



LITERATURE SYSTEMATIC REVIEW

THE SCIENTIFIC PRODUCTION ON MYELODYSPLASTIC SYNDROMES: A SYSTEMATIC REVIEW

A PRODUÇÃO CIENTÍFICA SOBRE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS: UMA REVISÃO SISTEMATIZADA

LA PRODUCCIÓN CIENTÍFICA SOBRE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Antonio Ferreira Júnior¹, Maria Lúcia Ivo²

ABSTRACT

Objective: to map the Brazilian scientific production on myelodysplastic syndromes (MDS) in order to highlight points for investigation. **Method:** this is a literature review study carried out through electronic search in indexed databases, between October 2010 and January 2011. Papers on myelodysplastic syndromes published in Brazil were surveyed, indexed in the databases available in the site of Biblioteca Virtual em Saúde. The databases used in the survey were the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Latin-American and Caribbean Literature on Health Sciences Information (LILACS), Integrated Building Environmental Communications System (IBECS), and Scientific Electronic Library Online (SciELO Brasil). **Results:** the final sample involved 32 full papers. Through systematic reading, five categories of analysis were identified: the (1) diagnostic and (2) prognosis studies show the beginning of MDS classifications based on analysis of peripheral blood, myelogram, and bone marrow biopsy, combined with clinical evaluation of patients. The (3) treatment remains supportive for most patients. Few (4) case studies have been carried out, with no conclusive correlations. The (5) reviews brought significant guidelines for the management of patients. **Conclusion:** there is a need for clinical trials in larger populations, in order to gain power of generalization of results, as well as to find the epidemiological characterization of the Brazilian myelodysplastic population. **Descriptors:** preleukemia; refractory anemia; refractory anemia with excessive blasts.

RESUMO

Objetivo: mapear a produção científica brasileira sobre síndromes mielodisplásicas (SMD), a fim de evidenciar pontos para investigação. **Método:** trata-se de estudo de revisão de literatura, realizado por meio de busca eletrônica em bases de dados indexadas, entre os meses de outubro de 2010 e janeiro de 2011. Foram rastreados artigos publicados sobre síndromes mielodisplásicas no Brasil, indexados nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Integrated Building Environmental Communications System (IBECS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO Brasil). **Resultados:** a amostra foi composta por 32 trabalhos completos. Por meio de leitura sistemática, foram identificadas cinco categorias de análise: os (1) estudos de diagnóstico e de (2) prognóstico evidenciam o início das classificações de SMD baseadas na análise do sangue periférico, mielograma e biópsia de medula óssea, aliados à avaliação clínica dos pacientes. O (3) tratamento continua sendo de suporte para a maior parte dos pacientes. Poucos (4) estudos de casos foram realizados, sem correlações conclusivas. As (5) revisões trouxeram significativas orientações para o manejo dos pacientes. **Conclusão:** há necessidade de estudos com ensaios clínicos em populações maiores, de forma a se obter poder de generalização dos resultados, bem como caracterização epidemiológica da população mielodisplásicas brasileira. **Descritores:** pré-leucemia; anemia refratária; anemia refratária com excesso de blastos.

RESUMEN

Objetivo: mapear la producción científica brasileña sobre los síndromes mielodisplásicos (SMD), a fin de evidenciar puntos para investigación. **Método:** esto es un estudio de revisión de literatura realizado por medio de búsqueda electrónica en bases de datos indexadas, entre los meses de octubre de 2010 y enero de 2011. Fueron rastreados artículos publicados sobre síndromes mielodisplásicos en Brasil, indexados en las bases de datos disponibles en el site de la Biblioteca Virtual em Saúde. Las bases de datos usadas en la encuesta fueron la Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latinoamericana y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud (LILACS), Integrated Building Environmental Communications System (IBECS) y Scientific Electronic Library Online (SciELO Brasil). **Resultados:** la muestra final incluyó 32 trabajos completos. Por medio de lectura sistemática, se identificaron cinco categorías de análisis: los (1) estudios de diagnóstico y de (2) pronóstico muestran el inicio de las clasificaciones de SMD basados en el análisis de la sangre periférica, mielograma y biopsia de médula ósea, junto con la evaluación clínica de los pacientes. El (3) tratamiento sigue siendo de soporte para la mayoría de los pacientes. Pocos (4) estudios de caso fueron llevados a cabo, sin correlaciones concluyentes. Las (5) revisiones trajeron directrices significativas para el manejo de los pacientes. **Conclusión:** hay necesidad de estudios con ensayos clínicos en poblaciones más grandes, con el fin de obtener poder de generalización de los resultados, así como caracterización epidemiológica de la población mielodisplásica brasileña. **Descritores:** preleucemia; anemia refractaria; anemia refractaria con exceso de blastos.

¹Professor do Departamento de Enfermagem do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Doutorando pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Faculdade de Faculdade de Medicina Dr. Hélio Mandetta. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul/UFMS. Campo Grande-MS, Brasil. E-mail: marcosjunior@ufrnet.br; ²Professora do Departamento de Enfermagem e do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Faculdade de Faculdade de Medicina Dr. Hélio Mandetta da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Doutora pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/EERP/USP. Ribeirão Preto (SP), Brasil. E-mail: ivoms@terra.com.br

INTRODUÇÃO

As Síndromes Mielodisplásicas (SMD) consistem num grupo diverso de displasias hematopoéticas de ordem clonal, caracterizadas principalmente por citopenias periféricas e uma medula normalmente hiperclular. Acomete principalmente adultos idosos, com idade média entre 65 e 70 anos.¹⁻³ Por possuir incidência alta e comum em idosos, o envelhecimento da população mundial favorece seu aparecimento crescente, o que requer maior conhecimento sobre suas causas, tratamentos e evoluções,^{4,5} inclusive para a enfermagem.

Os dados utilizados nas revisões dos trabalhos brasileiros evidenciam prevalências e incidências de outras partes do mundo, muitos destes sendo distintos dos encontrados em nossa realidade. Estudos mundiais sobre as SMD nos permitem estimar aspectos epidemiológicos, portanto, faz-se necessário conhecer tal produção, bem como o que os estudos nacionais têm produzido.

Não existe registro da epidemiologia das SMD no Brasil, apenas dados isolados de populações específicas. Uma iniciativa discutiu diretrizes que visavam adaptar à nossa realidade as propostas internacionais de diagnóstico, classificação, prognóstico e tratamento das SMD, com metas de uma centralização de registro dos casos, a fim de realizar um levantamento em grande escala.⁶

Este estudo trata de uma revisão bibliográfica sistematizada das publicações científicas brasileiras sobre SMD com o objetivo de mapear o que há disponível de conhecimento sobre o assunto no meio acadêmico e discutir pontos importantes para abordagem nos próximos estudos. Vale a pena ressaltar a importância para a enfermagem que constitui o domínio teórico como subsídio prático acerca desta doença, pois, por constituir a principal doença oncohematológica da atualidade, representa uma necessidade de cuidados específicos de enfermagem a uma clientela cada vez mais comum aos serviços hospitalares.⁷

MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão sistematizada de literatura por meio de busca eletrônica realizada entre os meses de outubro de 2010 a janeiro de 2011. Foram rastreados artigos publicados sobre Síndromes Mielodisplásicas no Brasil, indexados nas bases de dados constantes no site da Biblioteca Virtual em Saúde. As bases de dados empregadas no rastreamento foram a *Medical*

Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS), *Integrated Building Environmental Communications System* (IBECs) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO Brasil).

Foram utilizadas as combinações das palavras-chave: “síndromes mielodisplásicas”, “pré-leucemia”, “anemia refratária” e “anemia refratária com excesso de blastos”. Numa busca inicial 9.029 trabalhos foram selecionados em todos os idiomas, sendo destes 366 em textos completos. Após refinar o idioma para o português 48 foram encontrados. Foram lidos os resumos e selecionados apenas os que disponibilizavam trabalhos completos, a fim de atender o objetivo de mapear detalhadamente as publicações e seus resultados, que totalizou 32 trabalhos completos.

Incluíram-se todos os estudos completos publicados em língua portuguesa (Brasil) ou língua inglesa em periódico brasileiro resultantes de estudos nacionais e foram excluídos os resumos que não forneceram dados específicos sobre o método da pesquisa. Após a seleção foram analisados e registrados em formulário específico para este fim, que orientou a coleta dos dados como título, autores, veículo e ano de publicação, desenho de pesquisa e principais conclusões obtidas.

RESULTADOS

Dos 366 trabalhos completos disponíveis em todos os idiomas, 58 foram relatos de casos, 17 estudos de incidência, 14 coortes, nove estudos de caso-controle, dois estudos de prevalência e um guia de prática clínica. O restante constituía estudos de atualização, revisões de literatura ou notas ao editor. Os assuntos principais relacionados aos trabalhos envolviam Síndromes Mielodisplásicas (293), Leucemia Mielóide Aguda (50), Transplante de células tronco hematopoéticas (30), Leucemia Mielóide (21) e Medula Óssea (19).

Os idiomas eram predominantemente o inglês (326 trabalhos), seguidos do português (32) e espanhol (12). Já a publicação em língua portuguesa totalizou 49 trabalhos, sendo sete relatos de casos, 1 estudo de caso controle, um ensaio clínico e 1 guia de prática clínica e o restante estudos de revisão ou atualização. Os assuntos relacionados versaram as Síndromes Mielodisplásicas (40), Prognóstico (6), Defeitos do Tubo Neural (4), Medula Óssea (3), Leucemia Mielóide (3), Análise Citogenética (3) e Citogenética (3). Apresentaram um predomínio do paciente idoso (9) em relação ao adulto jovem (5), bem

como masculino (16) em relação ao feminino (11). Os trabalhos dataram de 1984 a 2010.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão para composição da amostra final foram selecionados 32 trabalhos completos, destes 29 em língua portuguesa (Brasil) e 3 em língua inglesa, porém resultantes de estudos brasileiros. Desse total quatro foram relatos de casos clínicos, um estudo de caso-controle, um estudo de coorte, um guia de prática clínica, um ensaio clínico e o restante predominantemente estudos de revisões e/ou atualizações (24). Os trabalhos dataram de 2001 a 2010.

Ficou demonstrado um domínio de publicação por parte da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (RBHH), com um total de 24 trabalhos. Vale ressaltar que o periódico publicou um número especial com chamada de trabalhos sobre SMD em 2006 para uma edição temática.

A tabela a seguir caracteriza a amostra final analisada, com apresentação do autor principal, ano de publicação em ordem crescente, desenho de pesquisa, veículo de publicação e principais conclusões obtidas.

Tabela 1. Publicação científica brasileira sobre Síndromes Mielodisplásicas.

Autor	Ano	Desenho de pesquisa	Periódico	Principais conclusões
Ruiz ⁶	2001	Atualização/Revisão	RBHH	Biópsia de medula óssea passou a ser utilizada de forma marcante no diagnóstico de SMD após a classificação do grupo FAB ⁷
Romeo et al. ⁸	2001	Coorte	RBHH	BMO oferece análise para estabelecimento de fatores de prognóstico na SMD para afirmar maior ou menor sobrevida dos pacientes.
Bacal et al. ⁹	2002	Atualização/Revisão	Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial	Confirmação da importância do método de imunofenotipagem por citometria de fluxo para o diagnóstico de doenças de síntese medular.
Lopes ¹⁰	2002	Atualização/Revisão	Acta Oncológica Brasileira	Papel fundamental educativo do Grupo Cooperativo para SMD na infância para elucidação diagnóstica e estabelecimento da conduta terapêutica.
Romeo et al. ¹¹	2002	Relato de caso	Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial	Diagnóstico laboratorial diferencial para mielodisplasia hiperfibrótica pode resultar numa terapêutica com corticosteróides satisfatória para melhora dos casos similares.
Tabak ¹²	2002	Atualização/Revisão	RBHH	Cerca de 40% dos pacientes portadores de SMD podem ser curados com transplante alogênico de medula óssea. O melhor fator prognóstico para avaliação dos pacientes candidatos a tal tratamento foi o IPSS ¹³ .
Silva et al. ¹³	2004	Relato de caso	Arquivos de Neuropsiquiatria	Pacientes com SMD que apresentam déficits neurológicos devem ser investigados para Angéites isoladas do SNC.
Magalhães et al. ⁴	2004	Atualização/Revisão	RBHH	Diagnóstico de SMD depende da exclusão de pelo menos 50% dos pacientes que apresentam quadro de citopenias e alterações morfológicas na medula óssea.
Bacal et al. ¹⁴	2005	Atualização/Revisão	RBHH	Incorporação da coloração de ferro medular (Perls) auxilia o diagnóstico de confirmação nos exames de mielograma para diagnóstico da SMD.
Brasil ¹⁵	2006	Manual de Normas Técnicas	Ministério da Saúde do Brasil	Formação Técnica de profissionais de saúde na prevenção de Câncer e SMD ocupacionais são necessárias.
Lorand-Metze ⁵	2006	Atualização/Revisão	RBHH	Necessidade de adaptação dos métodos internacionais de diagnóstico, classificação e tratamento das SMD no Brasil, bem como de centralização dos registros dos casos.
Lopes et al. ¹⁶	2006	Atualização/Revisão	RBHH	Quadros de SMD em crianças tem sido cada vez mais comuns na prática oncohematológica pediátrica e se assemelham aos encontrados em adultos.
Traina ¹⁷	2006	Atualização/Revisão	RBHH	Transplante de células-tronco hematopoéticas para pacientes com SMD deve ser avaliado pelo índice prognóstico IPSS e pode ser controverso em razão dos altos índices de morbimortalidade. Estabeleceu os transplantes de células-tronco mais recomendados de acordo com a idade de cada paciente bem como sua classificação pelo IPSS.
				Pacientes com alto risco devem ser

Fagundes ¹⁸	2006	Atualização/Revisão	RBHH	tratados com tratamento mais agressivo, desde que avaliado a idade do paciente e sua possibilidade de suporte para tais indicações terapêuticas como os transplantes, quimioterapia ou agentes hipometilantes.
Velloso ¹⁹	2006	Atualização/Revisão	RBHH	Uso de imunossupressores, bem como a talidomida e ácido valpróico tem sido realizado com resultados positivos em pacientes com SMD subtipos anemia refratária e com fenótipo HLA-DR15.
Velloso ²⁰	2006	Atualização/Revisão	RBHH	Pacientes com SMD de baixo risco o uso de fatores de crescimento associados a fatores estimulantes de colônias de granulócitos com respostas positivas no manejo para melhores respostas terapêuticas.
Souto ²¹	2006	Atualização/Revisão	RBHH	A única droga amplamente utilizada para quelação de ferro é o deferoxamine por via subcutânea, sendo a deferiprona por via oral contra-indicada e o deferasirox por via oral encontra-se em estudo de ensaio clínico.
Pinheiro et al. ²²	2006	Atualização/Revisão	RBHH	Em razão do aumento da sobrevida dos pacientes com câncer tratados, tem se tornado mais comum a SMD secundária, geralmente com mau prognóstico.
Apa et al. ²³	2006	Atualização/Revisão	RBHH	Possibilidade de aplicação dos sistemas de prognóstico como forma de subsidiar melhor o manejo dos pacientes com SMD. Apontamento para uso do sistema WPSS como substituto do IPSS para melhorar as abordagens terapêuticas.
Bortolheiro ²⁴	2006	Atualização/Revisão	RBHH	Caracterização de Mielodisplasia como condição diferente de SMD, pois a primeira pode tratar-se de condição resultante de diversas doenças infecciosas, inflamatórias, neoplásicas, deficiência de vitaminas e uso de fatores de crescimento.
Chauffaille ²	2006	Atualização/Revisão	RBHH	Trouxe avanços em relação às alterações moleculares em SMD, porém, não elucidou quais mecanismos desencadeiam a doença ou sua evolução leucêmica.
Chauffaille ³	2006	Atualização/Revisão	RBHH	Importância da citogenética na detecção das alterações cromossômicas em SMD, vitais para o diagnóstico, classificação, prognóstico, tratamento, acompanhamento evolutivo e melhor entendimento biológico da doença.
Lorand-Metze ²⁵	2006	Atualização/Revisão	RBHH	Citometria de fluxo permitiu uma análise mais detalhada da imunofenotipagem com maior segurança diagnóstica e melhores prognósticos.
Magalhães ¹	2006	Atualização/Revisão	RBHH	Estabeleceu o diagnóstico de exclusão médico baseado na avaliação citogenética com vistas às alterações citogenéticas, seguimento mínimo e evolução.
Niero-Melo et al. ²⁶	2006	Atualização/Revisão	RBHH	Estabeleceu os critérios cito-histológicos para análise de sangue periférico e medular no estabelecimento do diagnóstico da SMD por profissionais da hematologia laboratorial diagnóstica.
Oliveira et al. ²⁷	2006	Relato de Caso	Arquivos Brasileiros de Cardiologia	Segurança na realização de implante de stent coronariano em paciente com SMD e plaquetopenia, contanto que se realize a transfusão profilática de plaquetas, embora possa haver reincidência do quadro inicial em longo prazo.
Batista et al. ²⁸	2006	Relato de Caso	Anais Brasileiros de Dermatologia	Pioderma gangrenoso bolhoso pode associar-se a doenças sistêmicas, portanto deve-se avaliar possibilidade de SMD na presença de citopenias, podendo constituir um marcador cutâneo da doença de prognóstico reservado.
Arruda et al. ²⁹	2008	Caso-Controle	RBHH	Terapia hemoterápica pode gerar a formação de auto-anticorpos, que resulta em aloimunidade, portanto, requer hemoderivados fenotipados e acompanhamento sistemático desta terapia.
Moraes et al. ³⁰	2009	Atualização/Revisão	RBHH	De acordo com a OMS não se pode fazer o diagnóstico da SMD sem uso da

				avaliação imunofenotípica por citometria de fluxo e citogenética por biologia molecular.
Vassallo et al. ³¹	2009	Atualização/Revisão	RBHH	Casos de baixo risco devem ser avaliados para exclusão das causas não clonais que podem simular SMD como nas infecções pelo vírus HIV.
Tabak et al. ³²	2010	Atualização/Revisão	RBHH	O Transplante de Células Tronco Hematopoéticas é indicado para pacientes com menos de 60 anos, com doador HLA-idêntico para fins de cura clínica.
Viana et al. ³³	2010	Ensaio clínico	Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial	Não permitiu estabelecer relação entre o uso de soja e o aumento na contagem celular sanguínea, apesar de demonstrar alguns casos com aumento no grupo tratamento.

* BMO: *Biópsia de Medula Óssea*. ** FAB: *Grupo Franco-Americano-Britânico*. *** IPSS: *International Prognostic Scoring System*.

DISCUSSÃO

Após leitura sistematizada dos trabalhos completos, foram agrupados em cinco categorias, de acordo com características principais, sendo elas: (1) estudos de diagnóstico e classificações diagnósticas, (2) estudos de prognóstico e fatores prognósticos, (3) estudos sobre tratamento, (4) estudo de caso/relatos e (5) estudos de revisão/atualização.

◆ Estudos de diagnóstico e classificações diagnósticas

Os primeiros trabalhos abordaram o uso da biópsia de medula óssea no estudo das SMD¹, por constituir o principal método diagnóstico. Sua difusão se deu principalmente em razão da classificação descrita pelo Grupo FAB, que aboliu o termo pré-leucemia para a doença. Trouxe as vantagens desse método de diagnóstico em relação aos aspirados medulares.

À partir da Imunofenotipagem por citometria de fluxo, foi possível correlacionar doenças de base medular, especificamente de síntese hematopoética, para diagnóstico das SMD, principalmente por determinar com maior acurácia os quadros leucêmicos³. A aplicação dos critérios de exclusão para o diagnóstico de SMD, tendo em vista a sintomatologia inicial de anemia como principal fator dificultador para estabelecimento do efetivo diagnóstico médico evidenciou que o diagnóstico de SMD depende da exclusão de pelo menos 50% dos pacientes que apresentam quadro de citopenias e alterações morfológicas na medula óssea.⁴ A avaliação da coloração de Perls na rotina diagnóstica de pacientes com anemia associada a citopenias de sangue periférico destacou a importância da coloração de ferro medular no auxílio do diagnóstico das SMD.¹⁰

A classificação morfológica das SMD pelo grupo FAB em comparação a da Organização

Mundial de Saúde, em 2006, trouxe grande avanço no diagnóstico, estabelecimento de condutas terapêuticas e princípios prognósticos²¹. Caracterizou-se como primeira forma de classificar a SMD, desmistificar a correlação de condição pré-leucêmica e indicação de condutas terapêuticas, bem como caracterizar que mielodisplasia não é evidência de SMD, pois, diversas condições clínicas podem evidenciar condições compatíveis.

Estudos descreveram as alterações moleculares e cromossômicas em SMD^{2,3}. O primeiro concluiu que SMD de alto risco está associada a uma alta prevalência de inativação de um gene supressor tumoral, com encurtamento do telômero correlacionado a cariótipos complexos, que indicou instabilidade genômica e pior prognóstico. O outro estudo concluiu que várias alterações cromossômicas foram detectadas, porém, não se pode afirmar se as alterações foram eventos iniciais que levam ao desenvolvimento da doença (causa) ou se apenas a fenômenos secundários (consequências), e concluiu que há necessidade de mais estudos para os aspectos que ainda necessitam ser entendidos.

O uso da citometria de fluxo para o diagnóstico e prognóstico das SMD²⁵ torna-se útil para um diagnóstico inequívoco numa grande proporção dos casos. O diagnóstico de exclusão médica abordou as citopenias inexplicadas e persistentes sem alterações morfológicas, com necessidade de exames de citogenética para detectar alteração clonal, seguimento mínimo de seis meses e a evolução do caso¹. Outro estudo estabeleceu as diretrizes para diagnóstico morfológico em SMD²⁶ com o objetivo de protocolar critérios citohistológicos como parâmetros para o diagnóstico da doença com base na análise de sangue periférico e medula óssea.

Em 2008 a OMS estabeleceu os aspectos moleculares, laboratoriais e suas repercussões

para uma nova classificação diagnóstica. Foram descritos sete subgrupos com inclusão de novos aspectos imunofenotípicos, genéticos, citomorfológicos e moleculares com necessidade de um domínio e acesso as tecnologias de ponta para a realização do diagnóstico.³⁰

Um último estudo discutiu os aspectos relacionados à fisiopatologia, diagnóstico, apresentação histopatológica e seu papel no diagnóstico diferencial, classificação e subsídio para condutas terapêuticas. A nova classificação da OMS foi discutida com chamada para os exames necessários para atender os critérios de avaliação dos novos subgrupos. Discutiu a atenção necessária para avaliação dos casos de baixo risco, com exclusão das causas não clonais que podem simular as SMD por alterações dismielo-poéticas reativas, como nas infecções virais, principalmente pelo HIV.³¹

◆ Estudos de prognóstico e fatores prognósticos

Uma coorte avaliou o exame histopatológico como fator diagnóstico para classificação das SMD. Analisou parâmetros histológicos como a celularidade, a relação eritróide-mielóide, presença de precursores imaturos de localização anormal e fibrose medular na sobrevida de pacientes acometidos pelas SMD. A sobrevida média nos casos de hipocelularidade ficou em torno de 64,8 meses e nos casos de hiper ou normocelularidades foi de 31,8 meses. Portanto, a hipocelularidade e a hiperplasia eritrocitária estão relacionadas com sobrevida maior, enquanto a hiperplasia mielóide demonstrou uma sobrevida menor.⁸

O Escore Prognóstico Internacional - IPSS - que foi desenvolvido em 1997 por Greenberg é o principal e mais utilizado sistema prognóstico, que leva em consideração as seguintes variáveis: número de blastos medulares, grupo de risco citogenético e número de citopenias periféricas. Baseado nessas variáveis e na pontuação decorrente dessas consegue-se definir quatro grupos distintos quanto ao prognóstico, sendo eles o baixo, o intermediário I, o intermediário II e o alto. Já o sistema Escore MDS/WHO proposto por Dunkley, em 2002, alia as características dos grupos de risco do sistema IPSS ao número e linhagens hematopoiéticas com alterações displásicas.²³

Entretanto, o sistema mais interessante e atual proposto por Malcovati em 2005, é o WPSS. Alia os grupos de risco citogenéticos à presença ou não de dependência transfusional. Foram definidos cinco grupos de

risco com diferenças estatisticamente significativas em termos de sobrevida global e risco de transformação leucêmica: grupo de muito baixo risco (0 ponto), grupo de baixo risco (1 ponto), grupo de risco intermediário (2 pontos), grupo de alto risco (3-4 pontos) e grupo de muito alto risco (5-6 pontos)²³.

◆ Estudos sobre tratamento

O primeiro estudo abordou o Transplante de Medula Óssea (TMO) e descreveu a prática clínica terapêutica com uso de terapia não agressiva, com potencial curativo limitado, mas a ser considerada naqueles casos de pacientes que não são candidatos ao TMO, como por exemplo, o uso de inibidores da apoptose, moduladores imunológicos, citoredução de baixa intensidade e inibidores de angiogênese.¹¹ Concluiu que 40% dos pacientes podem ser curados com transplante alogênico de medula óssea. O índice IPSS foi o que melhor avaliou a sobrevida dos pacientes submetidos ao tratamento proposto.

A indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas constitui uma opção de cura para esses pacientes¹⁷. A indicação e o momento para sua realização no curso clínico da doença se caracterizaram como ponto controverso em razão dos altos índices de morbidade e mortalidade relacionados com o procedimento. O índice IPSS foi o melhor utilizado na avaliação dos fatores de prognóstico para seleção dos pacientes submetidos a esta modalidade terapêutica.

O tratamento do paciente com SMD de alto risco requer a necessidade de avaliação do risco biológico da doença, a idade e condições clínicas. De forma geral, o tratamento mais agressivo seria o indicado, porém, em razão da média de idade dos pacientes ser alta, a maioria não toleraria tais indicações terapêuticas como os transplantes de medula, de células-tronco, quimioterapia ou com agentes hipometilantes.¹⁸

Em relação a drogas em testes, experiências de países como Itália e Reino Unido estabeleceram Consensos para uso de agentes imunossupressores como a Globulina antitimocítica (GAT) ou antilinfocítica (GAL), Ciclosporina A, Talidomida e até mesmo o uso do Ácido Valpróico. Os primeiros resultados apontam o uso da GAT ou GAL, bem como da Ciclosporina A com eficácia nas SMD, principalmente nos subtipos Anemia refratária e nas SMD com fenótipo HLA-DR15, independente do grau de celularidade medular. O ácido valpróico tem sido avaliado em ensaios clínicos.¹⁹

O uso de eritropoetina associada a fatores estimulantes de colônias são utilizados nos

pacientes com anemia por SMD de baixo risco, principalmente naqueles com anemia refratária e anemia refratária com sideroblastos em anel e mielodisplasias com sistema de escore de prognóstico internacional de baixo risco ou intermediário I.²⁰

A terapia hemoterápica de suporte consiste na modalidade terapêutica mais utilizada nos pacientes com SMD, entretanto, a sobrecarga de ferro se torna comum e requer a quelação com terapia específica. Estudo demonstrou que o uso da deferiprona por via oral está contra-indicado pelo risco de neutropenia e agranulocitose. Entretanto, o deferasirox encontra-se em estudo para administração por via oral de forma a melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Em uso encontra-se apenas o deferoxamine por via subcutânea.²¹

Na avaliação da aloimunidade contra antígenos HLA de classe I em pacientes com SMD, a produção de anticorpos pode trazer sérias complicações para esses pacientes, requerendo avaliações sistemáticas para detecção de anticorpos anti-HLA após a reposição transfusional, a fim de estabelecer uma terapia sem formação de auto-anticorpos e isenta de riscos.²⁹

Após discutir a doença e estabelecer o IPSS como fator prognóstico a ser levado em consideração, o Transplante de célula-tronco hematopoética (TCTH) deve ser considerado em pacientes com menos de 60 anos, com doador familiar HLA-idêntico. Apesar de alto risco de recaída, as taxas de mortalidade associada ao procedimento são menores.

O uso de um concentrado de soja de forma padronizada foi utilizado como tratamento em um grupo controle para detectar possíveis aumentos na contagem das células sanguíneas, sugerido por um caso de uma paciente descendente oriental. Após seu uso não foi possível estabelecer relação entre o este produto e o aumento da contagem celular, em razão de pacientes do grupo controle também apresentarem melhoras espontâneas.³³

◆ Estudos de casos/Relatos

O diagnóstico laboratorial da Mielodisplasia hiperfibrótica com resposta satisfatória ao tratamento pela terapia com corticosteróides envolveu um paciente com 62 anos de idade e aumento das fibras de reticulina. O tratamento proposto com corticóides tornou-o independente da hemoterapia com melhora do quadro clínico geral.¹¹

Outro caso demonstrou um portador de SMD com quadro de Angeíte isolada no Sistema Nervos Central. Concluiu que além

das vasculites sistêmicas os pacientes com SMD devem ser investigados para angeítes no SNC quando apresentarem déficits neurológicos.¹³

A evolução hospitalar e tardia pós-implante de *Stent* Coronariano em paciente com angina instável e SMD retratou um paciente com 61 anos de idade submetido a angiografia coronariana. Apesar de ser paciente com plaquetopenia (40.000/mm³), foi possível realizar o exame sem sangramentos, com uso de infusão prévia de plaquetas, de forma segura.²⁷

O último caso descreveu um paciente com 60 anos de idade com diagnóstico de Pioderma Gangrenoso Bolhoso. Normalmente se apresenta como manifestação paraneoplásica, tratado com dapsona para obtenção da cicatrização das lesões. Por associar-se a doenças sistêmicas, as SMD devem ser consideradas nos casos acompanhados de citopenias, podendo constituir um marcador cutâneo de doença sistêmica de prognóstico reservado.²⁸

◆ Estudos de Revisão/Atualização

A primeira discussão se deu em razão da necessidade de diretrizes que adaptassem a realidade brasileira com as propostas internacionais de diagnóstico, classificação, prognóstico e tratamento das SMD, bem como o planejamento de centralização de registros dos casos para um levantamento epidemiológico em grande escala.⁵

A SMD secundária à quimioterapia ou radioterapia demonstrou tempo médio de aparecimento da síndrome após a exposição final ao agente químico ou radioterápico em torno de quatro a sete anos. Mais comum em pacientes jovens com evolução normalmente para leucemia mielóide aguda associadas a severas citopenias, celularidade medular reduzida e fibrose com alterações citogenéticas em até 80% dos casos. Como consequência do aumento da sobrevida de pacientes acometidos por cânceres, a SMD secundária tem demonstrado um efeito mutagênico comum e de mau prognóstico.

CONCLUSÃO

Os estudos sobre SMD constituem atualizações ou discussões por parte dos profissionais envolvidos na assistência, com domínio das práticas mais atuais num contexto internacional. A realidade brasileira em hematologia não favorece a realização destes estudos, em razão da não disponibilização dos recursos tecnológicos para realização do diagnóstico preciso que possa subsidiar condutas terapêuticas.

Demonstra lacuna na caracterização da população portadora da SMD por não haverem dados epidemiológicos que configurem a realidade nacional frente à mundial. Há necessidade de estudos epidemiológicos que evidenciem os fatores de risco ou favoráveis para o desenvolvimento e evolução da SMD, bem como ensaios clínicos que possam evidenciar o manejo adequado para diagnóstico, classificações dos fatores prognósticos e tratamento de forma a dar seguimento e aumentar a sobrevida desses pacientes. Ainda necessita de estudos de enfermagem que envolvam esta população de pacientes a fim de caracterizar as ações inerentes a prática assistencial de enfermagem nos diversos cenários que atua.

REFERÊNCIAS

1. Magalhães SMM. Síndromes mielodisplásicas - diagnóstico de exclusão. *Rev bras hematol hemoter.* 2006;28(3):175-7.
2. Chauffaille MLLF. Alterações moleculares em síndrome mielodisplásica. *Rev bras hematol hemoter.* 2006;28(3):188-93.
3. Chauffaille MLLF. Alterações cromossômicas em síndrome mielodisplásica. *Rev bras hematol hemoter.* 2006;28(3):182-7.
4. Magalhães SMM, Lorand-Metze I. Síndromes mielodisplásicas - protocolo de exclusão. *Rev bras hematol hemoter.* 2004;26(4):263-7.
5. Lorand-Metze I. Síndromes mielodisplásicas, sua importância no nosso meio. *Rev bras hematol hemoter.* 2006;28(3):165-6.
6. Ruiz MA. A biópsia de medula óssea no estudo das síndromes mielodisplásicas. *Rev bras hematol hemoter.* 2001;23(2):61-2.
7. Silva MA, Torres GV, Costa IKF, Tiburcio MP, Melo GSM, Dias TYAF. Condutas assistenciais dos profissionais de enfermagem de uma unidade de terapia intensiva durante o processo transfusional. *Rev enferm UFPE on line.* 2010;4(1):181-90.
8. Romeo M, Chauffaille MLLF, Silva MRR, Kerbauy J. Myelodysplastic syndromes: histopathology as prognostic factor. *Rev bras hematol hemoter.* 2001;23(2):63-8.
9. Bacal NS, Guerra JCC, Ferreira E, Nozawa ST, Kanayama RH, Di Pietro D, et al. A importância da citometria de fluxo no diagnóstico raro e de mieloma mielomonocítico. *J Bras Pat Med Lab.* 2002;38(1):25-31.
10. Lopes LF. Mielodisplasia na infância: o grupo cooperativo brasileiro e seu impacto educacional, na melhoria do diagnóstico e do tratamento. *Acta oncol bras.* 2002;22(2):276-84.
11. Romeo M, Chauffaille MLLF, Bahia DMM, Silva MRR. Hyperfibrotic myelodysplasia: case report with response to steroid therapy. *J Bras Pat Med Lab.* 2002;38(2):149-51.
12. Tabak DG. Transplante de medula óssea nas síndromes mielodisplásicas. *Rev bras hematol hemoter.* 2002;24(3):63-71.
13. Silva GS, Siqueira Neto JI, Frota NAF, Martins GJ, Castro JDV. Angeíte isolada do sistema nervoso central em paciente com síndrome mielodisplásica. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62(2-B):555-7.
14. Bacal NS, Guerra JCC, Lázaro RJ, Ioshida MR, Takihi IY, Rosenfeld LGM, et al. Avaliação da importância da coloração de Perls na rotina de mielogramas de pacientes com anemia associada a uma ou mais citopenias em sangue periférico. *Rev bras hematol hemoter.* 2005;27(2):91-3.
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Câncer relacionado ao trabalho: leucemia mielóide aguda - síndrome mielodisplásica decorrente do benzeno. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006.
16. Lopes LF, Lorand-Metze I, Mendes WL, Seber A, Melo LN. Síndrome mielodisplásica na infância. *Rev bras hematol hemoter.* 2006;28(3):226-37.
17. Traina F. Indicações de transplante de células-tronco hematopoéticas para pacientes com diagnóstico de síndromes mielodisplásicas. *Rev bras hematol hemoter.* 2006;28(3):221-5.
18. Fagundes EM. Tratamento do paciente com mielodisplasia de alto risco. *Rev bras hematol hemoter.* 2006;28(3):218-20.
19. Velloso ERP. Agentes imunossupressores, talidomida e ácido valpróico nas síndromes mielodisplásicas. *Rev bras hematol hemoter.* 2006;28(3):213-7.
20. Velloso ERP. Fatores de crescimento hemopoéticos nas síndromes mielodisplásicas. *Rev bras hematol hemoter.* 2006;28(3):210-2.
21. Souto EX. Tratamento de suporte e quelação de ferro em pacientes com síndromes mielodisplásicas. *Rev bras hematol hemoter.* 2006;28(3):204-9.
22. Pinheiro RF, Chauffaille MLLF. Síndrome mielodisplásica secundária à quimio ou radioterapia - SMD relacionada ao tratamento. *Rev bras hematol hemoter.* 2006;28(3):201-3.
23. Apa AG, Gutz CNRM. Fatores prognósticos nas síndromes mielodisplásicas. *Rev bras hematol hemoter.* 2006;28(3):198-200.

24. Bortolheiro TC. Classificações morfológicas das síndromes mielodisplásicas: da classificação Franco-Americana-Britânica (FAB) à classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS). *Rev bras hematol hemoter.* 2006;28(3):194-7.

25. Lorand-Metze I. Contribuição da citometria de fluxo para o diagnóstico e prognóstico das síndromes mielodisplásicas. *Rev bras hematol hemoter.* 2006;28(3):178-81.

26. Niero-Melo L, Resende LSR, Gaiolla RD, Oliveira CT, Domingues MAC, Moraes Neto FA. Diretrizes para diagnóstico morfológico em síndromes mielodisplásicas. *Rev bras hematol hemoter.* 2006;28(3):167-74.

27. Oliveira W, Meireles GCX, Longhi A, Beltrão P, Pimenta J. Evolução hospitalar e tardia pós-implante de stent coronariano em paciente com angina instável e síndrome mielodisplásica. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(5):168-71.

28. Batista MD, Ikino JK, Michalany NS, Fernandes RL, Pinheiro RF, Almeida FA, et al. Pioderma gangrenoso bolhoso e síndrome mielodisplásica. *An Bras Dermatol.* 2006;81(5):309-12.

29. Arruda DMM, Silva SFR, Silva SL, Pitombeira MH, Campo HH, Mota RMS, et al. Aloimunidade contra antígenos HLA de classe I em pacientes com síndromes mielodisplásicas e anemia aplástica. *Rev bras hematol hemoter.* 2008;30(1):18-23.

30. Moraes ACR, Licínio MA, Pagnussat L, Del Moral JAG, Santos-Silva MC. Síndromes mielodisplásicas: aspectos moleculares, laboratoriais e a classificação OMS 2008. *Rev bras hematol hemoter.* 2009;31(6):463-70.

31. Vassallo J, Magalhães SMM. Síndromes mielodisplásicas e mielodisplásicas/mieloproliferativas. *Rev bras hematol hemoter.* 2009;31(4):267-72.

32. Tabak DG, Pereira SCM, Nogueira MC. Transplante de célula-tronco para síndrome mielodisplásica. *Rev bras hematol hemoter.* 2010;32(Supl 1):66-70.

33. Viana TAOF, Clarícia E, Pinheiro RF, Sandes AF, Carvalho VM, Sesso RCC, et al. Does soy increase blood counts in myelodysplastic syndromes? *J Bras Patol Med Lab.* 2010;46(5):383-90.

Sources of funding: No
Conflict of interest: No
Date of first submission: 2011/07/21
Last received: 2011/09/18
Accepted: 2011/09/20
Publishing: 2011/10/01

Address for correspondence

Marcos Antonio Ferreira Júnior
Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Departamento de Enfermagem
Av. Senador Salgado Filho, s/n – Campus
Lagoa Nova
CEP: 59072-970 – Natal (RN), Brazil