

MINISTÉRIO DA SAÚDE

SÍNDROME MIELODISPLÁSICA
DE BAIXO RISCOPORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS
Nº 22, de 03 de NOVEMBRO DE 2022

DIAGNÓSTICO

CLÍNICO:

- Assintomático.
- Sinais e sintomas de fraqueza/astenia, infecções de repetição ou sangramento cutâneo/mucoso decorrentes de anemia, neutropenia ou plaquetopenia.
- Suspeitar de SMD quando citopenia(s) inexplicada(s) persistentes detectadas em hemograma.

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

- Displasia morfológica (envolvendo 10% ou mais de células da medula óssea em 1 ou mais linhagem).
- Aumento de mieloblastos (≥5% e menor que 20%).
- Evidência de clonalidade por meio de detecção de anormalidade citogenética característica de SMD.

Além da identificação de sinais e sintomas de citopenia(s) e confirmação de citopenia(s) persistente(s) no exame de hemograma completo, o algoritmo sugerido para investigação diagnóstica de SMD inclui os aspectos elencados no Quadro I.

Quadro I - Investigação clínica e laboratorial mínimas do paciente com suspeita de SMD.

Investigação	Dados coletados
Anamnese	Consumo de álcool; Exposição prévia à quimioterapia/radioterapia; Histórico familiar de SMD/LMA, trombocitopenia, neoplasia ou fibrose hepática/pulmonar; Histórico nutricional, ambiental ou ocupacional (exposição a benzeno e chumbo), deficiência nutricional.
Exame físico	Características dismórficas (sugerindo falência medular congênita) Infecção, hematoma ou sangramento ativos.
Exames laboratoriais	Hemograma completo; Análise morfológica do esfregaço de sangue periférico; contagem de reticulócitos; Vit. B12, ác. fólico, ferritina e estudo da cinética do ferro (ferro sérico, saturação de transferrina); lactato desidrogenase; (enzimas hepáticas [TGO/AST e TGP/ALT] e canaliculares [FA e GGT], TTPA, TP, bilirrubinas [total e frações], eletroforese de proteínas séricas); teste de função renal e eletrólitos (ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, fósforo, urina de rotina); Sorologias para HIV, hepatite B e C, CMV; TSH e T4 livre; Fator antinuclear e Fator reumatoide.
Imagem	RX de tórax Ultrassonografia de abdômen.
Aspirado e biópsia de medula óssea	Análise morfológica do aspirado de medula óssea (500 células) para avaliação de celularidade, displasias e contagem de blastos; Coloração do ferro e quantificação de sideroblastos em anel Biópsia de medula óssea com coloração para reticulina Análise citogenética convencional com bandedamento G Análise citogenética molecular com FISHa ou SNP array ^a . Imunofenotipagem com análise de expressão antigênica aberrante e quantificação dos blastos ^a . Análise mutacional/genômica ^a .

^a Não mandatório

O Algoritmo para Diagnóstico da SMD está disponibilizado ao final deste PCDT Resumido.

- A avaliação morfológica é fundamental para o diagnóstico, classificação e prognóstico de SMD.
- Todos os pacientes com suspeita de SMD devem contar com biópsia de medula óssea.
- O padrão ouro para a contagem da porcentagem de mieloblastos é a avaliação morfológica do aspirado de medula óssea → se o aspirado for de baixa qualidade → a biópsia de medula óssea pode ser utilizada para quantificar blastos usando imunohistoquímica.
- A análise citogenética convencional de banda G de amostra de medula óssea deve ser realizada em todos os casos suspeitos de SMD para auxiliar no diagnóstico, prognóstico e tratamento.
- A avaliação molecular e a citometria de fluxo não são obrigatórias.

Diagnóstico diferencial de SMD → doenças ou condições sistêmicas que obrigatoriamente devem ser descartadas são: deficiências nutricionais, infecção por HIV, hepatites B e C, CMV, doenças autoimunes, hepática e renal, hipotireoidismo, neoplasias e uso de medicamentos.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Mielodisplásica (SMD) → grupo de neoplasias da medula óssea caracterizadas por hematopoese ineficaz e manifestada por displasia morfológica em células hematopoéticas e por citopenia(s) no sangue periférico, na ausência de outras causas que justifiquem a(s) citopenia(s).

- Idade mediana ao diagnóstico: 75,7 anos (predominante em idosos);
- Pode evoluir para leucemia mieloide aguda (LMA)
- Mais comum em homens (± 2:1);
- Incidência: 3,72/100.000 habitantes/ano (Reino Unido);
- Média de 2.549 internações/ano e 14.331 procedimentos ambulatoriais/ano (Brasil);
- A única terapia curativa é o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico;
- O objetivo principal da terapia é melhorar a citopenia.

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

O diagnóstico, estratificação de risco e tratamento da SMD são conduzidos por hematologistas devido à sua evolução clínica variável. A identificação precoce de fatores de risco e encaminhamento rápido para atendimento especializado conferem à Atenção Primária um papel essencial nos resultados terapêuticos e prognósticos positivos.

CID 10

D46.0 Anemia refratária sem sideroblastos

D46.1 Anemia refratária com sideroblastos

D46.4 Anemia refratária, não especificada

D46.7 Outras síndromes mielodisplásicas

CASOS ESPECIAIS

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

DIAGNÓSTICO (continuação)

Classificação da SMD → baseia-se na avaliação morfológica:

- SMD com displasia de única linhagem (SMD-DUL).
- SMD com displasia de múltiplas linhagens (SMD-DML).
- SMD-SA: com DUL ou DML.
- SMD com deleção 5q.
- SMD com excesso de blastos (SMD-EB): tipo 1 e tipo 2.
- SMD não classificada (SMD-NC): com 1% de blastos, com DUL e pancitopenia, baseada em alterações citogenéticas específicas.

Estratificação de Risco Prognóstico da SMD

Para cálculo do escore prognóstico, os pontos atribuídos ao paciente em cada um dos cinco critérios indicados na Tabela I devem ser somados, indicando as categorias de risco definidas pelo IPSS-R (Tabela II) e os desfechos clínicos de sobrevida global e sobrevida livre de evolução para leucemia mieloide aguda (LMA). Ao diagnóstico, o prognóstico de todos os pacientes deve ser calculado.

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

Variável prognóstica	Dados coletados						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Risco citogenético	Muito bom ^a	-	Bom ^b	-	Intermediário ^c	Ruim ^d	Muito ruim ^e
% blastos na MO	≤2	-	>2-<5	-	5-10	>10	-
Hemoglobina (g/L)	≥10	-	8 -<10	<80	-	-	-
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	≥100	50-<100	<50	-	-	-	-
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	≥0,8	<0,8	-	-	-	-	-

MO: medula óssea; Alterações citogenéticas definidoras de risco → ^a: -Y, del(11q); ^b: Normal, del(5q), del(12q), del(20q), alteração dupla que inclua del(5q); ^c: del(7q), +8, +19, t(17q), quaisquer outros clones independentes simples ou duplos; ^d: -7, inv(3), alteração dupla incluindo -7/del(7q), complexo: 3 anomalias; ^e: complexo: >3 anomalias

Tabela II - Categorias de risco de acordo com IPSS-R e desfechos clínicos.

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

Consultar item 3. Diagnóstico PCDT SMD da PT nº 22, de 03/11/2022

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

- Para o uso de **alfaepoetina**, serão incluídos apenas pacientes com SMD de baixo risco e anemia sintomática (Hb menor ou igual a 10 g/L).
- Para uso de **filgrastim**, serão incluídos pacientes com SMD de baixo risco e:
 - (i) contagem de neutrófilos abaixo de 0,5 x 10⁹/L e infecções resistentes ou infecções de repetição ou;
 - (ii) diagnóstico de anemia e que não apresentem resposta eritroide satisfatória após uso de alfaepoetina durante 16 semanas.
- Para o uso de **talidomida**, serão incluídos apenas os pacientes diagnosticados com anemia refratária sem sideroblastos (D46.0), anemia refratária com sideroblastos (D46.1) ou anemia refratária, não especificada (D46.4), que não responderam a alfaepoetina, que consentirem com o uso do medicamento e que atendam, um dos seguintes critérios:
 - (i) pacientes do sexo masculino ou do sexo feminino em idade não reprodutiva;
 - (ii) pacientes do sexo feminino em idade reprodutiva que estejam utilizando, pelo menos, dois métodos contraceptivos, dos quais no mínimo um deve ser de barreira, há pelo menos 1 mês antes do início do tratamento e que apresentem dois testes de gravidez negativos, feitos com método sensível;
 - (iii) pacientes do sexo feminino em idade fértil que tenham sido submetidas a procedimento de esterilização.
- Serão elegíveis ao TCTH alogênico os pacientes com SMD de baixo risco, classificados como IPSS intermediário-1 ou IPSS-R intermediário até 3,5 pontos, com doador identificado e em condições clínicas para o transplante, conforme o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicações absolutas ao uso do respectivo medicamento preconizado ou procedimento preconizados neste Protocolo. Para o uso de filgrastim, serão excluídos pacientes com contagem de neutrófilos acima de 10x10⁹/L. Para o uso de talidomida, serão excluídos pacientes com neuropatia periférica grau II ou maior, mulheres grávidas ou que tenham intenção de engravidar, que não estejam utilizando métodos contraceptivos e pacientes que não concordem ou não assinem o Termo de Responsabilidade/Escarecimento.

TRATAMENTO

TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

São fundamentais os cuidados de suporte com transfusões de hemocomponentes. Todos os pacientes devem ser acompanhados por um especialista. Em pacientes de SMD, o TCTH alogênico está indicado apenas para os casos de risco intermediário ou alto definidos pelo IPSS e IPSS-R, no âmbito do SUS em conformidade com a Portaria de Consolidação nº 4/2017.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Agentes estimulantes da eritropoese – alfaepoetina → considerada 1ª linha para adultos com SMD de baixo risco com anemia sintomática (Hb ≤10 g/L). O tratamento deve ser iniciado após o diagnóstico de SMD e antes da dependência transfusional estabelecida.

- Deve-se interromper o tratamento caso não haja resposta eritroide completa após a 24ª semana, considerando o ajuste de dose e o uso associado a filgrastim durante as 8 últimas semanas. Diante de resposta eritroide completa ou parcial → continuar em terapia de longo prazo na dose mínima de alfaepoetina necessária para manter a resposta ou até que a resposta seja perdida.

Fator estimulador de colônias de granulócitos – filgrastim, utilizar para:

- SMD de baixo risco com neutrófilos <0,5 x 10⁹/L e com infecções resistentes ou infecções de repetição.
- Adultos com SMD de baixo risco e anemia, s/ resposta eritroide satisfatória ao uso de alfaepoetina após 16 semanas.

Não deve ser utilizado por gestantes ou na amamentação, a menos que o benefício do seu uso supere os riscos.

- P/correção da neutropenia, o tratamento deve ser mantido a critério clínico, de acordo com a recorrência de infecções e contagem de neutrófilos.
- Para o uso associado à alfaepoetina, caso o paciente tenha atingido a resposta eritroide completa ou parcial, seu uso deve ser mantido em terapia de longo prazo na dose mínima necessária para manter a resposta ou até que a resposta seja perdida.
- Na ausência de resposta eritroide após 8 semanas de uso associado à alfaepoetina → interromper o uso.

Talidomida (obrigatório o consentimento do paciente) – indicada para → adultos com diagnóstico de SMD de baixo risco, refratários ao tratamento com alfaepoetina.

Obs.: uso para mulheres em idade reprodutiva → apenas para as que estejam utilizando dois ou mais métodos contraceptivos, dos quais no mínimo um método de barreira.

Proibida para mulheres grávidas ou com chance de engravidar ou que estejam amamentando.

- Manter tratamento enquanto houver ação terapêutica sem intolerância ao medicamento. Não havendo resposta terapêutica com 12 a 16 semanas → suspender.

Quelação de ferro

SMD de baixo risco que desenvolverem sobrecarga de ferro → avaliar indicação de desferroxamina, deferiprona ou deferasirox conforme definido no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Sobrecarga de Ferro vigente.

Consultar item 7. Tratamento do PCDT SMD da PT nº 22, de 03/11/2022
O Algoritmo para Tratamento da SMD está disponibilizado ao final deste PCDT Resumido.

MONITORIZAÇÃO

Para o monitoramento do uso de alfaepoetina, deve-se realizar hemograma a cada 15 dias, durante o 1º mês, seguido de hemograma mensal até a 24ª semana de tratamento. Em caso de resposta completa, deve-se manter o tratamento e realizar um hemograma trimestralmente. A conduta pode ser individualizada conforme os valores de hemoglobina (Hb) e dependência transfusional de cada paciente. O monitoramento da contagem de neutrófilos e da Hb é obrigatório para definição de resposta e para evitar valores de Hb >12 g/dL.

Para o monitoramento do tratamento com filgrastim, realizar hemogramas semanais ou quinzenais até a definição da dose ideal de acordo com a necessidade e resposta. Para correção de neutropenia, a dose de filgrastim deve ser ajustada para manter contagem de neutrófilos >1 x 10⁹/L. Para uso associado à alfaepoetina, a dose de filgrastim deve ser adequada para dobrar a contagem inicial de leucócitos nos pacientes com contagem de leucócitos <1,5 x 10⁹/L no início do tratamento, ou para manter a contagem de leucócitos quando entre 6 e 10 x 10⁹/L no início do tratamento.

Em relação à talidomida: realizar, a cada 3 meses, hemograma com plaquetas e dosagem sérica de fosfatase alcalina e enzimas hepáticas. Além disso, mulheres em idade fértil devem ser monitoradas quanto à possibilidade de gravidez. O aumento de enzimas hepáticas pode ocorrer em raros casos e, quando for superior a 2 vezes o limite superior de referência, a talidomida deve ser suspensa até a normalização do exame. Também deve-se suspender a talidomida quando do surgimento de sintomas e sinais compatíveis com neuropatia periférica. Pacientes vivendo com HIV devem submeter-se a monitoramento da quantificação viral a cada 3 meses, pois pode haver um aumento dos níveis de RNA_m do vírus HIV devido ao uso de talidomida. O uso de talidomida causa sonolência e, portanto, os pacientes devem ser orientados a não operar máquinas ou dirigir carro. O efeito sedativo da talidomida é aumentado quando a talidomida é associada a barbitúricos, clorpromazina e reserpina. Devido à possibilidade de interação medicamentosa com talidomida, devem ser cuidadosamente monitorados pacientes em tratamento com os seguintes medicamentos: agentes quimioterápicos neurotóxicos, como cisplatina, etoposídeo, alcaloides da vinca ou taxanos; antirretrovirais conhecidos associados à neuropatia periférica, como estavudina e didanosina; tuberculostáticos como isoniazida, etambutol e etionamida; bortezomibe, cloranfenicol, dapsona, fenitoína, hidralazina, lítio, metronidazol, nitrofurantoína e óxido nítrico. O uso de corticoides sistêmicos, como dexametasona, implica na necessidade de monitorar o risco de eventos tromboembólicos. Indiretamente, antibióticos, principalmente a rifamicina, podem interagir com os anticoncepcionais hormonais alterando os níveis plasmáticos regulares e diminuindo a eficácia dos contraceptivos hormonais recomendado durante o uso da talidomida para evitar efeitos teratogênicos no caso de gravidez associado ao uso de talidomida.

REGULAÇÃO E CONTROLE

Pessoas com SMD devem ser atendidas em serviços especializados em hematologia para garantir um diagnóstico adequado, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Para identificar os medicamentos recomendados, é necessário verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) em qual componente da Assistência Farmacêutica eles estão listados conforme o protocolo específico para a SMD.

Estados e municípios têm a responsabilidade de manter atualizadas as informações sobre registros de estoque, distribuição e dispensação dos medicamentos. Esses dados devem ser encaminhados ao Ministério da Saúde por meio da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS (BNAFAR), seguindo as normativas vigentes. Essas práticas visam garantir a transparência e a efetividade do tratamento para pessoas com SMD.

A Tabela do SUS, que engloba procedimentos diagnósticos (Grupo 02), terapêuticos clínicos (Grupo 03), terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04) e transplantes (Grupo 05), pode ser acessada no SIGTAP. Essa ferramenta permite busca por código, nome do procedimento e CID-10 da doença, com atualizações mensais disponíveis em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.

Para autorização do TCTH alogênico não aparentado, mieloablativo, é necessário que potenciais receptores estejam inscritos no REREME/INCA/MS. A evolução dos casos de SMD de baixo risco submetidos ao TCTH deve ser registrada no REREME a cada três meses por pelo menos um ano após o transplante, seguindo normas técnicas e operacionais do Sistema Nacional de Transplantes.

REGULAÇÃO E CONTROLE (continuação)

O fornecimento ambulatorial de filgrastim e epoetina para SMD de baixo risco é realizado pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no SUS, por meio das secretarias estaduais de saúde. Em situações de internação, esses medicamentos são incluídos no procedimento para o registro em Autorização de Internação Hospitalar (AIH).

Para pacientes com SMD classificados como Anemia refratária com excesso de blastos (D46.2) e Síndrome mielodisplásica não especificada (D46.9), os códigos de procedimentos quimioterápicos do SUS são 03.04.03.003-1 (Doença Mieloproliferativa Rara - 1ª linha) e 03.04.03.004-0 (Doença Mieloproliferativa Rara - 2ª linha). Nestes casos, o fornecimento de filgrastim ou epoetina, mesmo associados à quimioterapia, é de responsabilidade do hospital habilitado em alta complexidade em oncologia no SUS.

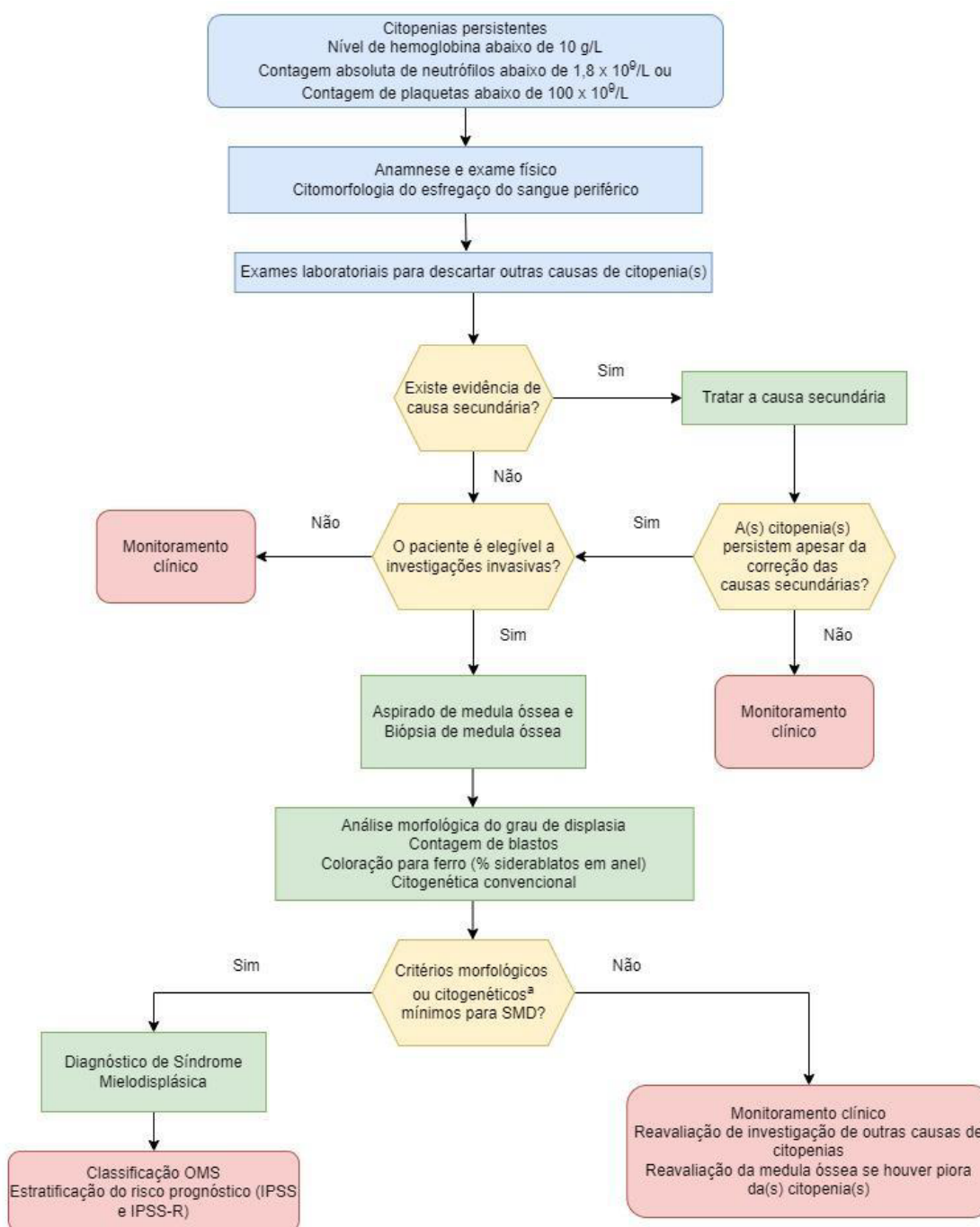
Já para pacientes com SMD classificados como Anemia refratária com excesso de blastos (D46.3), os procedimentos de quimioterapia curativa para Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt são indicados, oferecendo opções de tratamento em diferentes linhas e recidivas. Pacientes até 19 anos incompletos possuem procedimentos específicos de quimioterapia de câncer na infância e adolescência, em diferentes linhas de tratamento.

A CONITEC aprovou a talidomida como opção terapêutica para SMD refratária à eritropoietina, cobrindo códigos específicos da CID. O Ministério da Saúde adquire a talidomida, dispensada em unidades autorizadas pela Anvisa. Os pacientes devem ser cadastrados pelas Secretarias Estaduais de Saúde, seguindo requisitos da RDC nº11/2011 da Anvisa. Profissionais de saúde devem aderir à Notificação de Receita específica, sendo a prescrição para pacientes internados em papel privativo do estabelecimento, acompanhada do Termo de Responsabilidade/Esclarecimento.

Informações Adicionais: Todos os demais requisitos estabelecidos na RDC nº11/2011 da Anvisa devem ser seguidos pelos profissionais de saúde.

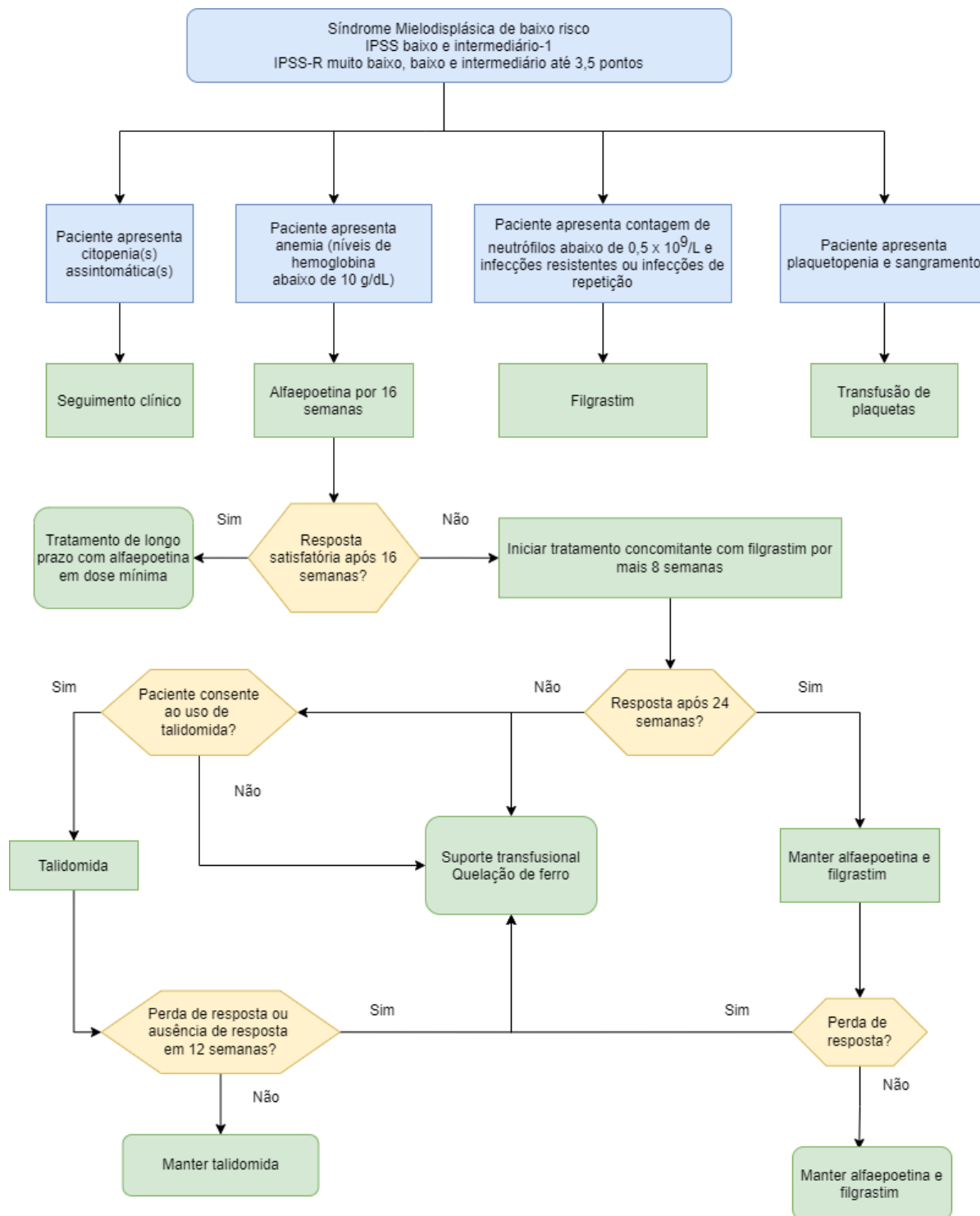
Informações complementares disponíveis em www.saude.gov.br/cgafme.

Algoritmo para diagnóstico da Síndrome Mielodisplásica



^aEvidência presuntiva de SMD: -7 ou del(7q); -5 ou del(5q); i(17q) t(17p) ou del(17p); -13 ou del(13q); del(11q); del(12p) ou t(12p); del(9q); Idic(X)(q13); t(11;16)(q23;p13-3); t(3;21)(q26-2;q22-1); t(1;3)(p36-3;q21-2); t(2;11)(p21;q23-3); inv(3)(q21q26-2)/t(3;3)(q21;q23-3); t(6;9)(p23;q34-1). Adaptado de Killick et al., 2021.

Algoritmo para tratamento da Síndrome Mielodisplásica de Baixo Risco



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

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 22, de 03 de novembro de 2022 e pode ser acessada em: https://www.gov.br/cónitec/pt-br/midias/protocolos/20221109_pcdt_sindrome_mielodisplasicas_de_baixo_risco.pdf