as plaquetas	5
<b>Quais são as causas da SMD?</b>	<b>5</b>
<b>Quais são os sintomas da SMD?</b>	<b>6</b>
Contagem baixa de glóbulos vermelhos (Anemia)	6
Contagem baixa de glóbulos brancos (Neutropenia)	7
Contagem baixa de plaquetas (Trombocitopenia)	7
<b>Quais são os exames necessários para diagnosticar a SMD?</b>	<b>7</b>
Exames de sangue	7
Exame da medula óssea	8
Riscos do exame da medula óssea	8
Procedimento usado para o exame da medula óssea	9
<b>Qual é a gravidade da minha SMD?</b>	<b>10</b>
Classificação Franco-Americana-Britânica (FAB)	10
Classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS)	10
Sistema Internacional de “Score” Prognóstico (IPSS)	12
<b>Como é o tratamento da SMD?</b>	<b>14</b>
Objectivos do tratamento	14
Opções de tratamento da SMD	15
Tratamento de suporte	15
Transfusões de glóbulos vermelhos	15
Quimioterapia de indução	16
Medicamentos quelantes do ferro	16
Desferal® (deferoxamina)	17
Exjade® (deferasirox)	17
Ferriprox® (deferiprona)	18
Antibioticoterapia	18
Transfusões de plaquetas	18
Piridoxina (vitamina B <sub>6</sub> )	18

Fatores de crescimentos das células sanguíneas	19
Eritropoetina ou EPO (Epogen®, Procrit®) e darbepoetina (Aranesp®)	19
Filgrastim (Neupogen®) e sargramostim (Leukine®)	20
Oprelvecina (Neumega®)	20
Romiplostim (Nplate™)	20
Eltrombopag (Promacta®)	20
Tratamentos aprovados pelo FDA para a SMD	21
Vidaza® (azacitidina)	21
Revlimid® (lenalidomida)	21
Dacogen® (decitabina)	22
Transplante de células progenitoras do sangue ou de medula óssea	23
<b>Existem outras abordagens terapêuticas?</b>	<b>24</b>
Terapêutica vitamínica	24
Terapêuticas experimentais	24
<b>Resumo</b>	<b>26</b>
<b>Outras fontes de informação</b>	<b>27</b>

## O QUE É A SMD?

Síndromes mielodisplásicas (SMD) são um grupo de doenças heterogêneas da medula óssea caracterizadas por produção insuficiente de células sanguíneas saudáveis pela medula óssea. A SMD costuma ser considerada uma “insuficiência medular”. A SMD é uma doença basicamente do idoso (a maioria dos doentes tem mais de 65 anos de idade), mas pode afetar também doentes mais jovens. Para o ajudar a compreender a SMD, pode ser útil analisar primeiro alguns aspectos básicos sobre a medula óssea e o sangue. A medula óssea funciona como uma fábrica que produz três tipos de células sanguíneas: glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. A medula óssea saudável produz células sanguíneas imaturas—chamadas células-tronco, células progenitoras ou blastos—que normalmente se transformam em plaquetas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos maduros e totalmente funcionais. Na SMD, essas células progenitoras podem não atingir a maturidade e podem acumular-se na medula óssea ou ter um tempo de vida curto, resultando numa quantidade menor do que a normal de células sanguíneas maduras na circulação.

Contagens baixas de células sanguíneas, conhecidas como citopenias, são uma característica inerente à SMD e responsáveis por alguns dos sintomas que os doentes com SMD têm—infecção, anemia, hemorragias espontâneas e tendência a apresentar equimoses (manchas na pele produzida por extravasamento de sangue). Anemia (contagens baixas de hemácias), neutropenia (contagens baixas de glóbulos brancos) e trombocitopenia (contagens baixas de plaquetas) são os diferentes tipos de citopenias de células sanguíneas, e são discutidas abaixo.

Além do número reduzido de células sanguíneas, as células sanguíneas maduras que circulam no sangue podem não funcionar adequadamente devido à displasia. A definição formal de displasia diz respeito à forma e aparência anormais, ou morfologia, de uma célula. O prefixo mielo vem do grego e significa medula; portanto, mielodisplasia refere-se à forma e aparência anormais—ou morfologia—das células sanguíneas maduras. A origem da palavra síndrome é grega e significa um conjunto de sintomas que ocorrem juntos.

A incapacidade de a medula óssea produzir células maduras saudáveis é um processo gradual e, portanto, a SMD não é necessariamente uma doença terminal. Alguns doentes são vítimas dos efeitos diretos da doença: contagens reduzidas de células sanguíneas e/ou de plaquetas podem ser acompanhadas da perda da capacidade do organismo em combater infecções e controlar hemorragias. Além disso, em aproximadamente 30% dos doentes, este tipo de insuficiência medular (SMD) pode evoluir para leucemia mielóide aguda (LMA).

## EFEITO SOBRE OS GLÓBULOS VERMELHOS

A medula óssea normalmente produz glóbulos vermelhos maduros que transportam oxigênio para os tecidos do corpo. Esses glóbulos vermelhos saudáveis contêm uma proteína sanguínea chamada hemoglobina. A percentagem de glóbulos vermelhos no volume total de sangue é chamado hematócrito. Em mulheres saudáveis, o valor do hematócrito situa-se entre 36% e 46%, enquanto que em homens saudáveis esse valor fica entre 40% e 52%. Quando o valor do hematócrito cai abaixo da faixa normal, isso significa que o número de glóbulos vermelhos maduros e saudáveis é insuficiente para fornecer oxigênio eficazmente a todos os tecidos do corpo. Esse quadro de números de glóbulos vermelhos abaixo do

normal e níveis baixos de hemoglobina e de oxigênio é chamado de anemia, doença que pode ser relativamente leve (hematócrito entre 30% e 35%), moderada (25% a 30%) ou grave (menos de 25%). A anemia pode também ser resultado do transporte ineficiente de oxigênio por glóbulos vermelhos displásicos (glóbulos maduros, porém deformados).



*Glóbulos vermelhos maduros e saudáveis*



*Glóbulos vermelhos anormais (displásicos)*

## **EFEITO SOBRE OS GLÓBULOS BRANCOS**

Além de glóbulos vermelhos, a medula óssea produz também glóbulos brancos, células fundamentais do sistema imunológico do organismo que evitam e combatem as infecções. Normalmente, a medula óssea produz de 4.000 a 10.000 glóbulos brancos por microlitro de sangue; na população afro-americana, a faixa é mais baixa, situando-se entre 3.200 e 9.000 glóbulos brancos por microlitro. Existem diversos tipos de glóbulos brancos, entre eles os neutrófilos (também conhecidos também como granulócitos), que basicamente combatem as infecções bacterianas, e os linfócitos, que combatem as infecções virais.

A maioria dos doentes com SMD desenvolve neutropenia, ou baixa contagem de glóbulos brancos. A neutropenia eleva o risco de se contrair infecções bacterianas, como pneumonia ou infecções do trato urinário.

Alguns doentes com SMD embora não apresentem neutropenia, sofrem infecções repetidas. Isso pode estar relacionado com a qualidade das células e não com a quantidade de células. Embora a contagem de glóbulos brancos seja normal, os glóbulos brancos do doente não conseguem funcionar tão bem quanto aqueles de uma pessoa que não tenha SMD. Os investigadores estão a estudar o papel de um “defeito imunológico” no desenvolvimento da SMD.

## **EFEITO SOBRE AS PLAQUETAS**

As plaquetas também são produzidas pela medula óssea e são fundamentais para a coagulação sanguínea e a formação de coágulos para interromper as hemorragias. Uma medula óssea saudável normalmente produz entre 150.000 a 450.000 plaquetas por microlitro de sangue; porém, muitos doentes com SMD apresentam uma contagem de plaquetas baixa, ou trombocitopenia. Doentes com trombocitopenia podem apresentar equimoses ou hemorragia após pequenos cortes que pode levar mais tempo do que o normal para estancar. A trombocitopenia grave, um quadro mais raro, é definida como uma contagem de plaquetas inferior a 20.000, sendo associada a problemas mais graves de hemorragia.

## QUAIS SÃO AS CAUSAS DA SMD?

Salvo algumas exceções, desconhecem-se as causas exatas da SMD. Algumas evidências sugerem que certas pessoas já nascem com tendência para desenvolver SMD. Essa tendência pode ser considerada como um “interruptor” que é acionado por um fator externo. Quando não é possível identificar o fator externo, a doença é chamada de “SMD primária”.

A radiação e quimioterapia usadas no tratamento das neoplasias estão entre os fatores desencadeantes conhecidos para o desenvolvimento de SMD. Doentes que tomam medicamentos citostáticos ou são submetidos a radioterapia para o tratamento de câncer potencialmente curável, como câncer da mama ou do testículo, doença de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin, correm o risco de desenvolver SMD durante um período de 10 anos depois do tratamento. A SMD que surge depois da quimioterapia ou radioterapia para o tratamento do câncer é chamada de “SMD secundária” e, em geral, é associada a diversas alterações cromossômicas nas células da medula óssea. Muitas vezes, esse tipo de SMD se transforma rapidamente em LMA.

A exposição prolongada a certas substâncias químicas industriais ou presentes no ar, tais como o benzeno, também pode provocar o aparecimento de SMD. Embora o uso de benzeno hoje seja altamente regulamentado, não se sabe ao certo que outras substâncias químicas podem predispor os indivíduos à SMD, embora determinadas ocupações sejam identificadas como “de risco” para o desenvolvimento de SMD ou LMA (por exemplo, pintores, mineiros de carvão e embalsamadores). Não se conhecem alimentos ou produtos agrícolas que causem SMD. Embora o consumo diário de bebidas alcoólicas possa reduzir as contagens de glóbulos vermelhos e de plaquetas, o álcool em si não causa SMD. Os dados disponíveis são insuficientes para determinar se o fumo aumenta o risco de se desenvolver SMD. No entanto, sabe-se que o risco de desenvolver LMA é 1,6 maior entre câncer fumadores do que entre não-fumadores.

Os doentes e seus familiares se preocupam-se freqüentemente com a possibilidade da SMD poder ser contagiosa. Não existe evidência de que a SMD seja causada por vírus; portanto, ela não pode ser transmitida para pessoas próximas.

A SMD não é hereditária. Na verdade, é muito raro membros de uma mesma família, inclusive irmãos, serem diagnosticados como portadores de SMD.

## QUAIS SÃO OS SINTOMAS DA SMD?

Nos estágios iniciais de SMD, muitos doentes não apresentam sintoma algum. Um exame de sangue de rotina pode revelar que a contagem de glóbulos vermelhos está reduzida ou que o valor do hematócrito está baixo e, às vezes, acompanhado de contagens baixas de glóbulos brancos e/ou plaquetas. Ou pode acontecer de as contagens de glóbulos brancos e de plaquetas estarem baixas, enquanto o valor do hematócrito permanece normal. No entanto, alguns doentes, particularmente aqueles com contagens de células sanguíneas bem abaixo do normal, podem apresentar sintomas nítidos. Esses sintomas, descritos abaixo, dependem do tipo de célula sanguínea envolvido, assim como do nível da contagem de células.

### **CONTAGEM BAIXA DE GLÓBULOS VERMELHOS (ANEMIA)**

A maioria dos pacientes que recebem o diagnóstico de SMD são anêmicos. A anemia se caracteriza por uma contagem de hematócrito persistentemente baixa (uma medida dos

glóbulos vermelhos do corpo) ou por níveis persistentemente baixos de hemoglobina (a proteína sangüínea que leva oxigênio aos tecidos do corpo). Pacientes anêmicos em geral sentem-se cansados a maior parte do tempo e não têm energia. A gravidade da anemia varia. Na anemia leve, os pacientes podem se sentir bem ou só ligeiramente cansados. Na anemia moderada, quase todos os pacientes sentem um pouco de cansaço, que pode ser acompanhado de palpitações do coração, falta de ar e palidez. Na anemia grave, quase todos os pacientes são pálidos e sentem um cansaço enorme e crônico e falta de ar. Como a anemia grave reduz o fluxo sangüíneo para o coração, pacientes mais idosos podem ter maior propensão a apresentar sintomas cardiovasculares, como dor no peito. Embora raramente seja uma ameaça à vida, a anemia crônica pode reduzir drasticamente a qualidade de vida de um paciente.

### **CONTAGEM BAIXA DE GLÓBULOS BRANCOS (NEUTROPENIA)**

Uma contagem baixa de glóbulos brancos diminui a resistência do organismo a infecções bacterianas. Doentes com neutropenia podem ser suscetíveis a infecções da pele, sinusite (os sintomas incluem congestão nasal), infecções pulmonares (os sintomas incluem tosse e falta de ar) ou infecções do trato urinário (os sintomas são necessidade freqüente de urinar e dor ao urinar). Essas infecções podem ser acompanhadas de febre.

### **CONTAGEM BAIXA DE PLAQUETAS (TROMBOCITOPENIA)**

Doentes com trombocitopenia têm maior tendência a ter equimoses e sangrar, até mesmo após de pancadas ou pequenos arranhões. Hemorragias nasais são comuns, e os doentes muitas vezes têm hemorragias das gengivas, principalmente depois de uma sessão de tratamento dentário. Antes de se submeter a um tratamento dentário, é recomendável consultar o seu hematologista, que poderá prescrever o uso profilático de antibióticos, pois infecções e hemorragias constituem um risco para a maioria dos doentes com SMD.

## **QUAIS OS EXAMES NECESSÁRIOS PARA DIAGNOSTICAR A SMD?**

### **EXAMES DE SANGUE**

O primeiro passo para o diagnóstico de SMD é fazer um exame de sangue, usando uma amostra de sangue colhida do braço. A amostra é analisada para determinar as contagens de células (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e seus subtipos e plaquetas), a forma e o tamanho dos glóbulos vermelhos e brancos, o teor de ferro no sangue (níveis de ferritina sérica) e o nível de uma substância chamada eritropoetina (EPO) do soro. A EPO é uma proteína produzida pelos rins em resposta à baixa oxigenação nos tecidos do corpo. Essa proteína estimula a produção de glóbulos vermelhos (também chamados de eritrócitos) na medula óssea.

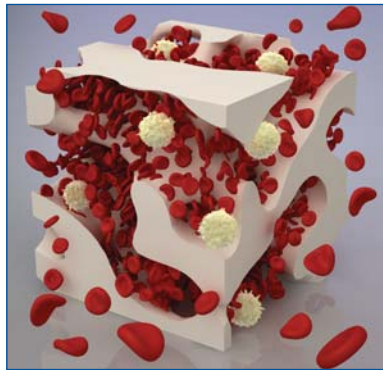
Se o exame de sangue indicar que os glóbulos vermelhos estão deformados (displásicos), é possível que o doente tenha deficiência de vitamina B<sub>12</sub> ou de folato. A exemplo do que ocorre na SMD e na LMA, a falta dessa vitamina provoca displasia (deformação) dos glóbulos vermelhos, tornando-os menos eficientes para transportar oxigênio para os tecidos. Para descartar a hipótese de deficiência da vitamina B<sub>12</sub> e folato como causa da anemia, os níveis dessas vitaminas no sangue também são medidos.

## EXAME DA MEDULA ÓSSEA

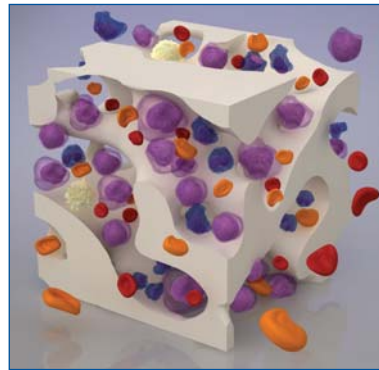
Resultados do exame de sangue indicando que o doente está anêmico, com ou sem baixa contagem de glóbulos brancos e/ou plaquetas, podem fazer com que o médico examine a medula óssea do doente. O exame da medula óssea pode revelar anomalias nas células da medula (por ex., células displásicas) e também anomalias cromossômicas, como cromossomas ausentes ou a mais. Esses testes fornecem informações adicionais que podem ajudar a estabelecer o diagnóstico. O exame da medula óssea é feito em duas partes: um aspirado de medula óssea, em que se coleta uma amostra do líquido existente na medula, e uma biópsia de medula óssea, em que se coleta um fragmento de osso. Tanto a aspiração quanto a biópsia costumam ser feitas ao mesmo tempo.

O médico ou patologista usa um microscópio para examinar as células presentes nas amostras do aspirado e da biópsia de medula óssea. As porcentagens de blastos (células imaturas), células sangüíneas displásicas e cromossomas (compostos de DNA que se encontram no núcleo das células) são anotadas. Como o DNA contém as instruções para o fabrico de proteínas e outras biomoléculas essenciais para o funcionamento celular adequado, cromossomas ausentes ou danificados podem ter conseqüências graves. A medula óssea também é examinada quanto a anomalias cromossômicas, tais como cromossomas ausentes, deletados ou alterados, ou ainda presença de cromossomas ou partes de cromossomas a mais em cada célula sangüínea.

As anomalias das células sangüíneas são descritas num relatório citomorfológico e as anomalias cromossômicas são descritas em um relatório citogenético. Os doentes com SMD podem ter que fazer exames periódicos da medula óssea para averiguar a evolução da doença.



*Medula óssea saudável*



*Medula óssea anormal com células sangüíneas displásicas e cromossomas anormais*

©2008 K&K Akshoff

### **Riscos do exame da medula óssea**

A exemplo do que ocorre em todos os procedimentos, há alguns riscos envolvidos no exame da medula óssea: infecção, equimose, hemorragia e desconforto. Toda vez que uma agulha é inserida na pele, existe a possibilidade de infecção. Entretanto, o risco de infecção é pouco provável, pois são usadas técnicas de assepsia e as condições de assepsia são mantidas durante o procedimento.

Embora muitos doentes se sintam ansiosos ou receosos quanto ao exame de medula óssea, esse receio pode ser minimizado quando se sabe que o exame de medula óssea é semelhante a uma extração de um dente. Na verdade, a dor é pequena quando o osso é “furado”, pois o exame é feito com uso de anestesia local.

### **Procedimento usado para o exame da medula óssea**

O exame da medula óssea pode ser feito num consultório médico e, em geral, leva cerca de vinte minutos. O doente recebe um sedativo leve ou analgésico. O doente deita-se na mesa do exame, de bruços ou de lado (a posição que for mais confortável), o médico localiza a crista ilíaca posterior, uma saliência óssea no lado posterior direito ou esquerdo da anca. Esse local, e não a espinha ou o esterno, é usado para se obter uma amostra da medula óssea. O médico faz a desinfecção da pele com iodo e usa um tecido estéril para isolar a área e evitar infecção.

Uma agulha menor do que a usada para colher sangue do braço é inserida lentamente sob a pele para injetar um anestésico local; em seguida, uma agulha ligeiramente maior é usada para injetar um anestésico no próprio osso. Os doentes geralmente têm uma leve sensação de queimação com a inserção da primeira agulha e uma pontada de dor quando a segunda agulha é inserida. Assim que a agulha toca o osso, o que se sente é apenas uma leve pressão, como se fosse a pressão do polegar contra a pele.

Após cerca de cinco minutos, ou até a camada externa do osso, ou perióstio, ficar bem anestesiada (injeta-se mais anestésico na área se o doente continuar a sentir a região), o médico então usa uma terceira agulha especial, de tamanho maior, para penetrar a densa camada externa do osso e atingir a medula óssea. (Como não existem terminações nervosas na medula, essa fase do procedimento deve ser indolor). Com a agulha dentro do osso, o doente é instruído para respirar lenta e profundamente diversas vezes enquanto a porção central da agulha é removida. O médico acopla uma seringa na agulha e rapidamente aspira a parte líquida da medula (cerca de uma colher de sopa). Durante a aspiração, o doente normalmente sente um breve puxão que pode descer pela perna e que dura somente uma fração de segundo. Muitas vezes, o médico faz uma segunda aspiração para coletar um pouco mais de medula para avaliar a percentagem de blastos e para fazer o exame citogenético.

Por último, uma agulha maior é inserida para obter um fragmento do osso para a biópsia. Quando a agulha é inserida dentro do osso, o doente deve sentir uma leve pressão ou sensação de empurrão. No momento em que o médico destaca e retira um fragmento do osso, o doente tem uma sensação de puxão. A exemplo do que ocorre com a aspiração da medula óssea, a biópsia leva apenas alguns minutos.

No final do exame de medula óssea, como a incisão feita na pele para os procedimentos geralmente é muito pequena, não há necessidade de sutura, aplicando-se apenas um penso compressivo. Alguns doente podem apresentar uma pequena equimose ou inchaço sob a pele, particularmente aqueles cuja contagem de plaquetas é baixa.

Pode haver desconforto ou dor leve no local do procedimento durante dois ou três dias após o exame de medula óssea. Por razões de segurança, o doente deve vir acompanhado de um amigo, familiar ou outra pessoa que se responsabilize em levá-lo para casa. O doente não deve conduzir.



*Corte da anca*

## QUAL É A GRAVIDADE DA MINHA SMD?

Uma vez que o curso da SMD pode variar muito de doente para doente, foram criados sistemas para classificar os “subtipos” de SMD. O sistema de classificação mais recente, denominado Sistema de Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), reconhece seis subtipos diferentes de SMD com base em grandes conjuntos de dados que abrangem doentes de todo o mundo e em uma melhor compreensão dos mecanismos da doença.

O sistema de classificação anterior era o sistema Franco-Americano-Britânico (FAB). Alguns hematologistas ainda usam esse sistema.

Outro sistema que descreve a evolução da SMD e o prognóstico do doente é o Sistema Internacional de “Score” Prognóstico (IPSS). Esse sistema está sendo revisto no momento para aumentar a exatidão na escolha do tratamento dos doentes com SMD.

### CLASSIFICAÇÃO FRANCO-AMERICANA-BRITÂNICA (FAB)

A Classificação FAB foi desenvolvida no início da década de 80 por um grupo de médicos especializados no diagnóstico de SMD. Esses especialistas eram da França (F), Estados Unidos da América (A) e Grã-Bretanha (B); o critério central de classificação no sistema FAB era a porcentagem de blastos na medula óssea, sendo que uma quantidade de blastos inferior a 2% era considerada normal para uma medula óssea normal. A classificação FAB reconhecia cinco subtipos de SMD:

- Anemia refratária (AR)
- Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA)
- Anemia refratária com excesso de blastos (AREB)
- Anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB-t)
- Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC)

### CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS)

O sistema de classificação de SMD da OMS para doentes adultos manteve alguns dos elementos da classificação FAB e expandiu as categorias dos subtipos da doença. As principais características dos subtipos de SMD do sistema de classificação da OMS estão indicadas na tabela abaixo.

**AR/ARSA: Anemia refratária (AR) e anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA).** Os doentes nessas categorias têm anemia que é refratária, ou seja, que não responde a tratamento com ferro ou vitaminas. A anemia pode ser acompanhada por trombocitopenia e neutropenia leves a moderadas. Sideroblastos são glóbulos vermelhos que contêm grânulos de ferro; sideroblastos em anel são anormais e contêm depósitos de ferro dispostos em um padrão de “colar”.

A anemia refratária, com ou sem sideroblastos em anel (AR e ARSA), é considerada o subtipo mais benigno no sistema de classificação da OMS. De acordo com esse sistema, os doentes portadores de SMD com AR ou ARSA, têm a doença restrita aos glóbulos vermelhos ou eritrócitos. A displasia observada nesse subtipo de SMD é mínima.

**Citopenia refratária com displasia de múltiplas linhagens (CRDM).** Estão incluídos nessa categoria doentes com citopenias refratárias [contagens persistentemente baixas de qualquer tipo de célula sanguínea, por exemplo, neutropenia refratária (contagens

baixas de glóbulos brancos) ou trombocitopenia refratária (contagens baixas de plaquetas)] e displasia mínima em mais de um tipo de célula sanguínea e menos de 5% de blastos ou menos de 15% de sideroblastos em anel. Quando um doente com CRDM tem mais de 15% de sideroblastos em anel, o diagnóstico é CRDM-SA.

Classificação de SMD da OMS	
Subtipo de SMD	Descrição
<b>Anemia refratária (AR)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Sem sideroblastos em anel (AR)</i></li> </ul>	Displasia mínima em um tipo de célula sanguínea (glóbulos vermelhos ou eritrócitos) e menos de 5% de blastos na medula óssea
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Com sideroblastos em anel (ARSA)</i></li> </ul>	Mesma AR acrescida de mais de 15% de sideroblastos em anel na medula óssea
<b>Citopenia refratária com displasia mínima (CRDM)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Sem sideroblastos em anel (CRDM)</i></li> </ul>	Displasia (superior a 10%) em 2 ou 3 tipos de células e menos de 5% de blastos e menos de 15% de sideroblastos em anel na medula óssea
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Com sideroblastos em anel (CRDM-SA)</i></li> </ul>	O mesmo que acima, acrescido de mais de 15% de sideroblastos em anel
<b>AR com excesso de blastos (AREB)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>AREB 1</i></li> </ul>	Presença de 5% a 9% de blastos na medula óssea
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>AREB 2</i></li> </ul>	Presença de 10% a 19% de blastos na medula óssea
<b>Síndrome 5q-</b>	Pacientes sem alterações cromossômicas além de um trecho ausente — uma deleção — no braço longo do cromossomo número 5
<b>SMD sem classificação</b>	Engloba doentes com citopenia de um só tipo de célula sanguínea, exceto anemia (ou seja, neutropenia ou trombocitopenia) e características incomuns (por ex., fibrose medular)

**Anemia refratária com excesso de blastos (AREB).** Essa categoria é dividida em dois subtipos, diferenciados pelo número de blastos presentes na medula óssea. Pacientes com AREB-1 são aqueles com 5% a 9% de blastos, enquanto os doentes com AREB-2 têm de 10% a 19% de blastos.

**Síndrome 5q- (5q menos).** Originalmente descrita há mais de 30 anos, a deleção de uma porção do braço longo do cromossoma 5 ou 5q menos (5q-) é hoje reconhecida como um verdadeiro subtipo da SMD. A deleção no braço longo do cromossomo número 5 pode ser a única anomalia cromossômica em doentes com SMD diagnosticados como portadores da síndrome 5q-. Pacientes com SMD que têm deleções no braço longo do cromossomo número 5 e outras anomalias cromossômicas não têm a síndrome 5q-.

Doentes com 5q- têm anemia refratária que exige tratamento de suporte. Em geral, a síndrome afeta mulheres, com graus de anemia que variam de leves a moderados, contagens baixas de glóbulos brancos (leucopenia) e, muitas vezes, com contagens de plaquetas de normais a elevadas.

**SMD sem classificação.** Esta categoria de SMD sem classificação compreende no máximo 1% ou 2% de todos os casos de SMD. A categoria foi criada para incluir os poucos doentes com citopenias de um único tipo de célula sangüínea (por ex., trombocitopenia ou neutropenia) e características incomuns (por ex., fibrose na medula óssea).

## SISTEMA INTERNACIONAL DE "SCORE" PROGNÓSTICO (IPSS)

Um sistema usado para classificar a gravidade da SMD é o Sistema Internacional de "Score" Prognóstico (IPSS). Depois da avaliação do doente (resultados do exame físico e dos exames de sangue), a doença é "pontuada" em termos do risco para o doente, isto é, a expectativa de vida e as chances de evolução ou transformação da doença em LMA. Isso é chamado de "prognóstico". O "Score" IPSS estabelece uma pontuação para determinados valores. Primeiro, a percentagem de blastos na medula óssea; segundo, os resultados citogenéticos (identificação de alterações cromossômicas) nas células sangüíneas da medula óssea; e em terceiro, as contagens de células sangüíneas e outros resultados do exame de sangue.

<b>Determinação do escore IPSS</b>	
<b>Score IPSS:</b> Total de valores do escore individual de blastos, resultado citogenético e resultados do exame de sangue	
<b>Blastos na medula óssea</b>	<b>Pontuação</b>
5% ou menos	0,0
5–10%	0,5
11–20%	1,5
21–30%*	2,0
<b>Resultado citogenético†</b>	
Bom	0,0
Intermediário	0,5
Mau	1,0
<b>Resultados do exame de sangue‡</b>	
0 ou 1 dos resultados	0,0
2 ou 3 dos resultados	0,5

\* Doentes com mais de 30% de blastos na medula óssea têm leucemia mielóide aguda (LMA)

†Um resultado citogenético "bom" inclui: conjunto normal de 23 pares de cromossomos, ou um conjunto com perda apenas parcial do braço longo dos cromossomos número 5 ou número 20, ou perda do cromossomo Y.  
Um resultado citogenético "intermediário" inclui: outro, exceto "bom" ou "mau"

Um resultado citogenético "mau" inclui: perda de um dos dois cromossomos de número 7 ("monossomia 7"), acréscimo de um terceiro cromossoma número 8 ("trissomia 8"), ou três ou mais anomalias no total.

‡Resultados do exame de sangue definidos como: neutrófilos <1.800 por microlitro; hematócrito <36% dos glóbulos vermelhos no volume total de sangue; plaquetas <100.000 por microlitro

A classificação IPSS é determinada acrescentando-se as pontuações individuais da percentagem de blastos e dos resultados citogenéticos do exame de sangue. Ela é usada para avaliar o resultado clínico do doente com SMD. O sistema IPSS indica em qual dos seguintes grupos de riscos o doente é inserido:

- **Grupo de baixo risco:** Classificação IPSS de 0.
- **Grupo de risco intermediário-1:** Classificação IPSS de 0,5 a 1,0.
- **Grupo de risco intermediário-2:** Classificação IPSS de 1,5 a 2,0.
- **Grupo de alto risco:** Classificação IPSS acima de 2,0.

O médico analisa os dados dos exames de sangue e do exame da medula óssea e, em seguida, aplica os sistemas de classificação OMS ou FAB e o IPSS para determinar a gravidade da doença e o prognóstico do doente. (Use a “Tabela de resultados de exames e gravidade da doença” para registrar seus dados pessoais). O seu médico recomendará um programa de tratamento baseado na sua saúde em geral e no seu histórico médico (“classificação do desempenho”) e no grau em que os sintomas possam ser aliviados, as anomalias sangüíneas possam ser reduzidas e o risco de progressão para LMA possa ser minimizado.

<b>Tabela de resultados dos exames e da gravidade da doença</b>		
<b>Parâmetro (unidades)</b>	<b>Resultado normal</b>	<b>Meu resultado</b>
Hematócrito (percentagem de glóbulos vermelhos do sangue)	36–52%	_____
Contagem de glóbulos brancos (células/ $\mu$ l de sangue)	3,200–10,000	_____
Contagem de plaquetas (plaquetas/ $\mu$ l de sangue)	150,000–450,000	_____
Nível de eritropoetina sérica (U/l)	10–20	_____
Frequência de blastos (percentagem de células da medula óssea)	<2%	_____
<b>Resultados citogenéticos*</b> (Bom, intermediário, mau)	Bom	_____
Classificação OMS	Não aplicável	_____
Classificação FAB	Não aplicável	_____
Classificação IPSS	Não aplicável	_____
Vitamina B <sub>12</sub> e/ou deficiências de folato (Não, Sim)	Não	_____

\*Ver as notas de rodapé da tabela “Determinação do escore IPSS”

## COMO É O TRATAMENTO DA SMD?

O tratamento da SMD depende dos sintomas, do estágio e da categoria de risco da doença, da idade do doente e das doenças preexistentes. Existem várias alternativas de tratamento para os doentes com SMD; entretanto, nem todas elas são apropriadas para todos os doentes com SMD.

No caso de crianças e doentes jovens, se houver um doador compatível de medula óssea (de preferência, um familiar), a possibilidade de um transplante da medula óssea (também chamado de transplante de célula progenitora hematopoética) poderá ser considerada, pois é o único tratamento curativo disponível atualmente para SMD.

Inúmeras terapias com medicamentos continuam a ser analisadas quanto à sua capacidade de erradicar ou suprimir os blastos displásicos anormais na medula óssea e/ou de estimular a maturação de células saudáveis.

As estratégias de tratamento da SMD, que podem ser usadas isoladamente ou em combinação, são as seguintes:

- tratamento de suporte, que inclui (1) o uso de transfusões de glóbulos vermelhos, para administrar os sintomas de anemia, e terapêutica quelante de ferro, para administrar a sobrecarga de ferro; (2) transfusões de plaquetas para trombocitopenia; e (3) antibióticos para combater infecções persistentes ou recorrentes
- fatores do crescimento hematopoiéticos (tal como eritropoetina), para estimular blastos saudáveis na medula óssea a produzir glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas
- novas terapêuticas com medicamentos para SMD que tenham como alvo um ou mais mecanismos biológicos subjacentes envolvidos no desenvolvimento da mielodisplasia

### OBJECTIVOS DO TRATAMENTO

Para a grande maioria de pacientes com SMD, as metas incluem: melhora da anemia, controle de infecções persistentes ou recorrentes, controle de equimoses e hemorragias excessivas, melhora da qualidade de vida e aumento da sobrevivência.

Como a maioria dos pacientes com SMD apresentam sintomas de anemia, uma meta importante do tratamento é o alívio da enorme fadiga e letargia. Junto com os sintomas físicos que acompanham a anemia, pode haver também um componente psicológico. Doentes que se sentem muito cansados para participar de atividades da vida diária, ou até mesmo para sair da cama, têm maior probabilidade de ficarem deprimidos após certo tempo.

A anemia pode ser tratada com transfusões de glóbulos vermelhos; os doentes com SMD que são anêmicos e que precisam de muitas transfusões de glóbulos vermelhos são denominados “dependentes de transfusão”. Transfusões frequentes acarretam um efeito negativo óbvio na qualidade de vida do doente—um maior número de consultas médicas—além de um efeito negativo na progressão da doença e sobrevida. Portanto, uma das principais metas do tratamento é não haver dependência de transfusões. Hoje existem diversas terapias com medicamentos novos que reduzem ou eliminam essa necessidade de transfusões nos pacientes com SMD que têm anemia sintomática. O tratamento com fatores de crescimento e medicamentos, como azacitidina (Vidaza®), decitabina (Dacogen®) e lenalidomida (Revlimid®), tem resultado na independência de transfusões para muitos pacientes com SMD.

## OPÇÕES DE TRATAMENTO DA SMD

### **Tratamento de suporte**

O padrão de tratamento de pacientes com SMD é, principalmente, um tratamento de suporte que inclui transfusões de glóbulos vermelhos para tratar da anemia, terapia com antibióticos para tratar infecções e transfusões de plaquetas para tratar de trombocitopenia.

**Transfusões de glóbulos vermelhos.** A terapia de suporte com transfusões regulares ou periódicas de glóbulos vermelhos pode ser apropriada para doentes anêmicos que sentem cansaço ou outros sintomas que costumam acompanhar a anemia. Entre os candidatos a transfusões regulares ou periódicas de glóbulos vermelhos estão os portadores de SMD no grupo de baixo risco ou risco intermediário-1 de acordo com o sistema IPSS que apresentam anemia grave, com hematócrito sistematicamente inferior a 25% ou níveis de hemoglobina inferiores a 10 gramas por decilitro de sangue. Transfusões periódicas também são apropriadas para pacientes classificados pelo sistema da Organização Mundial da Saúde ou sistema Franco-Americano-Britânico como portadores de anemia sideroblástica. Anemia sideroblástica é um quadro caracterizado por incapacidade de utilização do ferro pelos glóbulos vermelhos para a produção de hemoglobina. Transfusões de glóbulos vermelhos também podem ser empregadas como tratamento de suporte para outros subtipos de SMD.

A frequência de transfusões para pacientes anêmicos que sentem cansaço e/ou falta de ar varia de doente para doente. Alguns precisam de transfusão de glóbulos vermelhos uma vez por semana ou a cada duas semanas, enquanto outros só precisam de uma transfusão a cada seis ou doze semanas. A frequência depende dos sintomas, do valor do hematócrito e/ou dos níveis de hemoglobina no sangue do doente. Em geral, os portadores de SMD que precisam ser submetidos a transfusões periódicas de glóbulos vermelhos recebem duas unidades a cada duas a seis semanas.

O emprego de terapêutica de suporte com transfusões regulares de glóbulos vermelhos pode ser extremamente benéfico para doentes anêmicos. Entretanto, existem diversas preocupações relacionadas com esse tipo de terapia—os glóbulos vermelhos contêm ferro e, depois de várias transfusões, o doente pode apresentar níveis elevados de ferro no sangue e em outros tecidos, o que se chama de “sobrecarga de ferro”. Isso pode ser algo potencialmente perigoso, pois o corpo humano não consegue eliminar o excesso de ferro, que se acumula em órgãos como o fígado ou coração. Felizmente, a sobrecarga de ferro pode ser tratada com medicamentos quelantes de ferro (ver abaixo). Para obter mais informações sobre a sobrecarga de ferro e seu tratamento, contate a Myelodysplastic Syndromes Foundation.

Outra preocupação relacionada com transfusões de glóbulos vermelhos é o risco de retenção excessiva de fluidos, que pode causar ou exacerbar o problema de falta de ar. Felizmente, o acúmulo de fluido geralmente pode ser tratado com a administração de um diurético como a furosemda (Lasix®).

A transmissão de vírus através das transfusões de sangue representa outra preocupação. Entretanto, exames de triagem capazes de detectar a presença de vírus no sangue doado são usados para garantir um suprimento de sangue mais seguro possível. O risco de transmissão de vírus, como HIV, vírus da hepatite B e vírus da hepatite C, é baixíssimo.

Apesar das preocupações e riscos, comprovou-se que a terapêutica de suporte com transfusões regulares de glóbulos vermelhos melhora a qualidade de vida dos doentes com anemia sintomática. Existe também um programa de suporte gratuito para doentes que recebem transfusões de sangue regularmente para o tratamento de anemia (ver abaixo).

### ***Quimioterapia de indução***

Os doentes cuja SMD foi classificada como pertencente ao grupo de alto risco ou ao grupo de risco intermediário-2 do IPSS têm maior probabilidade de evoluir para leucemia mielóide aguda (LMA). Por essa razão, os médicos podem recomendar o emprego de quimioterapia intensiva, de alta dose ou de indução capaz de “induzir” o controle da SMD ao matar as células mielodisplásicas. Quimioterapia intensiva ou de indução para SMD refere-se a esquemas citotóxicos (“que matam as células”) combinados, como os usados para tratar LMA.

Além de alguns doentes de alto risco ou risco intermediário-2, a quimioterapia intensiva também pode ser apropriada para pacientes de baixo risco e risco intermediário-1 com doença progressiva, 60 anos de idade ou menos e boas condições físicas.

O tratamento quimioterápico tem efeitos colaterais significativos. Os mais comuns são queda de cabelo, desenvolvimento de feridas na boca, náusea, vômito e diarreia. Mas, além desses efeitos, a quimioterapia afeta adversamente as células saudáveis junto com as células mielodisplásicas. Vários agentes quimioterápicos em várias combinações e doses estão sendo estudados quanto à sua capacidade de tratar SMD e para que se possa entender os efeitos colaterais desses medicamentos. Os investigadores e médicos estão ansiosos por descobrir agentes eficazes com efeitos colaterais mínimos.

Por causa da perda de células sanguíneas normais, o doente permanece hospitalizado durante várias semanas após a sessão de quimioterapia, enquanto recebe transfusões de glóbulos vermelhos e plaquetas juntamente com antibióticos para combater infecções. Se a quimioterapia de indução controlar suficientemente as células mielodisplásicas, novas células sanguíneas relativamente normais deverão ser produzidas dentro de algumas semanas. À medida que as células normais proliferarem, a frequência de transfusões e o risco de infecção diminuirão.

Infelizmente, a probabilidade de controlar a SMD com quimioterapia de indução é de apenas 30%. Até mesmo em casos bem-sucedidos, a doença muitas vezes reaparece no prazo de doze meses. Portanto, a quimioterapia agressiva é administrada numa minoria de portadores de SMD.

### ***Medicamentos quelantes de ferro***

Os pacientes que precisam ser submetidos regularmente a transfusões de sangue para tratamento de anemia podem desenvolver sobrecarga de ferro. Medicamentos que quelam, ou seja, ligam-se ao ferro, promovem a sua remoção do organismo. No momento, existem dois medicamentos vendidos sob receita que foram aprovados pelo FDA (Food & Drug Administration) nos Estados Unidos para o tratamento de sobrecarga de ferro em pessoas que precisam ser submetidas regularmente a transfusões de sangue: deferoxamina (Desferal®) e deferasirox (Exjade®). Deferasirox e outro quelante de ferro, deferiprona (Ferriprox®), foram licenciados para uso na Europa e outros países para doentes com sobrecarga de ferro.

A terapêutica quelante de ferro melhora comprovadamente a sobrevida geral de doentes com SMD e que são dependentes de transfusão. Nos EUA, as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomendam que doentes que recebem mais de 20 a 30 unidades de glóbulos vermelhos recebam quelantes de ferro. As diretrizes sobre terapêutica quelante da MDS Foundation recomendam que os doentes com SMD cujos níveis de ferritina sérica sejam superiores a 1000 nanogramas por mililitro ou que tenham recebido mais de 20 unidades de glóbulos vermelhos recebam terapêutica quelante de ferro e sejam monitorados com regularidade, especialmente aqueles que pertençam ao grupo de baixo risco da doença. As diretrizes europeias de tratamento de SMD fazem recomendações semelhantes.

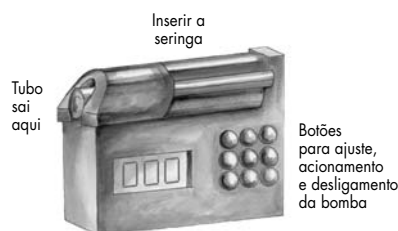
### **Desferal® (deferroxamina)**

A deferroxamina pode retardar significativamente os efeitos tóxicos da acumulação ou sobrecarga de ferro. A terapêutica quelante de ferro com deferroxamina impede a ocorrência de insuficiência orgânica nos portadores de SMD que recebem transfusões de sangue regularmente e prolonga a vida dos doentes.

Além da transfusão de sangue, administram-se também injeções de deferroxamina, de três a sete vezes por semana. Alguns doentes recebem duas injeções subcutâneas de deferroxamina por dia. Outros recebem infusão intravenosa lenta por meio de uma bomba portátil alimentada por bateria e usada por cerca de oito horas, muitas vezes durante a noite (ver ilustração). A deferroxamina também pode ser administrada por injeção no músculo (administração intramuscular).

### **Exjade® (deferasirox)**

O deferasirox é o único quelante oral de ferro comercializado. O deferasirox foi aprovado tanto pelo FDA quanto pelo órgão normativo de medicamentos da Europa (Agência Europeia de Medicamentos, ou EMA). O deferasirox é tomado oralmente uma vez por dia. Os comprimidos são dissolvidos em água, sumo de laranja ou sumo de maçã e o doente bebe o líquido. A dose inicial do deferasirox costuma ser de 20 miligramas por quilo de peso corporal ao dia. Um estudo clínico de fase II mostrou que o deferasirox reduziu significativamente a sobrecarga de ferro em doentes com SMD de risco baixo ou de risco intermediário-1 após um ano de tratamento. Esse estudo, que ainda está sendo realizado, avaliará também o efeito do deferasirox na sobrevida. Outros estudos clínicos em andamento estão examinando a segurança de longo prazo do uso do deferasirox e os efeitos dos ajustes de dose nos níveis de ferro sérico. O fabricante de deferasirox, Novartis, desenvolveu um programa para pacientes denominado EPASS™ (Exjade Patient Assistance and Support Services), que inclui aviamento de receitas, apoio educacional e assistência de reembolso.



*Bomba de infusão contínua para a administração de Desferal® (deferroxamina)*

### **Ferriprox® (deferiprona)**

A deferiprona é um quelante de ferro oral licenciado para uso em países europeus e outros países (exceto os EUA) por doentes com sobrecarga de ferro que não podem usar deferoxamina por motivos de intolerância ou ineficácia. A deferiprona demonstrou ser eficaz na remoção do ferro do organismo tanto em estudos clínicos como na prática clínica. A deferiprona tem um perfil de efeitos colaterais semelhante ao da deferoxamina, e está sendo avaliado sozinha e em combinação com a deferoxamina em estudos clínicos nos EUA em doentes dependentes de transfusão que apresentam sobrecarga de ferro.

<b>Terapêutica quelante para sobrecarga de ferro</b>			
<b>Quelante de ferro</b>			
<b>Propriedade</b>	<b>Desferal</b>	<b>Exjade</b>	<b>Ferriprox</b>
Via de administração	Intramuscular (IM) Subcutânea (SC)	Oral	Oral
Dose diária total	10–20 (IM) 20–40 (SC)	20–30	75–100
Posologia	8–12 h, 5–7 dias/semana (SC)	Uma vez por dia	Três vezes por dia

### **Antibioticoterapia**

Como os glóbulos brancos não respondem bem quando ministrados em transfusão, a terapia de suporte consiste principalmente em antibioticoterapia. Os antibióticos são usados para tratar infecções bacterianas ou impedir a recidiva dessas infecções.

### **Transfusões de plaquetas**

As transfusões de plaquetas raramente são feitas, a menos que a contagem de plaquetas esteja abaixo de 10.000 por microlitro de sangue (a contagem normal varia de 150.000 a 450.000), porque os doentes acabam por desenvolver resistência às plaquetas transfundidas. Por isso, as transfusões de novas plaquetas são feitas periodicamente apenas quando necessário.

### **Piridoxina (Vitamina B<sub>6</sub>)**

Se o esfregaço de medula óssea corado revelar a presença de depósitos de ferro nos glóbulos vermelhos (uma indicação de anemia sideroblástica), recomenda-se que o doente tome 100 mg de vitamina B<sub>6</sub> duas vezes ao dia. Níveis insuficientes de piridoxina podem ser um problema hereditário, podem ser causados por má absorção da vitamina proveniente dos alimentos ou podem ser um efeito colateral de alguns medicamentos. Níveis baixos de vitamina B<sub>6</sub> impedem que o organismo use aminoácidos, elementos básicos das proteínas que são essenciais para a estrutura e função da célula. A terapia com piridoxina pode abrandar a anemia sideroblástica ao aumentar em cerca de 5% a contagem de glóbulos vermelhos dos portadores de SMD. Convém advertir que doses de piridoxina superiores a 100 mg duas vezes ao dia podem produzir efeitos colaterais, como formigão nos dedos.

## FATORES DE FORMAÇÃO DAS CÉLULAS SANGÜÍNEAS

**Eritropoetina ou EPO (Epogen®, Procrit®) e darbepoetina (Aranesp®).** A forma “recombinante” desse fator de crescimento natural, usada para tratar sintomas associados com anemia, estimula a medula óssea a produzir glóbulos vermelhos. O tratamento tem mais probabilidade de ser eficaz para doentes com níveis de EPO natural (soro sangüíneo) abaixo de 500 Unidades Internacionais por litro e que não precisam de transfusões freqüentes. Doentes que não respondem à EPO sozinha podem obter um benefício adicional quando a EPO é combinada com outros fatores de crescimento que estimulam a medula óssea a produzir glóbulos brancos (leia sobre os fatores de crescimento celular mais adiante). A combinação de EPO e o fator de crescimento de glóbulos brancos denominado fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) parece ser a mais eficaz para portadores de SMD anêmicos pertencentes ao grupo de baixo risco ou risco intermediário-1 do sistema IPSS.

A EPO recombinante, epoetina, está disponível como duas marcas diferentes: Epogen® e Procrit®. A darbepoetina (Aranesp®) está relacionada com a eritropoetina, mas como uma forma diferente desta, que tem ação mais prolongada. A darbepoetina tem um esquema de administração mais conveniente (uma vez por semana) do que Epogen® e Procrit® (três vezes por semana) e, a exemplo destas duas, tem maior eficácia em doentes com SMD de baixo risco, que tenham níveis baixos de EPO sérica no sangue (<500 unidades por litro). Todos os três medicamentos demonstraram aumentar as contagens de glóbulos vermelhos em doentes com SMD. Uma revisão sistemática de estudos entre 1990 e 2008 em pacientes com SMD tratados com epoetina ou darbepoetina constatou taxas semelhantes de respostas de glóbulos vermelhos para as duas formas de EPO (57,6% e 59,4% respectivamente).

Em 2007, a FDA publicou um alerta sobre a segurança do uso de epoetina e darbepoetina em doentes com cancro que tinham anemia mas não faziam tratamento ativo de quimioterapia. A FDA também fez recomendações quanto ao uso desses produtos em pacientes com cancro e reviu o rótulo desses produtos. É importante ressaltar que os doentes afetados não tinham SMD e o fato de que os estudos usados para corroborar essas mudanças são considerados pela maioria dos clínicos como insatisfatórios ou inconclusivos.

Esses produtos têm sido usados com segurança por um grande número de doentes com SMD e os dados de longo prazo não mostram nenhum efeito negativo seja na sobrevida ou na evolução para leucemia mielóide aguda (LMA). Um estudo recente em doentes com SMD comparou 121 doentes tratados com EPO mais G-CSF com 237 doentes não tratados, e mostrou uma resposta de 39% no grupo de EPO mais G-CSF. Não houve diferença na taxa de conversão para leucemia mielóide aguda (LMA) entre os dois grupos e os autores concluíram que o tratamento da anemia em SMD com um EPO mais G-CSF pode ter um efeito positivo na evolução de doentes com baixa ou nenhuma necessidade de transfusão, sem afetar o risco de transformação leucêmica (Jädersten, 2008). Associações médicas, tais como a Sociedade Americana de Oncologia Clínica e a Sociedade Americana de Hematologia, assim como as diretrizes de tratamento de SMD da National Comprehensive Cancer Network, continuam a recomendar o uso da epoetina e darbepoetina para o tratamento de anemia sintomática em doentes com SMD, mas tendo como alvo níveis de hemoglobina definidos em 12 gramas por decilitro ou menos.

### ***Filgrastim (Neupogen®) e sargramostim (Leukine®)***

Se o doente tiver contagem baixa de glóbulos brancos (leucócitos) e pelo menos uma infecção, a administração de fatores de crescimento de glóbulos brancos é uma opção. Dois fatores de crescimento, o fator estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF) e o fator estimulador de colónias de macrófagos (GM-CSF), são comercializados. Ambos são administrados sob a pele de uma a sete vezes por semana. A maioria (cerca de 75%) dos doentes que usam G-CSF (filgrastim, Neupogen®) ou GM-CSF (sargramostim, Leukine®) apresenta aumento da produção de glóbulos brancos, o que pode ajudar a reduzir a probabilidade de outra infecção. Filgrastim and sargramostim não causam efeitos colaterais importantes, e casos de erupções cutâneas e/ou dor nos ossos são apenas esporádicos.

### ***Oprelvecina (Neumega®)***

A oprelvecina, um fator recombinante de crescimento de plaquetas, foi aprovada para o tratamento de doentes com trombocitopenia grave. A oprelvecina aumenta a produção de plaquetas por meio do estímulo do crescimento de plaquetas imaturas na medula óssea. A oprelvecina tem atividade limitada em alguns doentes com SMD. Num estudo de fase II de 32 doentes com MSD que recebiam oprelvecina a uma dose de 10 microgramas/quilo/dia, houve aumento na contagem de plaquetas de nove doentes (28%), mas apenas cinco dessas respostas de plaquetas tinham significado clínico. O aumento nas contagens de plaquetas teve uma duração média de nove meses. O uso da oprelvecina está associado a efeitos colaterais, sendo os mais comuns edema, mal-estar e febres baixas, que são problemáticos para doentes com SMD que apresentam anemia sintomática.

### ***Romiplostim (Nplate™)***

Romiplostim (Nplate™) recebeu, recentemente, a aprovação do FDA para o tratamento de trombocitopenia em doentes com púrpura trombocitopênica imunológica crônica, um distúrbio caracterizado pelo aumento da destruição de plaquetas ou pela produção inadequada de plaquetas. Romiplostim é uma proteína recombinante administrada por injeção subcutânea semanalmente. Pertence a uma classe de medicamentos conhecida como agonistas de receptores de trombopoetina e funciona estimulando esses receptores localizados em células específicas do osso denominadas megacariócitos, o que leva a um aumento nas contagens plaquetárias. Em um estudo doentes com SMD de baixo risco com trombocitopenia, o romiplostim produziu uma resposta plaquetária durável em 18 (41%) dos doentes com uma duração média de 23 semanas. Diversos estudos de fase II em curso em doentes com SMD estão a avaliar o benefício do romiplostim na trombocitopenia. No momento, não é recomendado para uso em doentes com neoplasias hematológicas ou com uma doença pré-cancerígena como a SMD. O romiplostim pode piorar a doença.

### ***Eltrombopag (Promacta®)***

Eltrombopag (Promacta®) está a ser avaliado atualmente em estudos clínicos e também pertence à classe de medicamentos conhecida como agonistas de receptores da trombopoetina, que estimulam receptores localizados nos megacariócitos para elevar as contagens plaquetárias. Parece melhorar significativamente as contagens plaquetárias em doentes com trombocitopenia grave. Eltrombopag é administrado oralmente como um comprimido uma vez por dia e atualmente encontra-se em estudos clínicos de fase III para o tratamento de doentes com púrpura trombocitopênica idiopática crônica.

## TRATAMENTOS APROVADOS PELO FDA PARA SMD

### ***Vidaza® (azacitidina)***

A azacitidina foi o primeiro medicamento aprovado pelo FDA especificamente para tratar SMD. Na Europa, a azacitidina recebeu a classificação de medicamento órfão pela EMEA. (Os medicamentos órfãos são considerados medicamentos em pesquisa mas têm permissão de ser usados no tratamento de doentes porque não existe tratamento aprovado para a doença.) A azacitidina tem aprovação para uso em p doentes com qualquer subtipo de SMD. É administrada por injeção subcutânea (sob a pele) ou intravenosa. O esquema de administração intravenosa e subcutânea são iguais. Uma fórmula oral, em processo de avaliação urgente autorizada pela FDA, está sendo desenvolvida e já está em fase de estudo clínico.

Vários estudos clínicos mostraram que, em comparação com doentes que não receberam azacitidina, os doentes com SMD que foram tratados com uma injeção subcutânea diária de azacitidina durante sete dias a cada quatro semanas tiveram melhoras hematológicas duráveis: aumentos de glóbulos vermelhos e independência de transfusões, aumento de hemoglobinas, aumentos no número de glóbulos brancos ou plaquetas, e/ou redução na porcentagem de blastos na medula óssea. Todos os doentes nos estudos clínicos foram submetidos a tratamento de suporte independentemente de receberem azacitidina. Em alguns estudos, a evolução para leucemia mielóide aguda (LMA) foi retardada significativamente em doentes tratados com azacitidina, comparado com doentes que não receberam azacitidina. Resultados de um grande estudo de fase III em 358 doentes com SMD (classificação IPSS de risco intermediário-2) mostraram que, em comparação a tratamentos convencionais (quimioterapia de baixa dose mais tratamento de suporte ou quimioterapia padrão mais tratamento de suporte), o tratamento com azacitidina prolongou consideravelmente a sobrevida geral (24,4 meses em comparação a 15 meses). Esquemas de administração mais convenientes (administrações subcutâneas de cinco dias) e uma breve infusão intravenosa de azacitidina estão sendo investigados nos estudos em andamento. Os resultados preliminares do estudo de esquemas de administração subcutânea de cinco dias mostram respostas semelhantes quanto a melhora hematológica e independência de transfusões de glóbulos vermelhos em comparação com o que foi observado com o regime de sete dias aprovado pela FDA. A azacitidina pertence a uma classe de medicamentos denominada agentes hipometilantes do DNA. A azacitidina reduz a metilação do DNA (isto é, a adição de um grupo metil a uma molécula de DNA). A metilação do DNA está envolvida no silenciamento de determinados genes que contribuem para o desenvolvimento do câncer (por ex., os chamados genes supressores de tumores). A azacitidina, através da redução da metilação do DNA, consegue reativar os genes supressores de tumores na SMD e suprimir a SMD.

### ***Revlimid® (lenalidomida)***

A lenalidomida foi aprovada nos EUA para portadores de SMD anêmicos com baixo risco ou risco intermediário-1, principalmente os que têm síndrome 5q- e dependem de transfusão de sangue. A lenalidomida é administrada por via oral e vendida em forma de cápsulas.

Os resultados de um importante estudo realizado com portadores de SMD com anemia sintomática e deleção do cromossomo 5q tratados com lenalidomida mostraram que 67% dos doentes que, inicialmente, tinham dependência de transfusões de glóbulos vermelhos conseguiram obter independência de transfusões, e outros 9% tiveram a necessidade de

transusão reduzida em 50% ou mais. Além disso, obteve-se uma resposta citogenética completa (isto é, as anomalias cromossômicas deixaram de ser detectáveis) em 45% dos pacientes. Neste estudo, a resposta à lenalidomida foi rápida, com um tempo médio de resposta de 4,6 semanas e durável. A maioria dos doentes recebeu uma dose diária contínua de 10 mg de lenalidomida.

A maioria dos doentes que participou do estudo apresentou neutropenia e trombocitopenia. Alguns doentes tiveram efeitos colaterais, como erupção cutânea, comichão, fadiga, diarreia e náuseas. Como a lenalidomida é um análogo (semelhante químico) da talidomida, o seu uso pode acarretar um certo potencial de anomalias congênitas. Por esse motivo, a Celgene Corp., fabricante da lenalidomida, criou um programa de distribuição restrita chamado RevAssistSM. Só os doentes inscritos em estudos clínicos e que preenchem todos os critérios do programa podem receber o medicamento.

Em um estudo feito com pacientes de SMD sem a anomalia cromossômica 5q-, constatou-se que a lenalidomida reduziu a necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos em 43% dos doentes e eliminou a necessidade de transfusão em 26% dos doentes. A maioria dos doentes tinha uma carga pesada de transfusões (duas ou mais unidades de glóbulos vermelhos por mês). Esses resultados sugerem que a lenalidomida pode oferecer uma estratégia terapêutica alternativa para doentes com SMD que não se beneficiam com tratamento com fatores de proliferação de glóbulos vermelhos, uma hipótese que está sendo investigada em um estudo em andamento.

A lenalidomida atua estimulando o sistema imunológico e é classificada como um agente imunomodulador. No entanto, outras ações da lenalidomida—inibição da formação de novos vasos sanguíneos e estimulação da morte celular—podem contribuir para o seu efeito.

### ***Dacogen® (decitabina)***

A decitabina foi aprovada nos Estados Unidos para uso no tratamento de todos os subtipos de SMD e grupos de baixo risco, risco intermediário-1 e risco intermediário-2 da classificação IPSS. Na Europa, a decitabina é considerada um medicamento órfão. Ela é administrada por injeção intravenosa contínua. Resultados positivos de um grande estudo clínico de fase III que comparava a decitabina com tratamento de suporte em pacientes com SMD revelaram que, dos 170 doentes com SMD de risco intermediário a alto que participaram do estudo, foi observada uma taxa de resposta significativamente mais alta em doentes que receberam decitabina, com uma duração aproximada de 10 meses das respostas: 17% de resposta em pacientes tratados com decitabina em comparação a 0% de doentes que receberam tratamento padrão. Os doentes que responderam à decitabina tornaram-se ou permaneceram independentes de transfusão. Além disso, os doentes que apresentaram resposta (completa ou parcial) à decitabina tiveram um período mais longo de progressão à leucemia mielóide aguda (LMA) e uma sobrevida maior em comparação a doentes que só receberam tratamento de suporte. Posologias mais convenientes para decitabina estão sendo avaliadas em pacientes com SMD com classificação de risco IPSS intermediária-1, intermediária-2 e alta. Resultados de um estudo randomizado de 95 pacientes que examinou três esquemas de administração da decitabina mostraram que os pacientes que receberam 20 miligramas por metro quadrado por via intravenosa durante uma hora diariamente por cinco dias, com repetição a cada quatro semanas, tiveram respostas significativamente mais completas (36%) em comparação aos outros dois esquemas de administração (21%–24%). Outro estudo com 99 pacientes também constatou que este mesmo esquema de dosagem apresentava eficácia clínica e segurança.

A decitabina (também denominada 5-aza-desoxicidina) é um agente hipometilante do DNA como a azacitidina e funciona como a azacitidina. Em outras palavras, a decitabina reduz a metilação do DNA e restaura o funcionamento normal dos genes supressores de tumores na SMD.

## **TRANSPLANTE DE SANGUE OU MEDULA ÓSSEA**

Chamado anteriormente de transplante de medula óssea, o transplante de sangue ou medula na verdade envolve a transfusão de células progenitoras (células-tronco) da medula óssea ou do sangue circulante de um doador ou do sangue do cordão umbilical. Transplante de sangue ou medula é sinônimo de transplante de célula-tronco hematopoética e transplante de célula-tronco periférica. (Célula-tronco periférica refere-se às células-tronco do sangue circulante, ou periférico.)

O transplante de sangue ou medula é precedido por um esquema terapêutico quimioterápico de curta duração para o tratamento de cancro (quimioterapia padrão de alta dose ou intensiva, ou quimioterapia de intensidade reduzida). A quimioterapia intensiva é denominada mieloablativa, significando que as células da medula óssea do doente são destruídas. É preciso destruir essas células (erradicar as células de SMD) antes de transfundir as novas células saudáveis do doador no doente. A quimioterapia de intensidade reduzida, ou não-mieloablativa, é explicada abaixo. Administra-se ao doente receptor um curto tratamento imunossupressor antes do procedimento, e às vezes depois, para evitar a rejeição das células do doador.

Embora o transplante de sangue ou medula ofereça uma possível cura para a SMD, esse procedimento só está disponível para uma pequena proporção de pacientes adultos com SMD, devido à idade avançada e à falta de doadores compatíveis. Há também riscos significativos com este procedimento. Atualmente, o transplante de sangue e medula para tratamento de SMD de modo geral está limitado ao transplante alogênico, em que o sangue do doador da medula é transfundido para um receptor. Idealmente, usa-se a medula de um doador aparentado compatível (um familiar com o mesmo tipo de sangue e antígenos do sangue, ou seja, histocompatibilidade). Entretanto, pode-se usar a medula de um doador não aparentado com tipo e antígenos de sangue compatíveis, embora os resultados desse tipo de transplante não sejam tão bons quanto aqueles em que o doador e o receptor são aparentados. Os antígenos de sangue dos doadores em potencial e do receptor são examinados quanto a compatibilidade (correspondência) usando-se o teste HLA, de antígenos linfocitários humanos. O transplante autólogo de sangue ou medula para tratamento de SMD, em que o sangue do próprio paciente é usado, pode ser considerado no contexto de um estudo clínico.

O transplante de sangue ou medula é recomendado para doentes com classificação IPSS de risco baixo ou intermediário-1 que tenham citopenias significativas e problemas relacionados, até 60 anos de idade, boas condições físicas e que não tenham respondido a outros tratamentos de SMD. Alguns doentes com classificação IPSS de risco intermediário-2 ou alto podem ser candidatos ao transplante, particularmente se forem candidatos à quimioterapia de indução (ver abaixo).

Esquemas quimioterápicos de intensidade reduzida usados antes do procedimento de transplante podem aumentar a chance de cura de um número maior de doentes com SMD. Esquemas quimioterápicos de intensidade reduzida com transplante de sangue ou medula (às vezes denominados “minitransplantes”) estão sendo investigados no ambiente

de estudos clínicos. Esses transplantes de intensidade reduzida têm menos efeitos colaterais e podem representar outra opção para doentes mais velhos. Entretanto, existe uma preocupação de que nem todas as células mielodisplásicas sejam mortas com a quimioterapia de intensidade reduzida e existe também um risco maior de recidiva. O aspecto atraente dessa abordagem é a menor incidência de efeitos colaterais, o que significa que o tratamento será mais bem tolerado pelo doente mais velho e que o doentes poderá ter mais hipóteses de um transplante bem-sucedido. (Os doentes mais jovens, que são mais vigorosos, em geral suportam a dose convencional de quimioterapia que mata todas as células mielodisplásicas.) No momento, estudos clínicos estão avaliando o transplante de célula-tronco hematopoética alogênica de intensidade reduzida.

Inúmeros agentes imunossupressores em várias combinações e doses estão sendo estudados quanto à capacidade de impedir a rejeição do enxerto sem deixar o doente vulnerável a infecções.

Até agora, centenas de portadores de SMD já foram submetidos a transplante de sangue ou medula, quase todos com menos de 40 anos de idade. Os doentes que sobrevivem às complicações têm grande probabilidade de ficar curados. Para obter mais informações sobre transplante de sangue ou medula, contate a Myelodysplastic Syndromes Foundation.

## EXISTEM OUTRAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS?

### TERAPÊUTICA VITAMÍNICA

Ao longo das últimas duas décadas, o tratamento com vitaminas tem sido uma área ativa das pesquisas sobre SMD. Em estudos realizados em tubos de ensaio (in vitro), as células mielodisplásicas muitas vezes se normalizam quando são expostas a vitaminas como D<sub>3</sub> e A (ácido retinóico). De modo geral, no entanto, os estudos clínicos foram decepcionantes. Atualmente, a principal área de pesquisa está empenhada em combinar vitaminas com baixas doses de quimioterapia e/ou fatores de crescimento como EPO e GM-CSF. Talvez seja bom perguntar ao seu especialista sobre os estudos em andamento.

### TERAPÊUTICAS EXPERIMENTAIS

Um número cada vez maior de medicamentos experimentais, ou sob pesquisa, está sendo avaliado quanto ao seu possível emprego no tratamento da SMD. Embora existam muitas terapêuticas experimentais com novos alvos, tais como inibidores de farnesil transferase, inibidores da glutatona S-transferase, inibidores da tirosina cinase e inibidores da histona deacetilase, algumas terapêuticas não são exatamente novas, mas continuam a ser estudadas por serem promissoras. Um exemplo é a globulina antitumoral (Thymoglobulin®, Atgam®)—que é eficaz em alguns doentes com características específicas, ou seja, uma dependência de curta duração de transfusões o fenótipo HLADR15 e idade abaixo de 60 anos. Esses agentes combinados formam uma coleção variada de medicamentos e compostos com modos de ação ora diferentes, ora sobrepostos.

A abordagem para o tratamento da SMD está a evoluir. Além das abordagens terapêuticas que usam um único agente de uma classe de medicamentos, estão a ser estudadas várias combinações de medicamentos de classes diversas. Um exemplo de combinação de medicamentos que está sendo examinada atualmente em estudos clínicos é a azacitidina e o inibidor da histona deacetilase, MS-275. Espera-se que o uso de combinações de medicamentos que agem em mais de um alvo produza um tratamento

mais eficaz do que aquele produzido por qualquer um dos agentes usados sozinho. Os agentes terapêuticos experimentais, que ainda não receberam a aprovação do FDA para tratamento da SMD, podem ser administrados a pacientes de estudos clínicos. Alguns desses agentes que mostraram ser promissores no tratamento de SMD de risco baixo e alto estão relacionados na tabela. [Entre em contato com a MDS Foundation, Inc. para obter mais informações sobre esses medicamentos ou sobre estudos clínicos.

### **Terapias experimentais para SMD por classe de medicamento\***

#### **Inibidores da angiogênese**

Trisenox® (trióxido de arsênio)  
Thalomid® (talidomida)  
Avastin™ (bevacizumabe)

#### **Regulagem da apoptose**

p38 $\alpha$  MAPK (SCIO-469)  
Inibidor da fenda de ligação BH3 da família Bcl-2 (obatoclax, GX15-070)

#### **Inibidores da citocina**

Enbrel™ (etanercept)  
Remicade™ (infliximabe)

#### **Análogos da desoxiadenosina**

Troxatyl® (troxacitabina)  
Clolar® (clofarabina)

#### **Inibidores da farnesil transferase**

Zarnestra® (tipifarnibe)  
Sarasar® (lonafarnibe)

#### **Inibidores da glutathione S-transferase**

Telintra™ (TLK199)

#### **Inibidores da histona deacetilase**

MS275  
Ácido valpróico  
MGO103 (MGCD0103)  
SAHA (vorinostat, ácido suberoilânilida hidroxâmico)

#### **Imunomoduladores**

ATG-Fresenius S, Thymoglobulin®, Lymphoglobulin®, Atgam® (globulina antitumócica)

#### **Inibidores da topoisomerase 1**

Hycamtin™ (topotecana); Orathecina™ (rubitecan)

#### **Inibidores da tirosina cinase**

PTK787/ZK222584 (vatalanibe)

---

\* Essas terapias podem ter vários mecanismos de ação e, portanto, podem pertencer à mais de uma classe de medicamentos.

## RESUMO

Hoje, o tratamento da SMD ultrapassa o tratamento de suporte para o controle dos sintomas com o aparecimento de três tratamentos aprovados pela FDA nos últimos quatro anos. Houve grandes avanços no entendimento dos mecanismos da doença que levam ao desenvolvimento da SMD e também na identificação de características dos doentes e dos doentes com mais probabilidade de se beneficiarem de uma terapêutica específica. Apesar de todos esses avanços, não há uma opção de cura disponível para todos os doentes. No entanto, muitas outras terapêuticas experimentais estão em investigação em mais de 400 estudos clínicos em andamento em todo o mundo.

Para se escolher uma opção de tratamento, é necessário considerar os benefícios e os riscos de todas as abordagens terapêuticas em cada caso individual. Os efeitos colaterais de algumas terapêuticas podem ser intoleráveis para alguns doentes, ou exercer um impacto negativo na sua qualidade de vida. Seja qual for a estratégia de tratamento escolhida, ela deve refletir, acima de tudo, as preferências do doente e a questão da qualidade de vida. O ônus da doença para os doentes, com SMD inclui a necessidade de exames de sangue freqüentes, transfusões de sangue com glóbulos vermelhos ou plaquetas, consultas médicas e tratamentos, além de uma fadiga debilitante que pode levar a depressão.

Hoje, reconhece-se o tremendo impacto que a SMD exerce nas pessoas que vivem com a doença. Não só existe uma gama avassaladora de questões físicas e médicas—idade, condições co-mórbidas, fadiga, falta de ar, infecção, sangramento e complicações de tratamentos—como também existem cargas emocionais, psicológicas, econômicas e sociais. O reconhecimento da enorme carga da doença pelos profissionais da saúde não só leva a uma melhor comunicação com os pacientes, como também aumenta a qualidade do tratamento dispensado aos doentes que vivem com SMD.

## OUTRAS FONTES DE INFORMAÇÕES

**Para obter mais informações, encaminhamentos preferenciais ou segundas opiniões dos nossos Centros de Excelência, entre em contato com a Myelodysplastic Syndromes Foundation.**

Nos EUA, entre em contato com a representante de relações com pacientes da MDS Foundation:

**MDS Foundation, Inc.**

P.O. Box 353  
36 Front Street  
Crosswicks, NJ 08515 – EUA

Telefone: 800-MDS-0839 (apenas nos EUA)  
+1-609-298-1035 (fora dos EUA)  
Fax: +1-609-298-0590

Website: [www.mds-foundation.org](http://www.mds-foundation.org)

Na Europa, entre em contato com a representante de relações com pacientes da MDS Foundation:

MDS Foundation, Inc. – European Office  
The Rayne Institute, Denmark Hill Campus  
123 Coldharbour Lane  
London SE5 9NU - Reino Unido

Telefone: +44 20 7733 7558  
Fax: +44 (0) 7733 7558

## OUTROS RECURSOS

Transfusion-Dependent Iron Overload and MDS: A Handbook for Patients.  
The MDS Foundation, Inc. 2009.

*A Caregivers Guide to MDS: What Can You Do to Help?* The MDS Foundation, Inc. 2009.

*What Does My Bone Marrow Do?* The MDS Foundation, Inc. 2009.

*Myelodysplastic Syndromes in Children: A Family Handbook*  
The MDS Foundation, Inc. 2009.

Bennett JM (ed). *The Myelodysplastic Syndromes: Pathobiology and Clinical Management*.  
New York: Marcel Dekker, Inc. 2008.

Greenberg PL. *Myelodysplastic Syndromes: Clinical and Biological Advances*.  
New York: Cambridge University Press, 2005.

Steensma DP (ed). *Myelodysplastic Syndromes, Second Edition: Pathobiology and Clinical Management*. New York: Informa HealthCare, 2009.

Raza A; Mundle SD (ed). *Myelodysplastic Syndromes & Secondary Acute Myelogenous Leukemia: Directions for the New Millennium*. Springer Science+Business Media, Inc. 2001.

**Grupos Europeus de Defesa de Pacientes:**

Associação Brasileira De Linfoma E Leucemia (ABRALE): [www.abrale.org.br](http://www.abrale.org.br)

Publicado pela The Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc., 2009

