

MARCOS ANTONIO FERREIRA JÚNIOR

**SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS: ENFOQUE EPIDEMIOLÓGICO E
CLÍNICO EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE ALTA COMPLEXIDADE**

CAMPO GRANDE

2011

MARCOS ANTONIO FERREIRA JÚNIOR

**SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS: ENFOQUE EPIDEMIOLÓGICO E
CLÍNICO EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE ALTA COMPLEXIDADE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Lúcia Ivo

CAMPO GRANDE

2011

FOLHA DE APROVAÇÃO

MARCOS ANTONIO FERREIRA JÚNIOR

**SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS: ENFOQUE EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO
EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE ALTA COMPLEXIDADE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Resultado _____

Campo Grande (MS), 14 de setembro de 2011.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Maria Lúcia Ivo - Presidente
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof^a. Dr^a. Maria de Fátima Cepa Matos
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof^a. Dr^a. Elenir Rose Jardim Cury Pontes
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof^a. Dr^a. Alexandra Maria Almeida Carvalho Pinto
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof^a. Dr^a. Elizabeth Gonçalves Ferreira Zaleski
Universidade Católica Dom Bosco

DEDICATÓRIA

Exclusivamente àquela que sempre me dizia qual cor eu deveria pintar os telhados das casas que ela desenhava para eu colorir enquanto cuidava dos afazeres do lar. E que ainda sorria ao ver que eu não seguia sua indicação de cores e refazia sempre o desenho para eu recolorir, mesmo sob meus prantos.

À minha querida e saudosa mãe, que um dia convictamente me disse: estudará, fará mestrado e doutorado, com certeza.

A saudade dói demais, mas a certeza de seu orgulho me torna mais forte a cada momento. Sempre te amarei. Saudades.

AGRADECIMENTOS

- A minha orientadora, **Professora Doutora Maria Lúcia Ivo**, pela forma respeitosa que sempre me tratou, pela igualdade e humanidade constantes em nossos encontros, além do aprendizado e crescimento.
- Ao **grande amor** da minha vida, que sempre me motivou em todas as etapas dessa conquista, por meio de incentivos, auxílio nos trabalhos, até mesmo simplesmente por compreender a ausência em determinados períodos. Obrigado por tudo.
- Ao **Professor Doutor Ricardo Dutra Aydos**, pela condução da Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste em seu processo de implantação e consolidação.
- Ao **Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste**, por meio de todos os professores, funcionários técnico-administrativos e colaboradores, pela realização desse sonho. Em especial a secretária **Vera Nascimento da Silva**, por sua participação inesquecível em nossas vidas.
- Ao **Hospital Universitário Onofre Lopes - HUOL/UFRN** pelo acesso ao Serviço de Hematologia e aos dados necessários ao estudo.

“Nós nos transformamos naquilo que praticamos com frequência.

A perfeição, portanto, não é um ato isolado. É um hábito”.

(Aristóteles)

RESUMO

FERREIRA JÚNIOR, MA. **Síndromes Mielodisplásicas: enfoque epidemiológico e clínico em serviço de referência de alta complexidade.** Campo Grande; 2011. [Tese – Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul].

As Síndromes Mielodisplásicas (SMD) caracterizam um grupo de doenças de ordem clonal hematopoética evidenciadas por estudos em todo o mundo. Estudos epidemiológicos que abordem as características sociodemográficas e clínicas, com abordagem da sobrevida e evolução leucêmica dos casos não são encontrados na literatura brasileira, o que requer investigação dessa doença prevalente em idosos e com incidência maior com o aumento da idade. Esse estudo objetivou realizar uma revisão sistematizada de literatura sobre SMD e investigar as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes portadores desta doença, de forma a estimar a sobrevida e evoluções leucêmicas, a fim de caracterizar essa população em um serviço de referência de alta complexidade. Trata-se de uma coorte retrospectiva, realizada com portadores de Síndromes Mielodisplásicas no estado do Rio Grande do Norte, considerado um serviço de referência, de janeiro de 2000 a dezembro de 2010. Para análise descritiva foi utilizado o programa Epi Info 2002, versão 3.5.2 e para os cálculos das probabilidades de sobrevida foi empregado o método de Kaplan-Meier pelo uso do software SPSS (Statistic Package for Social Sciences) versão 10.0. Os cálculos da probabilidade de associação entre as características analisadas e o gênero foram realizados pelos Testes do qui-quadrado, qui-quadrado de tendência, de Fisher, Exato de Fisher, Mann Whitney e o de Log Rank. O nível de significância considerado foi de 0,05. O trabalho foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológico pelo Comitê de Ética em Pesquisa CEP/HUOL protocolo 432/10. Dos 29 pacientes selecionados, houve predomínio de idosos, do sexo masculino, com baixa escolaridade, que apresentaram anemia como sintoma inicial. A maior parte foi de pessoas de pele branca, residentes em casa própria, moradores em zona urbana e com renda inferior a dois salários mínimos. Todos utilizaram terapia com hemoderivados, principalmente o concentrado de hemácias, numa frequência de quatro ou mais unidades por mês de consumo. Apenas 20% realizou dosagem de ferritina sérica, todos com valores acima do normal referenciado. Apresentaram baixa probabilidade acumulada de sobrevida e índices de evolução leucêmica em torno de 27%, com nenhum resultado satisfatório para o tratamento quimioterápico bem como nenhuma indicação de realização de transplante de medula óssea como possibilidade de cura. Conclui-se que se faz necessário a realização de pesquisas com maiores populações, de caráter multicêntrico a fim de melhor evidenciamento dos dados sociodemográficos e clínicos com possibilidade de caracterização em todo território nacional.

Palavras-chave: Anemia refratária; Pré-leucemia; Análise de sobrevida; Prognóstico; Epidemiologia.

ABSTRACT

FERREIRA JÚNIOR, MA. **Myelodysplastic syndromes: clinical and epidemiological approach in reference service of high complexity.** Campo Grande, 2011. [Thesis - Postgraduate Program in Health and Development in the Midwest Region of the Federal University of Mato Grosso do Sul].

The Myelodysplastic Syndromes (MDS) features a group of clonal hematopoietic diseases evidenced by studies around the world. Epidemiological studies that address the sociodemographic and clinical characteristics, and that approach survival and leukemic evolution are not found in Brazilian literature, which requires investigation of this prevalent disease in the elderly and higher incidence with increasing age. This study aimed to perform a systematic review on MDS and investigate the sociodemographic and clinical characteristics of patients with this disease, to estimate survival and leukemic evolution, in order to characterize this population at a referral center for high complexity. It is a retrospective cohort study conducted with patients with Myelodysplastic Syndromes in the state of Rio Grande do Norte, considered a reference service, from January 2000 to December 2010. Descriptive analysis was conducted using Epi Info 2002, version 3.5.2, probability of survival was calculated with Kaplan-Meier method, using SPSS (Statistic Package for Social Sciences) version 10.0. The calculations of the likelihood of association between the characteristics analyzed and gender were performed using chi-square, chi-square for trend, Fisher, Fisher's exact, Mann Whitney and log rank. The level of significance was 0.05. The study was approved in its ethical and methodological Ethics Committee in Research ECR/HUOL Protocol 432/10. Of the 29 selected patients, there was predominance of elderly, male, with low education, who had anemia as initial symptom. Most were white-skinned people living in their own homes, residents in urban areas and with income less than two minimum wages. All of them used hemoderivatives, especially red blood cells, a frequency of four or more units per month of consumption. Only 20% performed dosage of serum ferritin, all with values referenced above normal. Showed low cumulative probability of survival and leukemic evolution rates of around 27%, with no satisfactory outcome to chemotherapy and no indication of performing bone marrow transplantation as a possible cure. We conclude that it is necessary to conduct research with larger populations, of multicenter character, in order to better evidence sociodemographic and clinical data, with the possibility of characterization throughout the country.

Key words: Anemia refractory; Preleukemia; Survival Analysis; Prognosis; Epidemiology.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Publicação científica brasileira sobre Síndromes Mielodisplásicas ...	31
Tabela 2 – Distribuição de pacientes portadores de Síndromes Mielodisplásicas segundo características sociodemográficas, Natal / RN - 2011.....	47
Tabela 3 – Distribuição de pacientes portadores de Síndromes Mielodisplásicas segundo características clínicas, Natal / RN - 2011.	48
Tabela 4 – Distribuição de pacientes portadores de Síndromes Mielodisplásicas segundo características dos tratamentos realizados, Natal / RN- 2011.....	49
Tabela 5 – Distribuição de pacientes portadores de Síndromes Mielodisplásicas segundo evolução clínica temporal, Natal / RN – 2011	60
Tabela 6 – Distribuição de óbitos de pacientes portadores de Síndromes Mielodisplásicas segundo o tempo de encerramento e causas de morte, Natal / RN - 2011.....	61
Tabela 7 – Probabilidade Acumulada de Sobrevida dos pacientes portadores de Síndromes Mielodisplásicas, Natal / RN – 2011	61
Tabela 8 – Distribuição de pacientes portadores de Síndromes Mielodisplásicas segundo evolução leucêmica, gênero e faixa etária, Natal / RN - 2011	62
Tabela 9 – Distribuição de pacientes portadores de Síndromes Mielodisplásicas segundo as características das evoluções leucêmicas, Natal / RN - 2011	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Curva de sobrevivência da coorte estudada entre 2000 e 2010	61
Figura 2 – Curva de sobrevivência por gênero da coorte estudada entre 2000 e 2010	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMM	Ácido Metilmalônico
AR	Anemia Refratária
AREB	Anemia Refratária com Excesso de Blastos
AREB-1	Anemia Refratária com Excesso de Blastos-1
AREB-2	Anemia Refratária com Excesso de Blastos-2
AREB-T	Anemia Refratária com Excesso de Blastos em Transformação
ARSA	Anemia Refratária com Sideroblastos em Anel
ASH	American Society of Hematology
CD55	Complement Decay-Accelerating Factor
CD59	Protectin, a Complement Regulatory Protein
CID	Classificação Internacional de Doenças
CRDM	Citopenia Refratária com Displasia Multilinhagem
CRDMSA	Citopenia Refratária com Displasia Multilinhagem e Sideroblastos em Anel
DMPC	Doenças Mieloproliferativas Crônicas
DNA	Deoxyribonucleic Acid
FAB	Franco Americana Britânica
FAN	Fator Anti-Núcleo
HAM	Teste para Hemoglobinúria Paroxística Noturna /Hemolisina Ácida
HIV	Human Immunodeficiency virus
IPSS	International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes
LLA	Leucemia Linfocitária Aguda
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
LMMC	Leucemia Mielomonocítica Crônica
MDS	Myelodysplastic Syndromes
MDS/WHO	Myelodysplastic Syndromes/ World Health Organization
MO	Medula Óssea
SMD	Síndrome Mielodisplásica
SP	Sangue Periférico
T4	Tiroxina

TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
WHO	World Health Organization
WPSS	WHO Classification-Based Prognostic Scoring System

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 Aspectos epidemiológicos	16
2.2 Aspectos clínicos	17
2.2.1 Diagnóstico das Síndromes Mielodisplásicas	17
2.2.2 Sistemas de classificação	18
2.2.3 Patogênese	21
2.2.4 Tratamento	21
3 OBJETIVOS	23
4 MATERIAL E MÉTODOS	24
5 RESULTADOS	27
5.1 Artigo 1 - A produção científica sobre Síndromes Mielodisplásicas: uma revisão sistematizada. Rev enferm UFPE on line 2011;out;5(8):1818- 20 (no prelo)	28
5.2 Artigo 2 - Perfil sociodemográfico e clínico de portadores de Síndromes Mielodisplásicas. Rev bras hematol hemoter (a ser submetido)	42
5.3 Artigo 3 - Caracterização, estimativa de sobrevida e evolução leucêmica de portadores de Síndromes Mielodisplásicas. Rev bras hematol hemoter (a ser submetido)	55
6 DISCUSSÃO	68
7 CONCLUSÕES	72
REFERÊNCIAS	74
APÊNDICES	79
ANEXOS	86

1 INTRODUÇÃO

Estudos em hematologia são realizados frequentemente em todo o mundo. Dentre os diversos campos de atuação dos profissionais de saúde, a hematologia confere baixa concentração de equipes multiprofissionais junto aos pacientes assistidos por essa especialidade. Contudo, diversas condições patológicas relacionadas à área requerem um conhecimento muito detalhado pelos profissionais envolvidos no manejo dos pacientes e que nem sempre se apresentam preparados adequadamente.

A maior parte das doenças hematológicas tem a anemia como característica de seu quadro patológico. Condição essa que pode ter diversos significados e etiologias de acordo com a idade, sexo, localização geográfica, hábitos de vida, alimentação, fatores genéticos, entre outras. Nem sempre essas causas são bem definidas e os tratamentos instituídos são indicados de forma empírica com os mais diversos desfechos clínicos. Porém, sabe-se que qualquer tipo de anemia tem causa, que pode ser diagnosticada e tratada. Alguns casos com melhor e outros com pior prognóstico.

Por muito tempo, os quadros anêmicos que foram tratados e não respondiam a nenhum tipo de tratamento foram denominados de anemia refratária, por não apresentar melhora às diversas abordagens de correção dos índices considerados normais para cada faixa etária. Neste contexto, merece atenção a população geriátrica, pois a anemia é encontrada de forma considerável nas pessoas com mais de sessenta anos de idade, até cerca de 11% dos casos na comunidade, com uma porcentagem um pouco maior para os homens ⁽¹⁾.

Essa anemia pode ser ou não uma consequência do processo normal de senescência, e por isso não ser investigada em diversas situações. Um estudo que avaliou as alterações de medula óssea, caracterizadas por graus diferenciados de anemias refratárias a diversas condutas terapêuticas, apontou que em segundo lugar, com cerca de 32% dos casos, o diagnóstico se tratava de Síndromes Mielodisplásicas (SMD), atrás somente das DMPC à frente das LMA e LMMC. O estudo abordou 2.112 pacientes maiores de dezesseis anos num período de dois anos e envolveu 231 instituições participantes ⁽²⁾.

As síndromes mielodisplásicas representam um grupo heterogêneo de doenças hematopoéticas que acomete preferencialmente indivíduos idosos ⁽⁵⁾. São

distúrbios originados na célula-tronco da medula óssea e são reconhecidos como pertencentes às doenças mieloproliferativas crônicas (DMPC), muitas vezes fazendo interface com os pólos agudos que são mais proliferativos, menos acumulativos, como as leucemias mielóides agudas (LMA) e outras com os pólos crônicos, mais acumulativos, menos proliferativos, como as DMPC ⁽³⁻⁸⁾.

Como as SMD podem apresentar quadros com evolução leucêmica, quando comparadas a todas as leucemias apresentam frequência maior, em torno de 14% dos casos, o que as caracterizam como as doenças onco-hematológicas mais comuns na população idosa ^(3,4).

No Brasil nem todos os serviços de saúde são devidamente equipados e voltados para a investigação dos casos de anemia sem etiologia definida. Portanto, somente os grandes centros de saúde, normalmente vinculados a hospitais escola e universidades, apresentam equipes maiores e com formação adequada para investigação desses casos. A produção de conhecimento sobre as SMD também é predominantemente internacional. Existem grandes pesquisas populacionais somente nos Estados Unidos da América e países europeus, bem como estudos com novas modalidades terapêuticas, incluindo medicamentos.

A produção científica nacional conta com poucas publicações, a maior parte diz respeito a revisões ou discussões dos sistemas internacionais de classificação e estratificação terapêutica, critérios para diagnóstico de exclusão e inclusão, porém, nenhum levantamento epidemiológico da população brasileira, nem estudos de sobrevida ou evolução leucêmica.

Nesse sentido, o presente estudo se propõe a estimar a sobrevida e os índices de evolução leucêmica dos pacientes portadores de SMD em um serviço de referência de alta complexidade no Estado do Rio Grande do Norte. Está estruturado em três artigos inéditos: a) Uma revisão sistematizada de literatura; b) A caracterização sociodemográfica e clínica de pacientes atendidos num serviço de referência; e c) Sobrevida e evolução leucêmica destes pacientes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

De forma geral, as SMD constituem um grupo de distúrbios sanguíneos clonais, ou seja, de um mesmo patrimônio genético, caracterizados por ^(6,7,8):

1. Pancitopenia no sangue periférico.
2. Medula óssea tipicamente normocelular ou hipercelular, com anormalidades celulares morfológicas denominadas alterações displásicas, alterações de tamanho, forma e organização, podendo haver um acúmulo de células imaturas da medula chamadas de blastos leucêmicos.

A gravidade do distúrbio das células da medula varia e pode ser classificada de leve a muito grave. Sendo assim, a doença pode ser indolente ou crônica, e se manifestar como uma anemia leve. Ela pode desencadear redução no número de hemácias, leucócitos e plaquetas, o que a torna grave; ou ainda pode resultar em diminuição de células sanguíneas com detecção de blastos leucêmicos na medula, sendo ainda mais ameaçadora à saúde do paciente.

Além disso, a doença pode progredir de tal forma que os blastos leucêmicos tomam conta da medula e a doença se transforma em leucemia mielóide aguda. A diminuição marcante na formação de células sanguíneas torna difícil para os pacientes prevenirem ou combaterem infecções, podendo ainda predispor também a sangramentos.

A idade média dos indivíduos acometidos varia entre 65 e 70 anos, sendo caracterizada pela associação de hematopoese displástica e citopenias periféricas. Essas alterações são persistentes, em média de 4 a 8 semanas, inexplicadas e refratárias ⁽⁹⁾. A SMD é uma condição de incidência crescente com a idade, atualmente considerada a doença onco-hematológica mais comum em idosos, superando as leucemias agudas mielóide e linfóide e as leucemias crônicas mielóide e linfóide ⁽⁴⁾.

A morbimortalidade da doença está associada às citopenias periféricas, à hematopoese ineficaz e à evolução para leucemia aguda ⁽¹⁰⁾. As SMD podem surgir como doença primária ou secundária, após tratamento quimioterápico, ou radioterápico para outras neoplasias ⁽¹¹⁾.

Pacientes com SMD apresentam aumento significativo de risco para infecções, sendo um dos motivos de morte em 40% dos casos. Entretanto, anormalidades funcionais dos neutrófilos, monócitos, e linfócitos T e B podem ser alguns dos fatores que contribuem para este quadro, o que sugere a presença de um defeito intrínseco do sistema imunológico ⁽¹²⁾. Não existe um mecanismo preciso destas anormalidades nem uma etiologia bem definida, embora as SMD possam ocorrer após exposição a agentes mielotóxicos, quimioterapia antineoplásica e transplante de medula óssea, caracterizando as SMD secundárias.

2.1 Aspectos epidemiológicos

Os quadros anêmicos são comumente encontrados em pacientes acima de 60 anos de idade, e como a população mundial está envelhecendo, esse achado torna-se cada vez mais frequente na avaliação da população geriátrica. Essas anemias podem ser relacionadas a diversas causas como a deficiência de vitamina B12, ácido fólico ou de ferro resultantes de carência nutricional, patologias gástricas ou neoplásicas ⁽¹³⁾. Porém, deve-se registrar também causas como o hipotireoidismo, além da insuficiência renal ou hepática de várias etiologias, bem como de algumas desordens clonais do sistema hematopoético como as leucemias agudas e síndromes mielodisplásicas ⁽¹⁴⁾.

A incidência da SMD, portanto, é crescente, de acordo com a idade, variando de 4,1 a 12,6 novos casos/100.000 habitantes/ano, com aumento para cerca de 90 novos casos/100.000 habitantes/ano na população com idade superior a 80 anos ^(15,16). Um alto índice de anemia após essa idade é percebido em várias análises, o que tende a considerá-la como parte do processo fisiológico de senescência, resultado da diminuição progressiva da reserva medular e do ajuste fisiológico à diminuição do metabolismo, com mais de 75% desses casos de anemia tendo causas identificadas ^(17,18). As alterações próprias da hematopoese do idoso, no entanto, tornam o ambiente medular especialmente favorável ao surgimento de clones anormais e consequente desenvolvimento de mielodisplasias ⁽¹⁴⁾.

No Brasil não existe registro da epidemiologia das SMD, apenas alguns dados isolados de populações específicas em amostragens por pesquisas pontuais, tampouco no Estado do Rio Grande do Norte. Uma iniciativa em 2006, por parte de um grupo de especialistas brasileiros, com o apoio da Sociedade Brasileira de

Hematologia e Hemoterapia e do Colégio Brasileiro de Hematologia, discutiu propostas de diretrizes que visaram adaptar ao nosso meio as proposições internacionais de diagnóstico, classificação, prognóstico e tratamento das SMD, com metas futuras de uma centralização de registro dos casos da doença, a fim de fazer um levantamento em grande escala da epidemiologia brasileira ⁽¹³⁾.

2.2 Aspectos clínicos

2.2.1 Diagnóstico das Síndromes Mielodisplásicas

Os exames mais indicados para o diagnóstico da SMD são os esfregaços de sangue periférico (SP), a citologia de Medula Óssea (MO), que é o mielograma e a histologia de MO por meio de biópsia, considerado como 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 ⁽⁹⁾.

O plano geral para diagnóstico da SMD deve contemplar um quadro clínico suspeito associado aos achados laboratoriais mínimos que seguem ^(9,14,18):

1. Avaliação de hemograma completo (SP).
2. Avaliação da medula óssea em citologia (esfregaço - mielograma) e histologia (biópsia por trepanação).

Associam-se a estes a imunofenotipagem, a avaliação citogenética e a bioquímica sanguínea para confirmação diagnóstica, classificação morfológica e estratificação terapêutica. 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 leucêmicos ⁽⁵⁾.

A avaliação inicial do paciente requer anamnese completa, exame físico, estudo do sangue periférico por hemograma e contagem de reticulócitos, análise citológica, citoquímica e histopatológica da MO, incluindo a avaliação da rede de reticulina, a dosagem de eritropoetina endógena e a exclusão de causas não clonais que, com frequência, cursam com citopenias e/ou diseritropoeses e disgranulocitopoeses.

Do protocolo de investigação constam alguns critérios de exclusão considerados absolutos como as deficiências nutricionais, de vitamina B12 e ácido

fólico, a exposição recente, nas últimas três a quatro semanas, a substâncias tóxicas ou drogas tais como agentes citotóxicos e os fatores de crescimento.

Desta forma, os exames a seguir devem ser solicitados principalmente para fins de critérios de inclusão e/ou exclusão diagnóstica ^(9,14,18,34):

1. Dosagem de vitamina B12 e ácido fólico, e se possível dosagem de AMM.
2. Dosagem de ferro sérico e capacidade ferropéica.
3. Ferritina sérica.
4. Dosagem de hormônios tireoideanos (T4 livre e TSH).
5. *Screening* para disfunções metabólicas por insuficiência hepática ou renal.
6. Sorologias para hepatite B, hepatite C e HIV.
7. FAN.
8. *Coombs* direto.
9. Teste de HAM e, preferencialmente, pesquisa da deficiência de CD55 e CD59 por citometria de fluxo.

O diagnóstico das SMD, com seu potencial para insuficiência medular progressiva e evolução para leucemia aguda, depende, portanto, do processo de exclusão de pelo menos 50% dos pacientes que se apresentam com quadro de citopenias e alterações morfológicas medulares.

2.2.2 Sistemas de classificação

Vários fatores são avaliados com vistas ao prognóstico e evolução clínica das SMD, dentre eles destacam-se a idade, presença de mielodisplasia primária *versus* secundária, número de blastos medulares, imunofenotipagem, dependência e carga transfusional, dentre outros ⁽¹⁹⁾.

Com base nesses fatores, várias classificações e sistemas prognósticos foram criados para melhor definir as SMD quanto à sobrevida global e risco de transformação leucêmica. Os principais são a Classificação Franco-Americana-Britânica (FAB) ⁽²⁰⁾, a Classificação da Organização Mundial de Saúde (WHO) ⁽²¹⁾, o Escore MDS/WHO ⁽²²⁾, o Escore Prognóstico Internacional (IPSS) ⁽²³⁾ e o Escore WPSS ⁽²⁴⁾.

As SMD por possuírem essa característica evolutiva já foram chamadas de pré-leucêmicas, uma vez que existe a possibilidade de transformação para Leucemia Mielóide Aguda (LMA) ^(26,27,31-33), podendo também ocorrer mais raramente a transformação para Leucemia Linfocitária Aguda (LLA) ⁽²⁸⁾. Este

fenômeno sugere que, de fato, a célula que dá origem a SMD pode originar-se de uma célula progenitora hematopoética multipotente, ou até mesmo da célula-tronco⁽²⁹⁾.

O tempo necessário de transformação para LMA pode variar de uma forma consideravelmente lenta, por anos, até aquelas com rápida transformação, de 2 ou 3 meses, sendo que nos adultos essa transformação, quando ocorre, parece ser mais lenta do que nas crianças⁽³⁰⁻³³⁾.

As SMD podem ocorrer como uma desordem hematopoética primária, ou seja, SMD inicial não resultante de outras condições, ou pode ser um evento secundário, após o tratamento quimioterápico de outros tipos de tumores primários com agentes alquilantes, agonistas e antagonistas de topoisomerase II, ou ainda após o tratamento com radioterapia, por meio de radiação ionizante. As SMD secundárias foram primeiramente descritas em pacientes tratados para a doença de Hodgkin, mielomas múltiplos, câncer de ovário e recentemente após altas doses de quimioradioterapia^(25,28,32,33).

A primeira classificação utilizada para definir as SMD foi a FAB, cujo principal fator prognóstico em termos de sobrevida global e risco de transformação leucêmica é a quantidade de mieloblastos medulares, que funciona quase como uma variável contínua. Nessa classificação os pacientes são divididos em cinco subgrupos: 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) e leucemia mielomonocítica crônica (LMMC). A classificação FAB foi bem aceita pelos clínicos e pelos patologistas e, embora houvesse inúmeros casos que não podiam ser classificados dentro dos parâmetros por ela propostos, foi extremamente útil nos últimos 25 anos, ajudando a estabelecer abordagens diagnósticas e terapêuticas e a uniformizar a linguagem usada em todo mundo. O surgimento do índice prognóstico internacional (IPSS) complementou a FAB, adicionando parâmetros relevantes para o prognóstico como a citogenética, citopenias envolvidas e idade dos pacientes^(10,19).

Já a classificação WHO leva em consideração não somente a contagem de mieloblastos medulares em um patamar máximo inferior (20%) ao utilizado pela classificação FAB, mas também o número de linhagens hematopoéticas com alterações displásicas na medula óssea e a citogenética. Nessa classificação são divididos em oito subgrupos: anemia refratária (AR), anemia refratária com

sideroblastos em anel (ARSA), citopenia refratária com displasia multilinhagem (CRDM), citopenia refratária com displasia multilinhagem e sideroblastos em anel (CRDMSA), anemia refratária com excesso de blastos-1 (AREB-1), anemia refratária com excesso de blastos-2 (AREB-2), síndrome mielodisplásica inclassificável e síndrome mielodisplásica com del (5q) isolada. A LMMC, por suas características clínicas e biológicas foi retirada da classificação de SMD e colocada numa nova categoria: doenças mieloproliferativas/mielodisplásicas e os casos que não se encaixam nas diversas categorias foram colocados no subtipo SMD inclassificável (10,19).

Em 2008 houve uma reformulação pela WHO de sua classificação, composta atualmente por sete subgrupos: citopenias refratárias com displasia de única linhagem (CRDU) composta por três subtipos (anemia refratária [AR], neutropenia refratária [NR] e trombocitopenia refratária [TR]), anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA), citopenia refratária com displasia de múltiplas linhagens (CRDM), anemia refratária com excesso de blastos-1 (AREB-1), anemia refratária com excesso de blastos-2 (AREB-2), síndrome mielodisplásica não-classificável (SMD-NC) e síndrome mielodisplásica associada com del (5q) isolada (34).

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 (23). 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 (22).

Outro sistema foi proposto por Malcovati no ASH 2005, o WPSS. Este alia os grupos de risco citogenéticos à presença ou não de dependência transfusional, com isso são 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) (10,24,57).

2.2.3 Patogênese

A patogênese da doença é um processo de múltiplas etapas. A fase mais precoce, pré-SMD, é iniciada pela exposição de indivíduos geneticamente predispostos a agentes genotóxicos ocupacionais e/ou ambientais e indução de resposta imune aberrante ⁽¹⁴⁾. Na fase seguinte, intitulada SMD precoces, o percentual de blastos na medula óssea é ainda inferior a 10% e observa-se apoptose aumentada, sobretudo às custas de citocinas pró-apoptóticas e ainda resposta imune mediada por células T. Na fase SMD tardia, o percentual de blastos é superior a 10%, observa-se o encurtamento do telômero, comprometendo a estabilidade cromossômica e o aumento da metilação do DNA de genes envolvidos na regulação do ciclo celular. Na fase avançada ou de progressão ocorre perda ou inativação de genes supressores e instabilidade genômica com evolução para leucemia aguda. A angiogênese encontra-se aumentada em todas as fases ^(35,36).

Os pacientes que se encontram nas fases precoces apresentam discretas alterações e graus mínimos de displasia. A ausência de critérios mínimos para o diagnóstico, definidos como a presença de displasia em pelo menos duas linhagens, alteração cromossômica clonal e evolução para excesso de blastos ou LMA, torna mais difícil o diagnóstico diferencial nesse grupo. Para esses pacientes, que se apresentam com macrocitose isolada, anemia ou citopenias combinadas, persistentes, não responsivas e inexplicadas, na ausência de sideroblastos em anel, excesso de blastos ou alterações citogenéticas clonais é preciso cuidado na definição diagnóstica ⁽¹⁴⁾.

2.2.4 Tratamento

As questões mais importantes para determinação do tratamento mais indicado para a SMD são a definição do diagnóstico, a estratificação do risco biológico para ameaça à vida ou evolução para leucemia mielóide aguda (LMA) e a avaliação das condições clínicas gerais do paciente. A idade, a presença de comorbidades e o desejo do paciente são os aspectos que devem fornecer um diagnóstico das condições gerais ⁽³⁷⁾.

O transplante de células-tronco hematopoéticas e a quimioterapia intensiva semelhante àquela fornecida para tratamento da LMA são, nessa ordem, as únicas modalidades terapêuticas atuais com potencial de oferecer uma possibilidade de cura para o paciente. Porém, estes tratamentos apresentam uma morbimortalidade

elevada, por isso, de modo geral, o tratamento para pacientes com baixo risco (IPSS baixo ou intermediário-1) é dirigido para qualidade de vida, enquanto o tratamento para pacientes de alto risco (IPSS intermediário-2 ou alto) é voltado para prolongar a vida ⁽³⁸⁾.

A terapia transfusional representa grande parte do tratamento, com cerca de 80% a 90% dos pacientes com SMD dependentes de transfusões, o que leva a sobrecarga de ferro inevitavelmente e a danos teciduais graves. Seu objetivo é reduzir a morbimortalidade relacionada a hematopoesse ineficaz e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento de suporte hemoterápico, para manter níveis de hemoglobina adequados para a oxigenação tecidual, bem como a quelação de ferro, quando indicada, requerem condutas específicas e fundamentais na sua implementação ⁽³⁹⁾.

3 OBJETIVOS

Geral

Caracterizar clínica e epidemiologicamente as Síndromes Mielodisplásicas, estimar a probabilidade acumulada de sobrevida e as evoluções leucêmicas dos sujeitos acometidos em um serviço de referência de alta complexidade, no estado do Rio Grande do Norte, no período de 2000 a 2010.

Específicos

- Realizar revisão sistematizada de literatura da produção científica nacional sobre Síndromes Mielodisplásicas de forma a caracterizar lacunas para realização de estudos;
- Descrever as características sociodemográficas a fim de evidenciar o perfil de maior frequência de casos;
- Caracterizar clinicamente os casos com ênfase nos tratamentos instituídos;
- Delinear os períodos envolvidos no manejo dos casos e caracterizar seus encerramentos;
- Estimar a probabilidade acumulada de sobrevida global e por gênero com determinação das curvas de sobrevivência;
- Caracterizar o curso evolutivo dos casos a fim de detectar aqueles com evolução leucêmica por gênero e idade com seus desfechos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

População de estudo: Estudo de coorte retrospectiva de base hospitalar e ambulatorial, que incluiu pacientes com diagnóstico de Síndromes Mielodisplásicas, atendidos pelo Serviço de Hematologia de um hospital de referência de alta complexidade no estado do Rio Grande do Norte, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2010.

Coleta de dados: Foi realizado inicialmente um estudo de revisão sistematizada de literatura, por meio de busca eletrônica em bases de dados indexadas. 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).

Para o levantamento dos sujeitos da pesquisa não foi possível utilizar nenhum banco de dados informatizado para triagem, uma vez que o serviço analisado não dispunha de informatização cadastral que possibilitasse filtrar especificamente a amostra em estudo. Diante disso, foram analisados todos os laudos das biópsias de medula óssea, realizadas no período, junto ao Serviço de Patologia, para a partir de seus laudos caracterizar a população a ser estudada. A análise dos exames de biópsia de medula óssea se deu inicialmente pela verificação dos livros de registro de todas as biópsias realizadas, com busca por aquelas solicitadas pelo serviço de hematologia e somente a partir daí constituir a amostra final para início da análise.

O serviço de Patologia realizou um total de 51.277 exames de biópsias durante o período. A menor frequência de solicitação de exames foi originada pelo Serviço de Hematologia. Foram solicitados 184 exames de biópsias de medula óssea que correspondeu a 0,35% do total. Após a análise dos laudos foram selecionados aqueles sugestivos da doença em estudo.

Do total, 115 apresentaram laudos sugestivos de displasias medulares, alguns mais conclusivos para as SMD e outros apenas com detecção de hiperproliferação ou hipoproliferação celular, aplasias, leucoses, infiltrações medulares por células redondas ou tecidos adiposos, bem como sugestivos de evolução leucêmica. Os laudos confirmatórios de leucemia também foram incluídos para análise de

prontuário a fim de verificar casos iniciais de SMD com evolução leucêmica. Após essa seleção inicial, foram analisados todos os prontuários junto ao Serviço de Arquivamento Médico e Estatística para avaliação do diagnóstico confirmado de SMD e coleta de dados por meio de impresso próprio (Apêndice A).

Foram incluídos na amostra pacientes com diagnóstico médico de SMD, independente do sistema de classificação adotado, de ambos os sexos, em atendimento ou já atendidos e de todas as idades. Foram excluídos aqueles com diagnóstico não confirmado, apesar do laudo sugestivo da biópsia, bem como os que não contiveram informações nos prontuários capazes de fornecer dados necessários ao estudo. A amostra final foi de 29 pacientes.

Variáveis do estudo: Sociodemográficas: idade, sexo, estado civil, escolaridade, cor/raça, caracterização da residência, renda familiar, ocupação e município de procedência. Variáveis clínicas: sintomas que levaram a procura pelo serviço, exames de diagnóstico realizados, diagnósticos médicos prévios, co-morbidades, tratamentos realizados, uso de hemoderivados, dosagem de ferritina sérica e drogas utilizadas. Foram analisadas as datas dos diagnósticos, o tempo despendido para procura pelo serviço referenciado após início dos sintomas, o tempo de acompanhamento depois de admitido e o tempo de encerramento para os casos de óbito, bem como suas causas. Para fins de cálculo de sobrevida foi dado como tempo zero o momento do diagnóstico. O encerramento foi caracterizado pelo óbito, evolução leucêmica ou abandono. A evolução leucêmica foi caracterizada por tempo de evolução, gênero e idade.

Análise dos dados: A entrada dos dados foi realizada por meio do programa Microsoft Excel - Windows 95 para procedimentos de análises descritivas e inferenciais. Para análise descritiva dos dados foi utilizado o programa Epi Info 2002, versão 3.5.2. Para descrição da amostra, foram utilizadas tabelas contendo frequências absolutas e relativas por gênero e total, médias e desvios-padrão. Para cálculo da probabilidade de associação entre as características analisadas e o gênero foram utilizados o teste do qui-quadrado e qui-quadrado de tendência, o teste de Fisher e Exato de Fisher e o teste Mann Whitney, de acordo com cada caso ⁽⁴⁰⁾. Os cálculos de sobrevida foram realizados pelo Método de Kaplan-Meier, considerando o marco inicial a data do diagnóstico e final o último evento: óbito, evolução leucêmica ou abandono, num período de onze anos. Para comparação das sobrevidas por gênero foi utilizado o Método de Estatística de Log Rank ⁽⁴¹⁾. Os

cálculos de sobrevida foram realizados com uso do software SPSS (*Statistic Package for Social Sciences*) versão 10.0. O nível de significância considerado foi de 0,05.

Apreciação ética: O protocolo de pesquisa do estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (CEP/HUOL/UFRN) de acordo com as exigências da Resolução nº 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde e aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, conforme o Certificado do Protocolo CEP/HUOL de número 432/10 (Apêndice B e Anexo A).

5 RESULTADOS

Artigo 1 - Ferreira Júnior MA, Ivo ML. A produção científica sobre Síndromes Mielodisplásicas: uma revisão sistematizada. Rev enferm UFPE on line. 2011; out;5(8):1818-20 (NO PRELO)

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 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). **Resultados:** a amostra final envolveu 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.

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.

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.

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 ^{1,2,3}. 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 escala⁶.

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 hospitalares⁷.

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, 9 estudos de caso-controle, 2 estudos de prevalência e 1 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 7 relatos de casos, 1 estudo de caso controle, 1 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 4 foram relatos de casos clínicos, 1 estudo de caso-controle, 1 estudo de coorte, 1 guia de prática clínica, 1 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 ^{**}
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 ^{***} .
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.
Fagundes ¹⁸	2006	Atualização/Revisão	RBHH	Pacientes com alto risco devem ser 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 imunossuppressores, 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 deferroxamine 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	2006	Atualização/Revisão	RBHH	Estabeleceu os critérios citohistológicos para análise de sangue

al. ²⁶				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: (a) estudos de diagnóstico e classificações diagnósticas, (b) estudos de prognóstico e fatores prognósticos, (c) estudos sobre tratamento, (d) estudo de caso/relatos e (e) estudos de revisão/atualização.

a) 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 diagnóstico³⁰.

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 dismielopoéticas reativas, como nas infecções virais, principalmente pelo HIV³¹.

b) 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 menor⁸.

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 displásicas²³.

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.

c) 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 angiogênese¹¹. 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 de cordão umbilical, 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.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 espontâneas³³.

d) 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 geral¹¹.

Outro caso demonstrou um portador de SMD com quadro de Angeíte isolada no Sistema Nervoso Central. Concluiu que além das vasculites sistêmicas os pacientes com SMD devem ser investigados para angeítes no SNC quando apresentarem déficits neurológicos¹³.

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 ($40.000/\text{mm}^3$), foi possível realizar o exame sem sangramentos, com uso de infusão prévia de plaquetas, de forma segura²⁷.

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 reservado²⁸.

e) 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 escala⁵.

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 mieloide aguda associadas a severas citopenias, celularidade medular reduzida e fibrose com alterações citogenéticas em até 80% dos casos. Como consequência do aumento da sobrevivência 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, Kerbaux 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 TAO, 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.

Artigo 2 - Perfil sociodemográfico e clínico de portadores de Síndromes Mielodisplásicas

Sociodemographic and clinical profile of patients with Myelodysplastic Syndromes

RESUMO

Estudos epidemiológicos sobre Síndromes Mielodisplásicas (SMD) não são encontrados na literatura brasileira, o que requer investigação dessa doença prevalente em idosos e com incidência maior com o aumento da idade. Esse trabalho objetivou investigar o perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes portadores de SMD. Trata-se de um corte transversal, desenvolvido no Rio Grande do Norte, realizado de janeiro de 2000 a dezembro de 2010. Para análise descritiva foi utilizado o programa Epi Info 2002, versão 3.5.2. Os cálculos da probabilidade de associação entre as características analisadas e o gênero foram realizados pelos Testes do qui-quadrado, de Fisher e Exato de Fisher. O nível de significância considerado foi de 0,05. O trabalho foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológico pelo Comitê de Ética em Pesquisa CEP/HUOL protocolo 432/10. Dos 29 pacientes selecionados, houve predomínio de idosos, do sexo masculino, com baixa escolaridade, que apresentaram anemia como sintoma inicial. A maior parte foi de pessoas de pele branca, residentes em casa própria, moradores em zona urbana e com renda inferior a dois salários mínimos. Todos utilizaram terapia com hemoderivados, principalmente o concentrado de hemácias, numa frequência de quatro ou mais unidades por mês de consumo, sendo que 20% realizou dosagem de ferritina sérica, todos com valores acima do normal referenciado. Conclui-se que se faz necessário a realização de pesquisas com maiores populações, de caráter multicêntrico a fim de melhor evidenciamento dos dados sociodemográficos e clínicos com possibilidade de avaliação por regiões do país.

Palavras-chave: Pré-leucemia; Anemia refratária; Anemia refratária com excesso de blastos; Epidemiologia; Envelhecimento da população.

ABSTRACT

Epidemiological studies on Myelodysplastic Syndromes (MDS) are not found in Brazilian literature, which requires investigation of this prevalent disease in the elderly and higher incidence with increasing age. This study aimed to investigate the sociodemographic and clinical characteristics of patients with MDS to characterize this population at a referral center for high complexity. It is a cross-performed from January 2000 to December 2010. For descriptive analysis was conducted using Epi Info 2002, version 3.5.2. The calculations of the likelihood of association between the characteristics analyzed and gender were performed using the chi-square, Fisher and Fisher's Exact. The level of significance was 0.05. The study was approved in its ethical aspects and the methodological Ethics Committee in Research ECR/HUOL Protocol 432/10. We selected 29 patients. The sample was characterized mainly by elderly male with lower education, who had anemia as initial symptom. Most were white-skinned people living in their own homes, residents in urban areas and with income less than two minimum wages. All blood products used therapy, especially red blood cells, a frequency of four or more units per month of consumption. Only

20% performed dosage of serum ferritin, all with values referenced above normal. We conclude that it is necessary to conduct research with larger populations, multicenter character in order to best evidence on the demographic data and clinical evaluation with the possibility of the country.

Key words: Preleukemia; Anemia refractory; Anemia refractory with excess of blasts; Epidemiology; Demographic Aging.

INTRODUÇÃO

Dados estatísticos brasileiros apontam o envelhecimento populacional há alguns anos, com destaque para uma importante transição demográfica. Em 2005 o número de pessoas acima de 60 anos de idade no Brasil era em torno de 18 milhões e correspondia a cerca de 10% da população total. O último Censo Populacional Brasileiro, realizado em 2010 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), caracterizou um aumento em cerca de três anos para a expectativa de vida, sendo hoje de 73,1 anos (mulheres com aumento de 73,9 para 77 anos e homens de 66,3 para 69,4 anos). As estimativas para os próximos vinte anos indicam que a população idosa poderá exceder trinta milhões de pessoas ao final deste período e pode chegar a 13% da população brasileira ⁽¹⁻³⁾.

Nesse contexto de envelhecimento populacional, com aumento da expectativa de vida, surgem desafios de ordem econômica, social e de saúde pública bem específicos. No aspecto saúde, para a hematologia, uma demanda aumentada de pacientes idosos, significa maior número de pessoas com graus de comprometimentos de ordem hematopoéticas, normalmente caracterizadas por anemias, que podem fazer parte do próprio processo de envelhecimento ou não.

Nesse sentido, a anemia no idoso configura um problema a ser investigado, uma vez que cerca de 80% dos casos apresentam uma causa que pode ser identificada. Essas anemias podem ser relacionadas a deficiência de vitamina B12, ácido fólico ou de ferro resultantes de carência nutricional, patologias gástricas ou neoplásicas ⁽⁴⁾. Porém, deve-se lembrar também de causas como o hipotireoidismo, além da insuficiência renal ou hepática de várias etiologias, bem como de algumas desordens clonais do sistema hematopoético como as leucemias agudas e as Síndromes Mielodisplásicas (SMD) ⁽⁵⁾. A anemia no idoso, portanto, é comum, decorre de vários fatores, tem impacto negativo de morbimortalidade e qualidade de

vida, e deve sempre ser investigada. As SMD manifestam-se por anemia principalmente, têm frequência crescente com a idade e deve ser considerada como diagnóstico diferencial da anemia nos idosos ^(5,6).

São distúrbios originados na célula-tronco da medula óssea e são reconhecidos como pertencentes às doenças mieloproliferativas crônicas (DMPC), muitas vezes fazendo interface com os pólos agudos que são mais proliferativos, menos acumulativos, como as leucemias mielóides agudas (LMA) e outras com os pólos crônicos, mais acumulativos, menos proliferativos, como as DMPC ^(8,9,10).

Em razão da inexistência de dados que caracterizem cientificamente a população de pacientes portadores de SMD no Brasil, percebe-se a necessidade de um mapeamento sociodemográfico, bem como seus desdobramentos clínicos em relação a evolução e desfecho dos casos, formas de tratamentos implementados e a sobrevida desses sujeitos para comparação com dados internacionais. Dessa forma, esse estudo teve como objetivo investigar as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes portadores de SMD para caracterizar essa população em um Serviço de Referência de Alta Complexidade.

MATERIAL E MÉTODOS

População de estudo: Estudou-se uma coorte retrospectiva de base hospitalar e ambulatorial, incluindo pacientes com diagnóstico de Síndromes Mielodisplásicas, atendidos pelo Serviço de Hematologia de um hospital de referência de alta complexidade no estado do Rio Grande do Norte, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2010. Por tratar-se de parte de um estudo maior, para fins de descrição neste trabalho, apenas os dados de um corte transversal serão apresentados.

Coleta de dados: Para o levantamento dos sujeitos da pesquisa não foi possível utilizar nenhum banco de dados informatizado para triagem, uma vez que o serviço analisado não dispunha de informatização cadastral que possibilitasse filtrar especificamente a amostra em estudo. Diante disso, foram analisados todos os laudos das biópsias de medula óssea, realizadas no período, junto ao Serviço de Patologia, para a partir desses laudos caracterizar a população a ser estudada. A análise dos exames de biópsia de medula óssea se deu inicialmente pela verificação dos livros de registro de todas as biópsias realizadas, com busca por aquelas

solicitadas pelo serviço de hematologia e somente a partir daí constituir a amostra final para início da análise.

O serviço de Patologia realizou um total de 51.277 exames de biópsias durante o período. A menor frequência de solicitação de exames foi originada pelo Serviço de Hematologia. Foram solicitados 184 exames de biópsias de medula óssea que correspondeu a 0,35% do total. Após a análise dos laudos foram selecionados aqueles sugestivos da doença em estudo.

Do total, 115 apresentaram laudos sugestivos de displasias medulares, alguns mais conclusivos para as SMD e outros apenas com detecção de hiperproliferação ou hipoproliferação celular, aplasias, leucoses, infiltrações medulares por células redondas ou tecidos adiposos, bem como sugestivos de evolução leucêmica. Os laudos confirmatórios de leucemia também foram incluídos para análise de prontuário a fim de verificar casos iniciais de SMD com evolução leucêmica. Após essa seleção inicial, foram analisados todos os prontuários junto ao Serviço de Arquivamento Médico e Estatística para avaliação do diagnóstico confirmado de SMD e coleta de dados por meio de formulário próprio.

Foram incluídos na amostra pacientes com diagnóstico médico de SMD, independente do sistema de classificação adotado, de ambos os sexos, em atendimento ou já atendidos e de todas as idades. Foram excluídos aqueles com diagnóstico não confirmado, apesar do laudo sugestivo da biópsia, bem como os que não contiveram informações nos prontuários capazes de fornecer dados necessários ao estudo. A amostra final foi de 29 pacientes. O período de coleta de dados foi de outubro de 2010 a fevereiro de 2011.

Variáveis do estudo: Para este estudo, foram analisadas as variáveis sociodemográficas: idade, sexo, estado civil, escolaridade, cor/raça, caracterização da residência, renda familiar, ocupação e município de procedência; e as variáveis clínicas: sintomas que levaram a procura pelo serviço, exames de diagnóstico realizados, diagnósticos médicos prévios, co-morbidades, tratamentos realizados, uso de hemoderivados, dosagem de ferritina sérica e drogas utilizadas.

Análise dos dados: A entrada dos dados foi realizada por meio do programa Microsoft Excel - Windows 95 para procedimentos de análises descritivas e inferenciais. Para análise descritiva dos dados foi utilizado o programa Epi Info 2002, versão 3.5.2. Para descrição da amostra, foram utilizadas tabelas contendo frequências absolutas e relativas por gênero e total. Para cálculo da probabilidade

de associação entre as características analisadas e o gênero foram utilizados os Teste do qui-quadrado, de *Fisher* e Exato de *Fisher* de acordo com cada caso ⁽¹¹⁾. O nível de significância considerado foi de 0,05.

Apreciação ética: O protocolo de pesquisa do estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (CEP/HUOL/UFRN) de acordo com as exigências da Resolução nº 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde e aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, conforme o Certificado do Protocolo CEP/HUOL de número 432/10.

RESULTADOS

Não houve associação estatística entre gênero e nenhuma das características sociodemográficas estudadas. Com relação ao sexo, dos 29 pacientes, 17 (58,6%) eram homens e 12 (41,4%) mulheres, com uma relação H/M de 1,4. A idade dos pacientes variou de 22 a 86 anos, com média de 57,3 anos. Para o sexo feminino a idade variou de 23 a 72 anos (média de 53,2 anos), para o masculino a variação foi de 22 a 86 anos (média de 60,2 anos). No total, 65,6% apresentaram idade igual ou superior a 50 anos e 51,7% igual ou acima de 60 anos, com predomínio de idosos na amostra.

No que se refere ao estado civil, 68,9% eram casados ou viviam em união estável. A maior parte (44,8%) possuía ensino fundamental incompleto ou analfabetismo, com parte significativa (24,1%) de analfabetos. Houve um predomínio da cor de pele branca (82,8%), possuidores de casa própria (72,4%) e moradores na zona urbana (89,7%).

A renda familiar predominou até dois salários mínimos (72,4%), porém, do total 34,5% apresentou renda de até um salário. Quanto à ocupação, 79,3% corresponderam a trabalhadores do comércio ou prestadores de serviços e cerca de 20% de estudantes ou donas de casa. Metade da amostra (51,7%) era procedente da capital e o restante do interior do estado do Rio Grande do Norte (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Distribuição de pacientes portadores de Síndromes Mielodisplásicas segundo características sociodemográficas, Natal / RN – 2011

Características	Masculino (n=17)		Feminino (n=12)		Total (n=29)		p
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%	
Faixa etária							
< 30 anos	2	11,8	1	8,3	3	10,4	⁽²⁾ 0,531
= 30 < 60 anos	5	29,4	6	50,0	11	37,9	
≥ 60 anos	10	58,8	5	41,7	15	51,7	
Estado civil							
Solteiro / Viúvo	4	23,5	4	25,0	8	21,1	⁽³⁾ 0,683
Casado / União estável	13	76,5	8	58,4	21	68,9	
Escolaridade							
Médio completo	2	11,8	3	25,0	5	17,3	⁽²⁾ 0,498
Médio incompleto / Fundamental completo	6	35,3	5	41,7	11	37,9	
Fundamental incompleto / Analfabeto	9	52,9	4	33,3	13	44,8	
Cor/Raça							
Branca	16	94,1	8	66,7	24	82,8	⁽³⁾ 0,130
Morena / Negra	1	5,9	4	33,3	5	17,2	
Tipo de residência							
Própria	12	70,5	9	75,0	21	72,4	⁽³⁾ 1,000
Alugada	3	17,7	3	25,0	6	20,7	
Cedida	2	11,8	-	-	2	6,9	
Caracterização moradia							
Urbana	15	88,2	11	91,7	26	89,7	⁽³⁾ 1,000
Rural	2	11,8	1	8,3	3	10,3	
Renda familiar per capita							
Até 2 SM ⁽¹⁾	11	64,7	10	83,3	21	72,4	⁽³⁾ 0,408
> 2 até 6 SM	6	35,3	2	16,7	8	27,6	
Ocupação							
Comércio / Prestação de serviços	14	82,3	9	75,0	23	79,3	⁽³⁾ 0,669
Do lar / Estudante	3	17,7	3	25,0	6	20,7	
Município de procedência							
Natal	8	47,1	7	58,3	15	51,7	⁽²⁾ 0,550
Outros municípios do RN	9	52,9	5	41,7	14	48,3	

⁽¹⁾ SM: Salário mínimo⁽²⁾ Teste qui-quadrado⁽³⁾ Teste Exato de Fisher

Considerando-se as características clínicas e os tratamentos realizados, também não houve diferenças estatisticamente significativas destes em relação ao gênero. Os casos de óbito corresponderam a 62,1% dos pacientes, sendo destes um abandono, e 37,9% estão em acompanhamento. Os principais sintomas que levaram a busca pelo serviço foram a fraqueza na maior parte dos casos (89,6%), seguida pela dor generalizada (62%), perda de peso (48,2%), febre (34,5%), dispnéia (27,5%), queda de cabelos e edema (ambos com 10,3%). A biópsia de medula óssea, realizada em todos os casos por se tratar do exame principal de diagnóstico adotado pelo serviço, foi acompanhada pela imunofenotipagem em 24,1% dos casos, em razão da disponibilidade deste exame apenas a partir de 2009 no serviço estudado.

Dentre os diagnósticos médicos descritos nos prontuários e que foram prévios a confirmação laboratorial e clínica das SMD, a frequência encontrada foi de 65,5%

para doença mieloproliferativa, 27,5% de displasia medular, 24,1% de hiperplasia medular, 20,7% de Leucemia Mielóide Aguda e 17,2% para anemia refratária, dentre outros.

As co-morbidades encontradas foram as cardiopatias (31% dos casos), com predomínio da Hipertensão Arterial Sistêmica; seguidas pelas neurológicas (10,3%), representadas pelos Acidentes Vasculares Encefálicos; gastroenterológicas (6,9%) e hipertireoidismo, β Talassemia, Calazar e Diabetes Mellitus (3,5% cada).

Em relação ao tipo sanguíneo da amostra, 66,5% dos casos correspondeu aos tipos O positivo e O negativo, seguidos pelo A positivo (20,7%) e B positivo (13,8%) (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição de pacientes portadores de Síndromes Mielodisplásicas segundo as características clínicas, Natal / RN – 2011

Características clínicas	Masculino (n=17)		Feminino (n=12)		Total (n=29)		p
	N ^o .	%	N ^o .	%	N ^o .	%	
Situação junto ao Serviço de Hematologia							
Em tratamento	5	29,4	6	50,0	11	37,9	⁽²⁾ 0,438
Óbito / Abandono	12	70,6	6	50,0	18	62,1	
Sintomas que levaram a procura pelo serviço ⁽¹⁾							
Fraqueza	16	94,1	10	83,3	26	89,6	⁽²⁾ 0,553
Dor generalizada	8	47,0	10	83,3	18	62,0	⁽²⁾ 0,064
Perda de peso	9	53,0	5	41,6	14	48,2	⁽³⁾ 0,550
Febre	7	41,1	3	25,0	10	34,5	⁽²⁾ 0,449
Dispnéia	4	23,5	4	33,3	8	27,5	⁽²⁾ 0,683
Queda de cabelos	2	11,8	1	8,3	3	10,3	⁽²⁾ 1,000
Edema	1	5,9	2	16,6	3	10,3	⁽²⁾ 0,553
Diagnósticos médicos prévios descritos ⁽¹⁾							
Doença mieloproliferativa	10	58,8	9	75,0	19	65,5	⁽²⁾ 0,449
Displasia medular	5	29,4	3	25,0	8	27,5	⁽²⁾ 1,000
Hiperplasia medular	6	35,3	1	8,3	7	24,1	⁽²⁾ 0,187
Leucemia Mielóide Aguda	4	23,5	2	16,6	6	20,7	⁽²⁾ 1,000
Anemia refratária	3	17,6	2	16,6	5	17,2	⁽²⁾ 1,000
Aplasia medular	1	5,9	2	16,6	3	10,3	⁽²⁾ 0,553
Talassemia	-	-	2	16,6	2	6,9	⁽²⁾ 0,163
Fibrose medular	2	11,8	-	-	2	6,9	⁽²⁾ 0,498
Leucemia Linfóide Aguda	1	5,9	-	-	1	3,5	⁽²⁾ 1,000
Co-morbidades ⁽¹⁾							
Cardiopatias/HAS	6	35,3	3	25,0	9	31,0	⁽²⁾ 0,694
Neurológicas/AVE	2	11,8	1	8,3	3	10,3	⁽²⁾ 1,000
Gastroenterológicas	1	5,9	1	8,3	2	6,9	⁽²⁾ 1,000
Tireoidianas	-	-	1	8,3	1	3,5	⁽²⁾ 0,414
Hematológicas/Talassemia	-	-	1	8,3	1	3,5	⁽²⁾ 0,414
Calazar	1	5,9	-	-	1	3,5	⁽²⁾ 1,000
Metabólicas/DM	1	5,9	-	-	1	3,5	⁽²⁾ 1,000
Tipo sanguíneo							
A positivo	4	23,5	2	16,6	6	20,7	⁽³⁾ 0,335
B positivo	1	5,9	3	25,0	4	13,8	
O positivo / negativo	12	70,6	7	58,3	19	66,5	

⁽¹⁾ Cada sujeito pode apresentar mais de uma opção para a característica em estudo.

⁽²⁾ Teste de Fisher.

⁽³⁾ Teste Qui-quadrado.

O tratamento hemoterápico, principalmente por uso de concentrado de hemácias (CH), bem como o tratamento clínico medicamentoso foram utilizados em 100% dos pacientes, sendo o tratamento cirúrgico presente em 27,6% dos casos e não relacionado com a doença de base (SMD), e sim com as co-morbidades ou necessidade de procedimentos diagnósticos mais invasivos. A maior frequência de uso de hemoderivados foi de quatro ou mais unidades de CH por mês (58,6%), seguida de casos eventuais ou de até uma unidade por mês (17,2%).

A dosagem de ferritina sérica foi avaliada em seis casos (20,6%). Dois apresentaram resultado entre > 500 – 1000 ng/ml, além disso, foi encontrado dosagem acima de 2000 ng/ml. Não houve relato de sobrecarga de ferro com necessidade de uso de terapia de quelação. As drogas mais usadas foram os analgésicos e antiinflamatórios (72,4%), seguidas pelos antibióticos e suplementos vitamínicos com 48,3% cada, enquanto o tratamento quimioterápico correspondeu a 17,2 % dos casos (**Tabela 3**).

A quimioterapia foi indicada em cinco casos com evolução leucêmica e não teve resultado satisfatório em nenhum deles. Não houve indicação de transplante de medula óssea em nenhum caso.

Tabela 3 – Distribuição de pacientes portadores de Síndromes Mielodisplásicas segundo as características dos tratamentos realizados, Natal / RN – 2011

Características dos tratamentos	Masculino (n=17)		Feminino (n=12)		Total (n=29)		p
	N ^o .	%	N ^o .	%	N ^o .	%	
Tipo de tratamento realizado ⁽¹⁾							
Hemoterápico	17	100,0	12	100,0	29	100,0	-
Clínico medicamentoso	17	100,0	12	100,0	29	100,0	-
Cirúrgico	6	35,3	2	16,7	8	27,6	⁽³⁾ 0,408
Frequência de uso de hemoderivados							
Eventualmente / 1 unidade/mês	2	11,8	3	25,0	5	17,2	⁽⁴⁾ 0,612
2 unidades/mês	3	17,6	1	8,3	4	13,9	
3 unidades/mês	1	5,9	2	16,7	3	10,3	
4 unidades ou mais/mês	11	64,7	6	50,0	17	58,6	
Dosagem de ferritina sérica ⁽²⁾							
Sem informação	15	88,2	8	66,7	23	79,4	-
0 – 500 ng/ml	-	-	1	8,3	1	3,4	
> 500 – 1000 ng/ml	-	-	2	16,7	2	7,0	
> 1000 – 1500 ng/ml	1	5,9	-	-	1	3,4	
> 1500 – 2000 ng/ml	1	5,9	-	-	1	3,4	
> 2000 ng/ml	-	-	1	8,3	1	3,4	
Drogas em uso ⁽¹⁾							
Analgésico/antiinflamatório	12	70,6	9	75,0	21	72,4	⁽³⁾ 1,000
Antibiótico	9	52,6	5	41,6	14	48,3	⁽⁴⁾ 0,550
Vitaminas e suplementos	8	47,0	6	50,0	14	48,3	⁽⁴⁾ 0,876
Quimioterapia	3	17,6	2	16,6	5	17,2	⁽³⁾ 0,414

⁽¹⁾ Cada sujeito pode apresentar mais de uma opção para a característica em estudo.

⁽²⁾ Apenas seis pacientes apresentaram exames para dosagem de ferritina sérica.

⁽³⁾ Teste de Fisher.

⁽⁴⁾ Teste Qui-quadrado.

DISCUSSÃO

A incidência das SMD conta com poucos estudos para um consenso mundial sobre seus aspectos. Os estudos populacionais com amostras significativas de bases populacionais grandes são recentes e realizados em países europeus e nos Estados Unidos. Destes, destacam-se um primeiro com grandes amostras realizado na França (1996) ⁽¹²⁾, outro na Inglaterra (2006) ⁽¹³⁾ e um mais recente nos Estados Unidos da América - EUA - (2007) ⁽¹⁴⁾. Além destes, dois estudos anteriores caracterizaram a doença no Reino Unido (1987) ⁽¹⁵⁾ e na Alemanha (1992) ⁽¹⁶⁾, porém com populações menores e não bem definidas. No Brasil, não há nenhum estudo epidemiológico de larga escala publicado.

A idade média encontrada de 57,3 anos foi menor que nos estudos realizados nos EUA (76 anos), na Alemanha (72 anos) e na Inglaterra (69 anos), porém, acima da média da Coreia, Japão e China (57,2; 57,1 e 53,2 anos, respectivamente) ⁽¹²⁻¹⁶⁾. Desta forma, a população brasileira portadora de SMD fica em quarto lugar de acordo com a média de idade decrescente. A relação de homem/mulher de 1,4 corrobora com a maior parte dos estudos que estabelecem um predomínio do sexo masculino ⁽¹⁴⁾.

O predomínio da idade acima de 60 anos é exatamente igual aos levantamentos realizados na França, Inglaterra e EUA, bem como o estado civil casado ou de união estável e de cor branca. Porém, em relação ao nível de escolaridade o predomínio da população em estudo ficou muito abaixo da média dos mesmos estudos ⁽¹²⁻¹⁴⁾. Um fato relevante a ser considerado é que por se tratar de população idosa, acima de 60 anos, os índices brasileiros de analfabetismo ou semi-analfabetismo são elevados, ainda maiores na população nordestina em relação à regiões centro-sul do país ⁽¹⁻³⁾.

A baixa renda encontrada talvez se deva ao fato de se tratar de um serviço de referência público, sendo as camadas sociais mais ricas assistidas por serviços privados e não presentes na amostra. Fator este relacionado diretamente com o índice de escolaridade encontrado. Não foi possível estabelecer critérios acerca das ocupações, pois não indicaram riscos ocupacionais que poderiam ser evidenciados se fossem pessoas envolvidas com exposição ao benzeno ou produtos agroquímicos ⁽¹⁷⁾, até mesmo pelo estado do Rio Grande do Norte não se caracterizar como estado de atividade predominantemente agrícola.

Os casos de encerramento por óbito (62,1%) do total de casos foi superior aos encontrados em estudo na França (53%), porém muito próximo dos valores encontrados no Reino Unido (59,8%), Alemanha (60,1%) e EUA (60,2%) ⁽¹²⁻¹⁵⁾. A sintomatologia descrita pode ser relacionada à anemia encontrada em todos os casos, pois fraqueza e dor generalizada são sintomas clássicos e a febre encontrada em 34,5% dos casos aponta para imunossupressão e comprometimento de outras linhagens celulares sanguíneas além da eritrocitária, caracterizadoras das citopenias das SMD ^(5,6).

Os exames de biópsia de medula óssea como meio de diagnóstico foi utilizado em todos os casos, a fim de detectar a presença de precursores imaturos de localização anormal e fibrose medular; grande parte dos casos sugeridos por esfregaços de sangue periférico inicialmente. Outros países não realizam biópsias em todos os casos, pois os exames de citogenética estão disponíveis, como a imunofenotipagem por citometria de fluxo ⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Como o serviço em estudo não dispunha de todos os meios para estratificação dos casos, a biópsia foi o exame mais utilizado. As co-morbidades encontradas não representaram fator importante quando da análise significativa dos casos encontrados, houve predomínio de doenças comuns às idades dos pacientes, como as crônico-degenerativas (hipertensão arterial).

O tratamento hemoterápico foi utilizado por todos os casos em estudo. O uso médio de duas unidades de concentrado de hemácias por mês representa ao final de um ano a dosagem de ferro recebida em torno de 4,8 a 6,0 g, sendo considerado normal entre 3,0 e 4,0 g. Desta forma, em quatro anos de uso constante dessa terapia, o paciente receberá cerca de 20 a 25 g de ferro, níveis que ocasionarão sequelas graves em decorrência da sobrecarga ⁽²¹⁾. Como a dependência transfusional em pacientes portadores de SMD está relacionada a uma pior sobrevida e o estudo apontou 58,6% como dependentes dessa modalidade de tratamento numa frequência de quatro ou mais unidades de concentrado de hemácias por mês, o risco de sobrecarga é muito grande e deve ser avaliado constantemente para correções pela terapia de quelação ⁽²¹⁻²³⁾.

O estudo apresentou dosagens para ferritina sérica em seis casos do total, sendo todos com resultados acima do normal. Valor distinto de um estudo realizado com um grupo de 46 pacientes, quando destes todos foram dosados e detectadas alterações do nível sérico de ferro em 12,5% ^(23,24).

Em razão da dificuldade diagnóstica e subnotificação das SMD nos serviços de saúde brasileiros, a maior parte dos pacientes é avaliada, diagnosticada para os quadros de anemia, porém sem investigação detalhada de suas causas. O que gera possíveis diagnósticos da doença sem a tomada de condutas terapêuticas adequadas por ausência do diagnóstico correto. Portanto, muitos pacientes nunca receberão o diagnóstico exato de SMD. Este, bem como a falta de informações nos prontuários para realização de inquéritos investigativos e sistemas de informação adequados nos diversos setores dos serviços prestadores de cuidados ao pacientes atendidos pelo serviço de hematologia, constituem as limitações deste estudo em relação ao número de sujeitos necessários para pesquisas com maiores populações.

Contudo, é possível concluir que os pacientes portadores de SMD são em sua maior parte idosos, predominantemente do sexo masculino, apresentam a anemia e seus desdobramentos como sintoma inicial. Utiliza terapia com hemoderivados em grande volume e frequência. Desta forma, é necessária a realização de mais estudos, com populações maiores, de caráter multicêntrico, de forma a caracterizar as SMD por regiões no Brasil e apontar áreas prioritárias para investigações futuras. Espera-se que os resultados discutidos sirvam de orientação para pontos a serem investigados e detalhados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Previdência e Assistência Social. Idosos: problemas e cuidados básicos. Brasília: Ministério da Previdência e Assistência Social; 1999.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Coordenação de População e Indicadores Sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira: 2007. Rio de Janeiro: IBGE; 2007.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Coordenação de População e Indicadores Sociais: Censo 2010. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
4. Lorand-Metze I. Síndromes mielodisplásicas, sua importância no nosso meio. Rev bras hematol hemoter. 2006;28(3):165-6.
5. Magalhães SMM, Lorand-Metze I. Síndromes mielodisplásicas - protocolo de exclusão. Rev bras hematol hemoter. 2004;26(4):263-7.

6. Magalhães SMM. Síndromes mielodisplásicas - diagnóstico de exclusão. Rev bras hematol hemoter. 2006;28(3):175-7.
7. Chauffaille MLLF. Alterações cromossômicas em síndrome mielodisplásica. Rev bras hematol hemoter. 2006;28(3):182-7.
8. Geary CG, Macheta AT. Myelodysplasia and preleukaemia. In: Leukaemia and related disorders. Whittaker JA and Holmes JA. 3th edition. Blackwell Science Ltd, Oxford, 1998, pp 195-228.
9. Lowenthal RM, Marsden KA. Myelodysplastic syndromes. Int J Hematol. 1997;65(3):318-38.
10. Steensma DP, Bennett JM. The Myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2006;81(1):104-30.
11. Callegari-Jacques SM. Bioestatística: princípios e aplicações. Porto Alegre: Artmed; 2003.
12. Maynadie M, Verret C, Moskovtchenko P, Mugneret F, Petrella T, Caillot D, et al. Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well-defined French population. Br J Cancer 1996;74(8):288-90.
13. Phekoo KJ, Richards MA, Moller H, Schey AS. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2.112 adult patients in south East-England. Haematologica 2006;91(10):1400-4.
14. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. Cancer 2007;109(8):1536-42.
15. Oscier DG. Myelodysplastic syndromes. Baillieres Clin Haematol. 1987;1:389-426.
16. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 1992;82:358-67.
17. 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.

18. Ruiz MA. A biópsia de medula óssea no estudo das síndromes mielodisplásicas. Rev bras hematol hemoter. 2001;23(2):61-2.
19. Romeo M, Chauffaille MLLF, Silva MRR, Kerbaudy J. Myelodysplastic syndromes: histopathology as prognostic factor. Rev bras hematol hemoter. 2001;23(2):63-8.
20. 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.
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. Cazzola M, Malcovati LN. Myelodysplastic syndromes – coping with ineffective hematopoiesis. N Engl Med 2005;352:536-8.
23. Jaeger M, Aul C, Sohngen D, Germing U, Schneider W. Secondary hemochromatosis in polytransfused patients with myelodysplastic syndromes. Beitr Infusions 1992;30:464-8.
24. 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.

Artigo 3 - Caracterização, estimativa de sobrevida e evolução leucêmica de portadores de Síndromes Mielodisplásicas

Characterization, estimation of survival and leukemic evolution in patients with Myelodysplastic Syndromes

RESUMO

As Síndromes Mielodisplásicas caracterizam um grupo de doenças de ordem clonal hematopoética evidenciadas por estudos em todo o mundo. A estimativa de sobrevida dos pacientes e dos casos que apresentam evolução leucêmica requer investigação na população brasileira, pois não conta com nenhum dado dessa natureza. Assim, este estudo objetivou caracterizar e estimar a sobrevida e evolução leucêmica de portadores de Síndromes Mielodisplásicas acompanhados em um Serviço de Referência. Trata-se de uma coorte retrospectiva, realizada de janeiro de 2000 a dezembro de 2010. Para análise descritiva foi utilizado o programa Epi Info 2002, versão 3.5.2 e para os cálculos das probabilidades de sobrevida foi empregado o método de Kaplan-Meier pelo uso do software SPSS (Statistic Package for Social Sciences) versão 10.0. Os cálculos da probabilidade de associação entre as características analisadas e o gênero foram realizados pelos Testes do qui-quadrado de tendência, de Fisher, Mann Whitney e o de Log Rank. O nível de significância considerado foi de 0,05. O trabalho foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológico pelo Comitê de Ética em Pesquisa CEP/HUOL protocolo 432/10. Dos 29 pacientes selecionados, houve predomínio de idosos, do sexo masculino, com baixa escolaridade. Apresentaram baixa probabilidade acumulada de sobrevida e índices de evolução leucêmica em torno de 27%, com nenhum resultado satisfatório para o tratamento quimioterápico bem como nenhuma indicação de realização de transplante de medula óssea como possibilidade de cura. Fazem-se necessárias pesquisas com populações maiores para caracterização em todo território nacional.

Palavras-chave: Análise de sobrevida; Prognóstico; Pré-leucemia; Anemia refratária; Epidemiologia.

ABSTRACT

Myelodysplastic syndromes characterized a group of clonal hematopoietic diseases of order evidenced by studies around the world. The estimated survival of patients and cases with leukemic evolution requires research in the Brazilian population, because it has no data of this nature. Thus, this study aimed to characterize and estimate the survival and leukemic evolution in patients with Myelodysplastic Syndromes followed in a reference service. It is a retrospective cohort study conducted from January 2000 to December 2010. For descriptive analysis was conducted using Epi Info 2002, version 3.5.2 and the calculations of probability of survival was used Kaplan-Meier for the use of SPSS (Statistic Package for Social Sciences) version 10.0. The calculations of the likelihood of association between the characteristics analyzed and gender were performed using the chi-square for trend, Fisher, Mann Whitney and log rank. The level of significance was 0.05. The study was approved in its ethical and methodological Ethics Committee in Research ECR/HUOL Protocol 432/10. Of the 29 selected patients, there was a predominance

of elderly males with low education. Showed low cumulative probability of survival and leukemic evolution rates of around 27%, with no satisfactory outcome to chemotherapy and no indication of performing bone marrow transplantation as a possible cure. There is a need for research with larger populations characterization in all national territory.

Key words: Survival Analysis; Prognosis; Preleukemia; Anemia refractory; Epidemiology.

INTRODUÇÃO

As Síndromes Mielodisplásicas (SMD) constituem um grupo diverso de doenças hematopoéticas, de origem clonal, com maior incidência em pacientes idosos⁽¹⁾. Normalmente são caracterizadas por pancitopenias em sangue periférico e uma medula óssea normo ou hipercelular, com alterações displásicas de tamanho, forma e organização celular, podendo acumular células imaturas denominadas blastos leucêmicos. Foram denominadas apenas por anemia refratária ao longo da prática hematológica, mas em razão do curso desses quadros houve a necessidade de melhor detalhamento de cada caso desse grupo tão heterogêneo de displasias hematopoéticas⁽²⁻⁴⁾.

Os quadros clínicos são os mais diversos, podendo variar de situações de anemias leves e crônicas até aqueles com uma acentuada redução do número das células sanguíneas e aparecimento de blastos leucêmicos nas amostras medulares, constituindo os quadros mais agudos e graves. A doença pode progredir também de tal forma que os blastos leucêmicos tomam conta da medula óssea e evolui para um quadro de Leucemia Mielóide Aguda (LMA)⁽⁵⁾. Por tempos a doença foi conhecida como pré-leucêmica em razão dos casos que apresentaram evolução, porém, com as classificações internacionais para as SMD, realizadas inicialmente pelo Grupo Franco-Americano-Britânico (FAB) e após pela Organização Mundial de Saúde (OMS), têm-se buscado desmistificar o caráter oncológico da doença, de forma a melhorar cada vez mais o diagnóstico e estratificar condutas terapêuticas para cada subtipo descrito⁽⁶⁻¹⁰⁾.

Sabe-se que a incidência da SMD é crescente, de acordo com a idade, variando de 4,1 a 12,6 novos casos/100.000 habitantes/ano, com aumento para cerca de 90 novos casos/100.000 habitantes/ano na população com idade superior a

80 anos ^(11,12). Porém, a sobrevida desses pacientes não é bem definida, principalmente em relação a dados nacionais ⁽¹¹⁻¹³⁾.

Nesse sentido, devido a inexistência de estudos sobre sobrevida e evolução leucêmica dos pacientes portadores de SMD no Brasil, objetivou-se caracterizar e estimar a sobrevida e evolução leucêmica de portadores de Síndromes Mielodisplásicas acompanhados em um Serviço de Referência.

MATERIAL E MÉTODOS

População de estudo: Estudou-se uma coorte retrospectiva de base hospitalar e ambulatorial, incluindo pacientes com diagnóstico de Síndromes Mielodisplásicas, atendidos pelo Serviço de Hematologia de um hospital de referência de alta complexidade no estado do Rio Grande do Norte, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2010.

Coleta de dados: Para o levantamento dos sujeitos da pesquisa não foi possível utilizar nenhum banco de dados informatizado para triagem, uma vez que o serviço analisado não dispunha de informatização cadastral que possibilitasse filtrar especificamente a amostra em estudo. Diante disso, foram analisados todos os laudos das biópsias de medula óssea, realizadas no período, junto ao Serviço de Patologia, para a partir desses laudos caracterizar a população a ser estudada. A análise dos exames de biópsia de medula óssea se deu inicialmente pela verificação dos livros de registro de todas as biópsias realizadas, com busca por aquelas solicitadas pelo serviço de hematologia e somente a partir daí constituir a amostra final para início da análise.

O serviço de Patologia realizou um total de 51.277 exames de biópsias durante o período. A menor frequência de solicitação de exames foi originada pelo Serviço de Hematologia. Foram solicitados 184 exames de biópsias de medula óssea que correspondeu a 0,35% do total. Após a análise dos laudos foram selecionados aqueles sugestivos da doença em estudo.

Do total, 115 apresentaram laudos sugestivos de displasias medulares, alguns mais conclusivos para as SMD e outros apenas com detecção de hiperproliferação ou hipoproliferação celular, aplasias, leucoses, infiltrações medulares por células redondas ou tecidos adiposos, bem como sugestivos de evolução leucêmica. Os

laudos confirmatórios de leucemia também foram incluídos para análise de prontuário a fim de verificar casos iniciais de SMD com evolução leucêmica. Após essa seleção inicial, foram analisados todos os prontuários junto ao Serviço de Arquivamento Médico e Estatística para avaliação do diagnóstico confirmado de SMD e coleta de dados por meio de formulário próprio.

Foram incluídos na amostra pacientes com diagnóstico médico de SMD, independente do sistema de classificação adotado, de ambos os sexos, em atendimento ou já atendidos e de todas as idades. Foram excluídos aqueles com diagnóstico não confirmado, apesar do laudo sugestivo da biópsia, bem como os que não contiveram informações nos prontuários capazes de fornecer dados necessários ao estudo. A amostra final foi de 29 pacientes. O período de coleta de dados se deu entre outubro de 2010 e fevereiro de 2011.

Variáveis do estudo: foram analisadas as datas dos diagnósticos, o tempo despendido para procura pelo serviço referenciado após início dos sintomas, o tempo de acompanhamento depois de admitido no serviço e o tempo de encerramento para os casos de óbito, bem como sua causa. Para fins de cálculo de sobrevida foi dado como tempo zero o momento do diagnóstico. O encerramento foi caracterizado pelo óbito, evolução leucêmica ou abandono. A evolução leucêmica foi caracterizada por tempo de evolução, gênero e idade.

Análise dos dados: A entrada dos dados foi realizada por meio do programa Microsoft Excel - Windows 95 para procedimentos de análises descritivas e inferenciais. Para análise descritiva dos dados foi utilizado o programa Epi Info 2002, versão 3.5.2. Para descrição da amostra, foram utilizadas tabelas contendo frequências absolutas e relativas por gênero e total, médias e desvios-padrão. Para cálculo da probabilidade de associação entre as características analisadas e o gênero foram utilizados o teste do qui-quadrado de tendência, o teste de *Fisher* e o teste *Mann Whitney*, de acordo com cada caso ⁽¹⁴⁾. Os cálculos de sobrevida foram calculados pelo Método de *Kaplan-Meier*, considerando o marco inicial a data do diagnóstico e final o último evento: óbito, evolução leucêmica ou abandono, num período de onze anos. Para comparação das sobrevidas foi utilizado o Método estatístico de *Log Rank* ⁽¹⁵⁾. Os cálculos de sobrevida foram realizados com uso do software SPSS (*Statistic Package for Social Sciences*) versão 10.0. O nível de significância considerado foi de 0,05.

Apreciação ética: O protocolo de pesquisa do estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (CEP/HUOL/UFRN) de acordo com as exigências da Resolução nº 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde e aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, conforme o Certificado do Protocolo CEP/HUOL de número 432/10.

RESULTADOS

Dos 29 pacientes, 17 (58,6%) eram homens e 12 (41,3%) mulheres. A idade dos pacientes variou de 22 a 86 anos, com média de 57,34 anos. Para o sexo feminino a idade variou de 23 a 72 anos (média de 53,25 anos), para o sexo masculino a variação foi de 22 a 86 anos (média de 60,23 anos). No total, 65,6% apresentaram idade igual ou superior a 50 anos e 51,7% acima de 60 anos.

Cerca de 69% eram casados ou viviam em união estável. A maior parte (44,8%) possuía ensino fundamental incompleto ou analfabetismo, com parte significativa (24,1%) de analfabetos. Houve um predomínio da cor de pele branca (82,7%), possuidores de casa própria (72,4%) e moradores na zona urbana (89,7%). A renda familiar de até dois salários mínimos correspondeu a 72,4%. Em relação a ocupação 79,3% era de trabalhadores do comércio ou prestadores de serviços. Cerca de 51% residiam na capital, com o restante no interior do estado do Rio Grande do Norte.

Considerando-se as características clínicas, somente um caso (3,4%) de SMD foi classificado como SMD secundária, frente a 28 casos (96,6%) de SMD primárias. A evolução temporal dos pacientes buscou evidenciar os tempos de procura pelo serviço que os pacientes despenderam desde o início dos sintomas, bem como os tempos de acompanhamento. Em relação a esses períodos não foi observado diferença estatisticamente significativa entre os gêneros.

O tempo de procura variou desde dois meses até quatro anos após o início dos sintomas. Cerca de 31% dos casos procurou o serviço com um intervalo superior a 12 até 24 meses, seguidos por 27,6% com até dois meses de espera. A média geral do tempo de procura foi de 13,5 meses. Já o tempo de acompanhamento dos pacientes teve maior frequência entre o intervalo de até dois meses (31,1%),

seguido do intervalo de 48 até 120 meses (27,6%), com média de 47,4 meses (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Distribuição de pacientes portadores de Síndromes Mielodisplásicas segundo evolução clínica temporal, Natal / RN – 2011

Evolução clínica	Masculino (n=17)		Feminino (n=12)		Total (n=29)		p
	N ^o .	%	N ^o .	%	N ^o .	%	
Tempo de procura pelo serviço							
Até dois meses	4	23,5	4	33,4	8	27,6	
> 2 até 4 meses	4	23,5	-	-	4	13,8	
> 4 até 6 meses	1	5,9	2	16,6	3	10,3	-
> 6 até 12 meses	2	11,8	1	8,3	3	10,3	
> 12 até 24 meses	5	29,4	4	33,4	9	31,1	
> 24 até 48 meses	1	5,9	1	8,3	2	6,9	
Média ± desvio padrão	12,8 ± 13,2		14,4 ± 14,6		13,5 ± 13,5		⁽¹⁾ 0,825
Tempo de acompanhamento							
Até dois meses	5	29,4	4	33,4	9	31,1	
> 2 até 6 meses	1	5,9	-	-	1	3,4	
> 6 até 12 meses	2	11,8	1	8,3	3	10,3	-
> 12 até 24 meses	1	5,9	1	8,3	2	6,9	
> 24 até 48 meses	3	17,6	1	8,3	4	13,8	
> 48 até 120 meses	4	23,5	4	33,4	8	27,6	
> 120 até 240 meses	1	5,9	1	8,3	2	6,9	
Média ± desvio padrão	46,8 ± 62,6		48,3 ± 48,2		47,4 ± 56,1		⁽¹⁾ 0,965

⁽¹⁾ Teste Mann Whitney

Em relação ao tempo de encerramento por óbito (n=17), foi mais frequente o intervalo até seis meses (58,8%), com metade deste até um mês. A média de tempo para encerramento por morte foi de 19,1 meses. Apresentou diferença estatisticamente significativa na comparação por gênero (p=0,045), com detecção de óbitos mais precoces para o sexo feminino (2,6 meses) em relação ao masculino (26,0 meses). Ainda em relação aos encerramentos por óbito, as principais causas descritas nos atestados de óbito foram Parada Cardiorrespiratória (82,35%) e Falência de Múltiplos Órgãos (41,2%) sem diferenças entre gêneros (**Tabela 2**).

A probabilidade acumulada de sobrevida foi calculada a partir do total de pacientes em estudo (n=29), sendo destes: 17 óbitos (58,6%), 11 em tratamento (37,9%) e 01 abandono (3,4%). O tempo zero (inicial) foi considerado o momento do diagnóstico. Portanto, com um mês, a probabilidade acumulada de sobrevida foi de 72%; com dois meses, 62%; com dez meses, 58%; com um ano, 55%; com dois anos 51% e com dez anos 24%. Entre homens e mulheres não houve diferença estatisticamente significativa (Log Rank=0,68) (**Tabela 3**). Observou-se uma curva de sobrevida maior nas mulheres em relação aos homens, porém, o método

estatístico de *Log Rank* não alcançou valor crítico que permitisse estabelecer diferença estatisticamente significativa entre os grupos (**Figuras 1 e 2**).

Tabela 2 – Distribuição de óbitos de pacientes portadores de Síndromes Mielodisplásicas segundo o tempo de encerramento e causas de morte, Natal RN – 2011

Variáveis	Masculino (n=12)		Feminino (n=5)		Total (n=17)		p
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	
Tempo de Encerramento ⁽¹⁾							
Até um mês	2	16,7	3	60,0	5	29,4	-
> 1 até 6 meses	3	25,0	2	40,0	5	29,4	
> 6 até 12 meses	2	16,7	-	-	2	11,8	
> 12 até 24 meses	2	16,7	-	-	2	11,8	
> 24 até 120 meses	3	25,0	-	-	3	17,6	
Média ± desvio padrão	26,0 ± 36,1		2,6 ± 2,2		19,1 ± 31,9		⁽³⁾ 0,045
Causas de morte ⁽²⁾							
Falência de múltiplos órgãos	6	50,0	1	20,0	7	41,2	⁽⁴⁾ 0,338
Parada Cardiorrespiratória	9	75,0	5	100,0	14	82,35	⁽⁴⁾ 0,515
Acidente Vascular Encefálico	1	8,4	-	-	1	5,9	⁽⁴⁾ 1,000
Sepse	-	-	2	40,0	2	11,8	⁽⁴⁾ 0,074
Leucemia	-	-	1	20,0	1	5,9	⁽⁴⁾ 0,294

⁽¹⁾ Encerramentos com óbito durante o período em estudo.

⁽²⁾ De acordo com atestado médico de óbito constante nos prontuários. Cada atestado poderia conter uma ou mais causas de morte.

⁽³⁾ Teste Mann Whitney.

⁽⁴⁾ Teste de Fisher.

Tabela 3 – Probabilidade Acumulada de Sobrevida dos pacientes portadores de Síndromes Mielodisplásicas. Natal / RN – 2011 (n=29)

Tempo de Acompanhamento (meses)	Probabilidade Acumulada de Sobrevida (N=29)	Probabilidade Acumulada de Sobrevida		Log Rank
		Masculino n=17	Feminino n=12	
1	0,724	0,765	0,667	0,612
2	0,621	0,647	0,583	
11	0,621	0,588	-	
12	0,552	0,529	-	
24	0,517	0,471	-	
27	0,480	0,412	-	
112	0,360	-	0,292	
120	0,240	0,206	-	

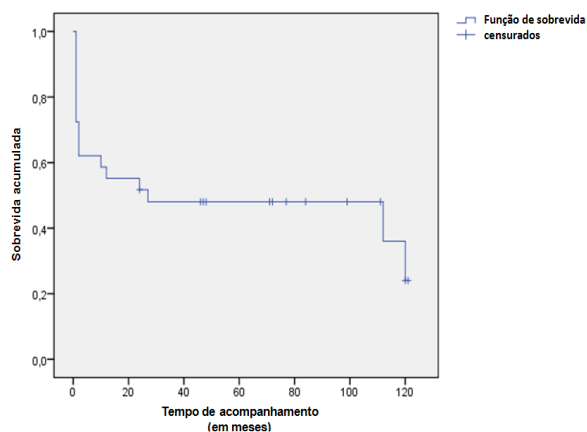


Figura 1 – Curva de sobrevivência da coorte estudada entre 2000 e 2010 (n=29)

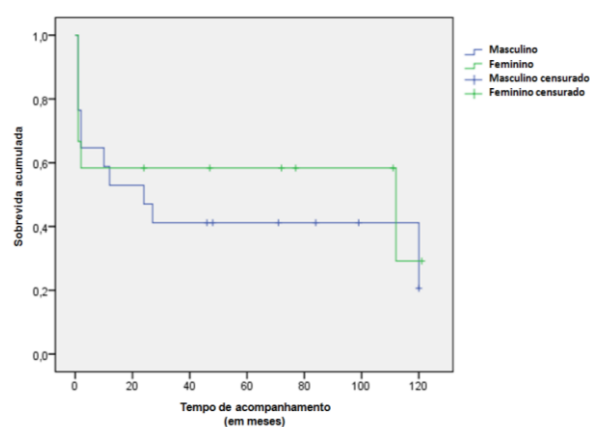


Figura 2 – Curva de sobrevivência por gênero da coorte estudada entre 2000 e 2010 (n=29)

Do total de pacientes, oito (27,5%) apresentaram evolução leucêmica à partir da SMD, sendo destes cinco homens e três mulheres. Não houve diferença estatística dos quadros evolutivos em relação a idade ou gênero, apenas maiores concentrações de casos entre as faixas etárias de 30 a 40 anos (2 casos) e de 70 a 80 anos (2 casos) (**Tabela 4**).

Tabela 4 – Distribuição de pacientes portadores de Síndromes Mielodisplásicas segundo evolução leucêmica, gênero e faixa etária, Natal / RN – 2011 (n=29)

Variáveis	Evolução leucêmica				p
	Sim (n=8)		Não (n=21)		
	N ^o .	%	N ^o .	%	
Gênero					⁽¹⁾ 1,000
Masculino	5	29,4	12	70,6	
Feminino	3	25,0	9	75,0	
Faixa etária					⁽²⁾ 0,205
< 30 anos	1	33,3	2	66,7	
= 30 < 40 anos	2	50,0	2	50,0	
= 40 < 50 anos	1	33,3	2	66,7	
= 50 < 60 anos	1	25,0	3	75,0	
= 60 < 70 anos	1	25,0	3	75,0	
= 70 < 80 anos	2	25,0	6	75,0	
≥ 80 anos	-	-	3	100,0	

⁽¹⁾ Teste de Fisher.

⁽²⁾ Teste Qui-quadrado de tendência.

Das evoluções leucêmicas, todas apresentaram a Leucemia Mielóide Aguda como progressão. O tempo entre o diagnóstico confirmado de SMD e a evolução leucêmica variou de 4 a 48 meses, com um tempo médio de evolução de 15,2 meses. O tratamento quimioterápico foi indicado em 62,5 % dos casos, sendo todos com resultados insatisfatórios, culminados em óbito. Não houve diferença estatística significativa para nenhuma dessas características (**Tabela 5**).

Tabela 5 – Distribuição de pacientes portadores de Síndromes Mielodisplásicas segundo as características das evoluções leucêmicas, Natal /RN – 2011

Características das evoluções leucêmicas	Masculino (n=5)		Feminino (n=3)		Total (n=8)		p ⁽¹⁾
	N	%	N	%	N	%	
Evolução leucêmica							
Leucemia Mielóide Aguda	5	100,0	3	100,0	8	100,0	1,000
Tempo de diagnóstico de SMD para evolução leucêmica							
=4 <12 meses	2	40,0	3	100,0	5	62,5	0,196
=12 ≤ 48 meses	3	60,0	-	-	3	37,5	
Indicação de Quimioterapia							
Sim	3	60,0	2	66,7	5	62,5	1,000
Não	2	40,0	1	33,3	3	37,5	

⁽¹⁾ Teste de Fisher.

Nenhum dos pacientes com evolução leucêmica teve indicação de realização de transplante de medula óssea.

DISCUSSÃO

Estudos de sobrevida e evolução leucêmica para as SMD com amostras de bases populacionais grandes são recentes e realizados geralmente em países europeus ou norte americano. Destacam-se um primeiro estudo francês (1996) ⁽¹⁶⁾, outro sobre incidência e resultados no Sudeste da Inglaterra (2006) ⁽¹⁷⁾ e um norte americano sobre incidência e sobrevida nos Estados Unidos da América - EUA - (2007) ⁽¹⁸⁾. Também merece destaque um estudo alemão anterior (1992) ⁽¹⁹⁾, porém com menor amostra. No Brasil, nenhum estudo com abordagem epidemiológica para caracterização do paciente portador de SMD e estimativa de sua sobrevida ou evolução leucêmica foi publicado ainda.

Esse presente estudo caracterizou inicialmente a amostra e encontrou uma idade média de 57,3 anos para os casos. Menor que a encontrada nos EUA (76 anos), Alemanha (72 anos) e Inglaterra (69 anos), porém, acima da Coreia, Japão e China (57,2; 57,1 e 53,2 anos, respectivamente) ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. A população estudada ficou em quarto lugar de acordo com a média de idade decrescente. A relação de homem/mulher de 1,4 converge com a maior parte dos estudos que estabelece um predomínio do sexo masculino, bem como da idade acima de 60 anos ⁽¹⁸⁾.

O tempo médio de espera desde o aparecimento dos sintomas até a procura pelo serviço foi de 13,5 meses, próximo ao encontrado nos EUA que foi de 11,2 meses ⁽¹⁸⁾. Já o tempo de acompanhamento foi de aproximadamente quatro anos (47,4 meses), próximo dos 50 meses da França ⁽¹⁶⁾ e dos 42 meses nos EUA ⁽¹⁸⁾; e baixo em relação aos 60 meses da Inglaterra ⁽¹⁷⁾.

A diferença estatisticamente significativa encontrada em relação ao gênero que atribuiu às mulheres o óbito mais precoce não se confirmou por nenhum dos estudos comparados, possivelmente pelo tamanho da amostra. As causas de morte não foram relatadas em nenhum dos estudos epidemiológicos com grandes amostragens referenciados.

A probabilidade acumulada de sobrevida detectada nesse estudo (cerca de 48% em 5 anos) foi próxima da encontrada por Maynadié (45%) ⁽¹⁶⁾, maior que as de Phekoo (32%) ⁽¹⁷⁾ e de Ma (42%) ⁽¹⁸⁾, no mesmo período. Porém, os estudos

comparados puderam fazer curvas de sobrevida para cada subtipo de SMD, pois os sistemas de informação utilizados forneceram os diagnósticos estratificados, o que não foi possível neste estudo. No estudo inglês e norte americano foi detectada diferença estatística entre os gêneros, com uma sobrevida acumulada menor para os homens ^(18,19), já neste estudo não houve essa diferença apesar do observado na figura 2 (Log Rank=0,612). O estudo francês confirma o pior prognóstico para aqueles casos classificados como Anemia Refratária com Excesso de Blastos em transformação (AREB-t) e Anemia Refratária com Sideroblastos em Anel (ARSA) ⁽¹⁶⁾.

A evolução leucêmica encontrada (27,5% dos casos) foi menor que a francesa de 31% ⁽¹⁶⁾. O estudo francês fez o quadro evolutivo por subtipo da classificação das SMD, que não foi possível neste estudo por não fornecer o diagnóstico classificado, e encontrou 44% de transformação para Anemia Refratária com Excesso de Blastos em transformação (AREB-t), 39% para Anemia Refratária com Excesso de Blastos (AREB), 30% para Leucemia Mielomonocítica crônica (LMMC), 17% para Anemia Refratária (AR) e 7% para Anemia Refratária com Sideroblastos em Anel (ARSA), segundo a classificação FAB ⁽¹⁶⁾.

As evoluções leucêmicas foram em sua totalidade para Leucemia Mielóide Aguda, da mesma forma que no estudo francês, quando todos os casos evoluíram exclusivamente para o mesmo tipo e os demais estudos não atribuíram notas para essas evoluções. O tempo médio de evolução das SMD para quadros leucêmicos detectados foi de 15,2 meses, próximo ao tempo francês de 18,4 meses ⁽¹⁶⁾.

O tratamento quimioterápico foi indicado em 62,5% dos casos com evolução leucêmica, porém os estudos disponíveis apontam que os casos de SMD com início progressivo para leucemia apresentam melhor resposta ao tratamento, entretanto, os resultados dependem da evolução da doença. Cerca de 77 a 86% de sucesso é atingido para aqueles com menos de seis meses da doença e de 25 a 28% para aqueles com mais de meio ano. As taxas de mortalidades dos pacientes com SMD submetidos à quimioterapia são de 0 a 10% ⁽²⁰⁾. Todos os casos do estudo tratados com quimioterapia vieram a óbito, provavelmente pela introdução da terapia tardiamente.

O transplante de medula óssea não foi indicado em nenhum dos casos, porém parece ser um recurso com possibilidade de cura a cerca de 40% dos casos por meio do transplante alogênico. Os melhores resultados são referenciados aos

portadores de SMD classificadas como subtipo Anemia Refratária, com uma sobrevida livre de recidivas de até 65% em 5 anos ⁽²¹⁾.

As dificuldades para realizar o diagnóstico da maior parte dos centros hematológicos brasileiros, que diferem dos grandes centros de pesquisa, junto à subnotificação das SMD e a falta de informações adequadas nos prontuários para realização de inquéritos investigativos, bem como sistemas de informação inadequados nos setores de hematologia constituem as limitações deste estudo em relação ao número de sujeitos necessários para pesquisas com maiores populações.

Entretanto, é possível afirmar que os pacientes são na maioria idosos, predominantemente do sexo masculino, com probabilidades de sobrevida baixas, com índices de evolução leucêmica compatíveis com estudos de outros países. Este estudo consiste num ponto de partida para as taxas de incidência e sobrevida, bem como evolução leucêmica dos pacientes portadores de SMD no Brasil. Portanto, é necessária a realização de mais estudos, com populações maiores, de caráter multicêntrico, de forma a estimar a sobrevida dos portadores de SMD e os casos evolutivos por regiões no Brasil e apontar áreas prioritárias para investigações.

Referências bibliográficas

1. Chauffaille MLLF. Alterações cromossômicas em síndrome mielodisplásica. Rev bras hematol hemoter. 2006;28(3):182-7.
2. Geary CG, Macheta AT. Myelodysplasia and preleukaemia. In: Leukaemia and related disorders. Whittaker JA and Holmes JA. 3th edition. Blackwell Science Ltd, Oxford, 1998, pp 195-228.
3. Lowenthal RM, Marsden KA. Myelodysplastic syndromes. Int J Hematol. 1997;65(3):318-38.
4. Steensma DP, Bennett JM. The Myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2006;81(1):104-30.
5. Magalhães SMM. Síndromes mielodisplásicas - diagnóstico de exclusão. Rev bras hematol hemoter. 2006;28(3):175-7.
6. The Myelodysplastic Syndromes Foundation's Awareness program for 2005-2006. Understanding MDS - a Primer for Practicing Clinicians, segment 1 and 2.
7. Apa AG, Gutz CNRM. Fatores prognósticos nas síndromes mielodisplásicas. Rev bras hematol hemoter. 2006;28(3):198-200.

8. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51:189-99.
9. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2.292-2.302.
10. 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.
11. Magalhães SMM, Lorand-Metze I. Síndromes mielodisplásicas - protocolo de exclusão. *Rev bras hematol hemoter.* 2004;26(4):263-7.
12. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Leuk lymphoma* 1995;16:247-62.
13. Chang G, Meadows ME, Jones JA, Antin JH, Orav EJ. Substance Use and Survival after Treatment for Chronic Myelogenous Leukemia (CML) or Myelodysplastic Syndrome (MDS). *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2010 January; 36(1): 1–6.
14. Callegari-Jacques SM. Bioestatística: princípios e aplicações. Porto Alegre: Artmed; 2003.
15. Dawson B, Trapp RG. Análise dos temas de pesquisa sobre sobrevivência. In: Dawson B, Trapp RG. Bioestatística básica e clínica. Rio de Janeiro: McGrawHill; 2003. p.187-205.
16. Maynadie M, Verret C, Moskovtchenko P, Mugneret F, Petrella T, Caillot D, et al. Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well-defined French population. *Br J Cancer* 1996;74(8):288-90.
17. Phekoo KJ, Richards MA, Moller H, Schey AS. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2.112 adult patients in south East-England. *Haematologica* 2006;91(10):1400-4.
18. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007;109(8):1536-42.
19. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1992;82:358-67.

20. Cortes J, Kantarjian H, Albitar M, Thomas D, Faderl S, Kokker C, et al. A randomized trial of liposomal daunorubicin and cytarabine versus liposomal daunorubicin and topotecan with or without thalidomide as initial therapy for patients with poor prognosis acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2003;97(1):234-41.
21. Tabak DG, Pereira SCM, Nogueira MC. Transplante de célula-tronco para síndrome mielodisplásica. *Rev bras hematol hemoter.* 2010;32(Supl 1):66-70.

6 DISCUSSÃO

Os estudos sobre as SMD realizados no Brasil não trazem as descrições de características epidemiológicas dos pacientes portadores, tampouco envolvem os aspectos da probabilidade acumulada de sobrevida global ou por subtipos, bem como não evidenciam as evoluções leucêmicas da população nacional. A revisão sistematizada de literatura demonstrou a necessidade de estudos epidemiológicos que apontem esses dados de forma a subsidiar o perfil sociodemográfico e clínico para melhor manejo dos doentes.

Neste sentido, este estudo buscou referências internacionais de partes distintas do mundo, a fim de comparar os dados encontrados e possibilitar um primeiro delineamento mais completo dessas características. Em relação à incidência, os estudos populacionais com grandes amostras foram realizados em países europeus e nos Estados Unidos, com destaque para um francês (1996)⁽⁴²⁾, outro inglês (2006)⁽²⁾ e o mais recente norte americano (2007)⁽³⁾. Além destes, dois estudos anteriores caracterizaram a doença no Reino Unido (1987)⁽⁴³⁾ e na Alemanha (1992)⁽⁴⁴⁾, porém com populações menores e não bem definidas.

A idade média encontrada de 57,3 anos foi menor que nos estudos realizados nos Estados Unidos da América (EUA), Alemanha e Inglaterra, porém, acima da média da Coreia, Japão e China^(2,3,42-44). Assim, a população brasileira fica em terceiro lugar de acordo com a média de idade decrescente. A relação de homem/mulher de 1,41 corrobora com a maior parte dos estudos que estabelecem um predomínio do sexo masculino⁽³⁾.

O predomínio da idade acima de 60 anos é exatamente igual aos levantamentos realizados na França, Inglaterra e EUA, bem como o estado civil casado ou de união estável e de cor branca. Porém, em relação ao nível de escolaridade o predomínio da população em estudo ficou muito abaixo da média dos mesmos estudos^(2,3,42). Um fato relevante a ser considerado é que por se tratar de população idosa, acima de 60 anos, os índices brasileiros de analfabetismo ou semi-analfabetismo são elevados, ainda maiores na população nordestina em relação às regiões centro-sul do país⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾.

A baixa renda encontrada talvez se deva ao fato de se tratar de um serviço de referência público, sendo as camadas sociais mais ricas assistidas por serviços privados e não presentes na amostra. Fator este relacionado diretamente com o

índice de escolaridade encontrado. Não foi possível estabelecer critérios acerca das ocupações caracterizadas, pois não indicaram riscos ocupacionais que poderiam ser evidenciados se fossem pessoas envolvidas com exposição ao benzeno ou produtos agroquímicos ⁽⁴⁸⁾, até mesmo pelo estado do Rio Grande do Norte não se caracterizar como estado de atividade predominantemente agrícola.

Os casos de encerramento por óbito (62,1%) do total de casos foi superior aos encontrados em estudo na França (53%), porém muito próximo dos valores encontrados no Reino Unido (59,8%), Alemanha (60,1%) e EUA (60,2%) ^(2,3,42,43).

Os exames de biópsia de medula óssea como meio de diagnóstico foi utilizado em todos os casos, a fim de detectar a presença de precursores imaturos de localização anormal e fibrose medular; grande parte dos casos sugeridos por esfregaços de sangue periférico inicialmente. Outros países não realizam biópsias em todos os casos, pois os exames de citogenética estão disponíveis, bem como a imunofenotipagem por citometria de fluxo. Como o serviço em estudo não dispunha de todos os meios em quantidade suficiente para estratificação dos casos, a biópsia foi o exame mais utilizado ⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾. As co-morbidades encontradas não apresentaram relação estatisticamente significativa, houve predomínio de doenças comuns às idades dos pacientes, como as crônico-degenerativas (hipertensão arterial).

O tratamento hemoterápico foi utilizado por todos os casos em estudo. O uso médio de duas unidades de concentrado de hemácias por mês representa ao final de um ano a dosagem de ferro recebida em torno de 4,8 a 6,0 g, sendo considerado normal entre 3,0 e 4,0 g. Desta forma, em quatro anos de uso constante dessa terapia, o paciente receberá cerca de 20 a 25 g de ferro, níveis que ocasionarão sequelas graves em decorrência da sobrecarga ⁽³⁸⁾. Como a dependência transfusional em pacientes portadores de SMD está relacionada a uma pior sobrevida e o estudo apontou 58,6% como dependentes dessa modalidade de tratamento numa frequência de quatro ou mais unidades de concentrado de hemácias por mês, o risco de sobrecarga é muito grande e deve ser avaliado constantemente para correções pela terapia de quelação ^(39,52,53).

O estudo apresentou dosagens para ferritina sérica em seis casos do total, sendo todos com resultados acima do normal. Valor distinto de um estudo realizado com um grupo de 46 pacientes, quando destes todos foram dosados e detectadas alterações do nível sérico de ferro em 12,5% ^(53,54).

O tempo médio de espera desde o aparecimento dos sintomas até a procura pelo serviço foi de 13,5 meses, próximo ao encontrado nos EUA que foi de 11,2 meses ⁽³⁾. Já o tempo de acompanhamento foi de aproximadamente quatro anos (47,4 meses), próximo dos 50 meses da França ⁽⁴²⁾ e dos 42 meses nos EUA ⁽³⁾; e baixo em relação aos 60 meses da Inglaterra ⁽²⁾.

A diferença estatisticamente significativa encontrada em relação ao gênero que atribuiu às mulheres o óbito mais precoce não se confirmou por nenhum dos estudos comparados ^(2,3,42-44), possivelmente pelo tamanho da amostra. As causas de morte não foram relatadas em nenhum dos estudos epidemiológicos com grandes amostragens referenciados ^(2,3,42-44).

A probabilidade acumulada de sobrevida detectada nesse estudo (cerca de 48% em 5 anos) foi próxima da encontrada na França (45%) ⁽⁴²⁾, porém, maior que a da Inglaterra (32%) ⁽²⁾ e dos EUA (42%) ⁽³⁾ no mesmo período. Os estudos comparados puderam fazer curvas de sobrevida para cada subtipo de SMD, pois os sistemas de informação utilizados forneceram os diagnósticos estratificados, o que não foi possível neste estudo. No estudo inglês e norte americano foi detectada diferença estatística entre os gêneros, com uma sobrevida acumulada menor para os homens ^(2,3), já neste estudo não houve essa diferença apesar do observado na figura 2 (Log Rank=0,612). O estudo francês confirma o pior prognóstico para aqueles casos classificados como Anemia Refratária com Excesso de Blastos em transformação (AREB-t) e Anemia Refratária com Sideroblastos em Anel (ARSA) ⁽⁴²⁾.

A evolução leucêmica encontrada (27,5% dos casos) foi menor que a francesa de 31%. O estudo francês fez o quadro evolutivo por subtipo da classificação das SMD, que não foi possível neste estudo por não fornecer o diagnóstico classificado, e encontrou 44% de transformação para Anemia Refratária com Excesso de Blastos em transformação (AREB-t), 39% para Anemia Refratária com Excesso de Blastos (AREB), 30% para Leucemia Mielomonocítica crônica (LMMC), 17% para Anemia Refratária (AR) e 7% para Anemia Refratária com Sideroblastos em Anel (ARSA), segundo a classificação FAB ⁽⁴²⁾.

As evoluções leucêmicas foram em sua totalidade para Leucemia Mielóide Aguda, da mesma forma que no estudo francês, quando todos os casos evoluíram exclusivamente para o mesmo tipo e os demais estudos não atribuíram notas para essas evoluções. O tempo médio de evolução das SMD para quadros leucêmicos detectados foi de 15,2 meses, próximo ao tempo francês de 18,4 ⁽⁴²⁾.

O tratamento quimioterápico foi indicado em 62,5% dos casos com evolução leucêmica, porém os estudos disponíveis apontam que os casos de SMD com início progressivo para leucemia apresentam melhor resposta ao tratamento, entretanto, os resultados dependem da evolução da doença. Cerca de 77 a 86% de sucesso é atingido para aqueles com menos de seis meses da doença e de 25 a 28% para aqueles com mais de meio ano. As taxas de mortalidades dos pacientes com SMD submetidos à quimioterapia são de 0 a 10% ⁽⁵⁵⁾. Todos os casos do estudo tratados com quimioterapia vieram a óbito, provavelmente pela introdução da terapia tardiamente.

O transplante de medula óssea não foi indicado em nenhum dos casos, porém parece ser um recurso com possibilidade de cura em cerca de 40% dos casos por meio do transplante alogênico. Os melhores resultados são referenciados aos portadores de SMD classificadas como subtipo Anemia Refratária, com uma sobrevida livre de recidivas de até 65% em 5 anos ⁽⁵⁶⁾.

Portanto, a realização de uma revisão sistematizada dos trabalhos resultantes de pesquisas sobre as SMD foi de fundamental importância para o direcionamento das necessidades iniciais de investigação. Dessa forma, o mapeamento dos perfis sociodemográfico e clínico subsidiaram o estudo de sobrevida e caracterização dos quadros de evolução leucêmica, com possibilidade de discussão dos principais fatores relacionados aos desfechos encontrados.

7 CONCLUSÕES

Existe uma grande lacuna a ser ocupada por estudos epidemiológicos que descrevam e interpretem as SMD no Brasil, apontada pela revisão de literatura realizada. Mais estudos epidemiológicos e clínicos são necessários para maior conhecimento dos aspectos relacionados a doença em questão. A partir do detalhamento das características de uma condição de doença é possível direcionar ações e políticas para atendimento de populações específicas em condições vulneráveis.

De forma geral, os pacientes portadores de SMD são em sua maior parte idosos, predominantemente do sexo masculino, casados, com baixos índices de escolaridade, de cor predominantemente branca, moradores em zona urbana e de baixa renda. Metade dos casos reside na capital e o restante é proveniente do interior do estado do Rio Grande do Norte.

Apresentam a anemia e seus desdobramentos como sintoma inicial. Todos realizaram exames de biópsia de medula óssea para o diagnóstico da doença e tiveram diagnósticos médicos prévios sugestivos de alterações medulares até a confirmação das SMD. Não apresentaram co-morbidades que pudessem ser relacionadas à doença em questão, mas sim relacionadas ao perfil do idoso e as doenças crônicas degenerativas mais frequentes dessa população. Utilizam terapia com hemoderivados em grande quantidade e frequência e estão sujeitos, portanto, as complicações que essa modalidade terapêutica pode causar.

Apesar de todos os casos terem utilizado terapia com derivados do sangue, e sua maioria com uma frequência alta, pequena parte apresentou dosagens para ferritina sérica, sem acompanhamento dos valores indicativos de terapias suplementares para prevenção de complicações graves. As drogas mais utilizadas foram para tratamento sintomático e de condições clínicas decorrentes das citopenias geradas à partir da progressão da doença. O estímulo da medula óssea para hematopoese esteve presente em apenas metade dos casos. Apresentam probabilidades de sobrevida baixas, com índices de evolução leucêmica compatível com estudos de outros países.

A subnotificação das SMD muitas vezes gerada pela falta de dados adequados nos sistemas de informação dos serviços assistenciais da maior parte dos centros hematológicos gera condições desfavoráveis para o acompanhamento correto dos

casos, bem como para a realização de pesquisas com a finalidade de caracterizar condições importantes e desconhecidas para a melhoria da assistência a ser prestada.

Portanto, essa dificuldade de coleta de informações adequadas nos prontuários para realização de inquéritos investigativos e os sistemas de informação inadequados constituem as principais limitações deste estudo em relação ao número de sujeitos necessários para pesquisas com maiores populações.

Conclui-se que existe a necessidade de uma atenção maior aos casos indicativos de alterações de síntese medular com vistas para as SMD. Os pacientes, por apresentar em geral baixos níveis de escolaridade, requerem uma abordagem diferenciada para esclarecimento exato do diagnóstico, prognósticos e modalidades terapêuticas disponíveis, bem como de centros de referência nacional e internacional. Também vale a pena ressaltar que avanços significativos já estão disponíveis para o tratamento e possível cura dos casos, como o uso dos transplantes de medula óssea, além de novas drogas em uso experimental em outros países.

Portanto, este estudo consiste num ponto de partida para as taxas de incidência e sobrevida, bem como evolução leucêmica dos pacientes portadores de SMD no Brasil. Assim, é necessária a realização de mais estudos, com populações maiores, de caráter multicêntrico, de forma a estimar a sobrevida dos portadores de SMD e os casos evolutivos por regiões no Brasil e apontar áreas prioritárias para investigações.

REFERÊNCIAS

1. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: Evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*.2004;104:2263-8.
2. Phekoo KF, et al. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2.112 adult patients in South East-England. *Haematologica*, 2006;91(10): 1400-4.
3. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic Syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer*.2007;109(8):1536-42.
4. The Myelodysplastic Syndromes Foundation's Awareness program for 2005-2006. Understanding MDS - a Primer for Practicing Clinicians, segment 1 and 2.
5. Chauffaille MLLF. Alterações cromossômicas em síndrome mielodisplásica. *Rev bras hematol hemoter*. 2006;28(3):182-7.
6. Geary CG, Macheta AT. Myelodysplasia and preleukaemia. In: *Leukaemia and related disorders*. Whittaker JA and Holmes JA. 3th edition. Blackwell Science Ltd, Oxford, 1998, pp 195-228.
7. Lowenthal RM, Marsden KA. Myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol*. 1997;65(3):318-38.
8. Steensma DP, Bennett JM. The Myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(1):104-30.
9. Magalhães SMM. Síndromes mielodisplásicas - diagnóstico de exclusão. *Rev bras hematol hemoter*. 2006;28(3):175-7.
10. 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.
11. Greenberg PL. Clinical and prognostic characterization of myelodysplastic syndromes. In: *Myelodysplastic syndromes clinical and biological advances*, 1st ed, ed P Greenberg. Cambridge, 2006, pp 1-24.
12. Hamblin TJ. Immunological abnormalities en myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*, 1996;33:150-62.
13. Lorand-Metze I. Síndromes mielodisplásicas, sua importância no nosso meio. *Rev bras hematol hemoter*. 2006;28(3):165-6.
14. Magalhães SMM, Lorand-Metze I. Síndromes mielodisplásicas - protocolo de exclusão. *Rev bras hematol hemoter*. 2004;26(4):263-7.

15. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Leuk lymphoma* 1995;16:247-62.
16. Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PJ, *et al.* Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1994;87:743-5.
17. Joosten E, Pelemans W, Hiele M, *et al.* Prevalence and causes of anaemia in a geriatric hospitalized population. *Gerontology* 1992;38:111-7.
18. Joosten E. Strategies for the laboratory diagnosis of some common causes of anaemia in elderly patients. *Gerontology* 2004;50:49-56.
19. Apa AG, Gutz CNRM. Fatores prognósticos nas síndromes mielodisplásicas. *Rev bras hematol hemoter.* 2006;28(3):198-200.
20. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51:189-99.
21. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2.292-2.302.
22. Dunkley SM, Kwan YL. Myelodysplastic syndromes: prognostic significance of multilineage dysplasia in patients with refractory anemia with ringed sideroblasts. *Blood* 2002;99:3.870-3.871.
23. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, *et al.* International scoring system for evolution prognosis in Myelodysplastic syndromes. *Blood* 1987; 89:2079-88.
24. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Porta MGD, Invernizzi R, Giagounidis A, *et al.* A WHO classification - based prognostic scoring system (WPSS) for predicting survival in myelodysplastic syndromes. *Blood* 106; abstract 788.
25. Hasle H, Wadsworth LD, Massing BG, McBride M, Schultz KR. A population-based study of childhood myelodysplastic syndrome in British Columbia, Canada. *Br J Haematol* 1999; 106:1027-32.
26. Miyazato A, Ueno S, Ohmine K, *et al.* Identification of myelodysplastic syndrome-specific genes by DNA microarray analysis with purified hematopoietic stem cell fraction. *Blood* 2001; 98:422-7.
27. Torre CAD, Lee MLM, Yoshimoto M, Lopes LF, Niero-Melo L, Toledo SRC. Myelodysplastic syndrome in childhood: report of two cases with deletion of chromosome 4 and the Philadelphia chromosome. *Leuk Res* 2002; 26:533–8.
28. Sato N, Nakazato T, Kizaki M, Ikeda Y, Okamoto S. Transformation of myelodysplastic syndrome to acute lymphoblastic leukemia: a case report and review of the literature. *Int J Hematol* 2004; 79:147-51.

29. Steensma DP, Tefferi A. The myelodysplastic syndrome(s): a perspective and review highlighting current controversies. *Leuk Res* 2003; 27:95-120.
30. Luna-Fineman S, Shannon KM, Atwater SK, et al. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood: a study of 167 patients. *Blood* 1999; 93:459-466.
31. Lopes LF, Lorand-Metze I. Childhood myelodysplastic syndromes in a Brazilian population. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16:347-53.
32. Lopes LF, Lorand-Metze I, Niero-Melo L, et al. The Brazilian Pediatric Myelodysplastic Cooperative Group strategies: are they relevant to improve educational approach and correct diagnosis? *Leuk Res* 2002; 26:637-42.
33. Woods WG, Barnard DR, Alonzo TA, et al. Prospective study of 90 children requiring treatment for juvenile myelomonocytic leukemia or myelodysplastic syndrome: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2002; 20: 434-40.
34. Moraes ACR, Licínio MA, Pagnussat L, Del Moral JAG, Santos-Silva MA. Síndromes mielodisplásicas: aspectos moleculares, laboratoriais e a classificação OMS 2008. *Rev bras hematol hemoter.* 2009;31(6):463-70.
35. Ribeiro E, Lima CSP, Metzke K, Lorand-Metze I. Flow cytometric analysis of the expression of fas/fasl in bone marrow CD34+ cells in myelodysplastic syndromes: relation to disease progression. *Leuk & Lymphoma* 2004;45:309-13.
36. Rosenfeld C, List A. A hypothesis for the pathogenesis of myelodysplastic syndromes: implications for new therapies. *Leukemia* 2000;14:2-8.
37. Fagundes EM. Tratamento do paciente com mielodisplasia de alto risco. *Rev bras hematol hemoter.* 2006;28(3):218-20.
38. Greenberg PL, Young NS, Gattermann N. Myelodysplastic syndromes. *Hematology* 2002;136-161.
39. Souto EX. Tratamento de suporte e quelação de ferro em pacientes com síndromes mielodisplásicas. *Rev bras hematol hemoter.* 2006;28(3):204-9.
40. Callegari-Jacques SM. Bioestatística: princípios e aplicações. Porto Alegre: Artmed; 2003.
41. Dawson B, Trapp RG. Análise dos temas de pesquisa sobre sobrevivência. In: Dawson B, Trapp RG. Bioestatística básica e clínica. Rio de Janeiro: McGrawHill; 2003. p.187-205.

42. Maynadie M, Verret C, Moskvitchenko P, Mugneret F, Petrella T, Caillot D, et al. Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well-defined French population. *Br J Cancer* 1996;74(8):288-90.
43. Oscier DG. Myelodysplastic syndromes. *Baillieres Clin Haematol.* 1987;1:389-426.
44. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1992;82:358-67.
45. Brasil. Ministério da Previdência e Assistência Social. Idosos: problemas e cuidados básicos. Brasília: Ministério da Previdência e Assistência Social; 1999.
46. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Coordenação de População e Indicadores Sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira: 2007. Rio de Janeiro: IBGE; 2007.
47. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Coordenação de População e Indicadores Sociais: Censo 2010. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
48. 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.
49. Ruiz MA. A biópsia de medula óssea no estudo das síndromes mielodisplásicas. *Rev bras hematol hemoter.* 2001;23(2):61-2.
50. Romeo M, Chauffaille MLLF, Silva MRR, Kerbaux J. Myelodysplastic syndromes: histopathology as prognostic factor. *Rev bras hematol hemoter.* 2001;23(2):63-8.
51. 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.
52. Cazzola M, Malcovati LN. Myelodysplastic syndromes – coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl Med* 2005;352:536-8.

53. Jaeger M, Aul C, Sohngen D, Germing U, Schneider W. Secondary hemochromatosis in polytransfused patients with myelodysplastic syndromes. *Beitr Infusions* 1992;30:464-8.
54. 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.
55. Cortes J, Kantarjian H, Albitar M, Thomas D, Faderl S, Kokker C, et al. A randomized trial of liposomal daunorubicin and cytarabine versus liposomal daunorubicin and topotecan with or without thalidomide as initial therapy for patients with poor prognosis acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2003;97(1):234-41.
56. Tabak DG, Pereira SCM, Nogueira MC. Transplante de célula-tronco para síndrome mielodisplásica. *Rev bras hematol hemoter*. 2010;32(Supl 1):66-70.
57. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting – Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-49.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Protocolo de Coleta de Dados da Pesquisa
Síndrome Mielodisplásica: Enfoque Epidemiológico e Clínico em Serviço de
Referência de Alta Complexidade

Data da Coleta: ____/____/____

Responsável pela Coleta: _____

DADOS SÓCIODEMOGRÁFICOS

Número do Prontuário: _____ Data Nascimento: ____/____/____

Qd1. Local de nascimento: _____ (Cidade/Estado)

Qd2. Local que reside: _____ (Cidade/Estado)

Qd3. Idade: _____ (em anos)

Qd4. Sexo: a.(☐) Masculino b.(☐) Feminino

Qd5. Raça (descrita no prontuário): _____

Qd6. Grau de escolaridade:

a. (☐) Superior completo com pós-graduação

b. (☐) Superior completo

c. (☐) Superior incompleto

d. (☐) Ensino médio completo

e. (☐) Ensino médio incompleto

f. (☐) Ensino fundamental completo

g. (☐) Ensino fundamental incompleto

h. (☐) Analfabeto

Qd7. Renda Familiar: (Soma de todos os salários brutos, sem deduções, das pessoas do grupo familiar que trabalham, inclusive do paciente):
_____ (em reais)

Qd8. Quantas pessoas dependem dessa renda? (Somente os que moram na sua casa, inclusive o paciente) _____ pessoas.

Qd9. Estado Civil: a.(☐) Solteiro b.(☐) Casado c.(☐) Viúvo d.(☐) União Estável

Qd10. Se Casado ou em união estável, quanto tempo de convívio com parceiro(a)?
_____ (em anos)

Qd11. Tipo de residência: a.() própria b.() alugada c.() cedida d.()
Outra. Especificar: _____

Qd12. Caracterização da moradia: a.() casa urbana b.() casa rural c.()
apartamento d.() Outra: Especificar: _____

Qd13. Ocupação: _____

DADOS CLÍNICOS

Qc1. Situação atual junto ao Serviço de Hematologia (HUOL):

a.() Em tratamento b.() Tratamento finalizado c.() Encaminhado
d.() Óbito

Qc2. Em caso de óbito, qual(is) a(s) causa(s) morte:

Qc3. Tempo entre a data do diagnóstico e o encerramento do tratamento (quando
aplicável: _____
_____ (anos e meses).

Qc4. Tempo de Acompanhamento pelo serviço de Hematologia do HUOL: _____
_____ (anos e meses).

Qc5. Sintomas que levaram a procurar o serviço: _____

Qc6. A Anemia aparece como sintoma inicial descrito? a.() sim b.() não

Qc7. Tempo entre o aparecimento dos sintomas e procura pelo serviço de saúde:
_____ (anos e meses)

Qc8. Exames principais de diagnóstico encontrados no prontuário:

a.() Biópsia de medula óssea. Laudo:

b.() Mielograma. Laudo:

c.() Esfregação de sangue periférico. Laudo:

d.() Imunofenotipagem por citometria de fluxo. Laudo:

e.() Outro. Laudo: _____

Qc9. Existe identificação de diagnóstico da doença pelo CID-10 no prontuário:

a.() Não b.()

Sim. Qual: _____

Qc10. Qual(is) diagnóstico(s) médico aparece(m) descrito(s) no prontuário?

Qc11. Apresenta co-morbidades descritas? Quais:

Qc12. Quais tratamentos aparecem prescritos:

Qc13. Faz ou fez uso de hemoderivado? Especificar qual e a frequência:

Qc13A. Tipo sanguíneo: a) A+ () b) A- () c) B+ () d) B- () e) AB+ ()

f) AB- () g) O+ () h) O- ()

Qc14. Realizou dosagem de ferritina sérica? a.()sim b.()não

Qc15. Se a resposta for afirmativa, detalhar a data dos exames de dosagem e os valores encontrados: _____

Qc16. Descrever drogas em uso:

Qc17. Houve evolução para leucemia? Qual:

Qc18. Caso a resposta da pergunta anterior tenha sido SIM, descrever quanto tempo decorreu desde o diagnóstico inicial de SMD até o diagnóstico de evolução leucêmica: _____

Qc19. Após o diagnóstico da Síndrome Mielodisplásica foi submetido a algum procedimento cirúrgico anestésico: a.() sim b.() não

Se sim, qual(is): _____

Qc20. Houve indicação do uso de quimioterapia? a.() sim b.() não

Qc21. Em caso de resultado positivo qual foi o resultado?

Qc22. Houve indicação de transplante de medula óssea? a.() sim b.() não

Se houve, descreva o prosseguimento: _____

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Ministério da Educação
Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)
Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro o Consentimento Livre e Esclarecido acerca da pesquisa intitulada **“Síndrome Mielodisplásica: Enfoque epidemiológico e clínico em serviço de referência de alta complexidade”**, apresentada pelo professor Marcos Antonio Ferreira Júnior, na condição de fiel guardião dos prontuários dos pacientes atendidos no âmbito do Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL) da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

Essa pesquisa objetiva caracterizar a Síndrome Mielodisplásica nos aspectos epidemiológicos e clínicos, de forma a retratar o serviço de referência de alta complexidade no estado do Rio Grande do Norte, no período de 2000 a 2009, em razão da inexistência de tais dados em qualquer localidade brasileira. Tal proposta embasará as tomadas de decisões nas condutas de manejo dos pacientes acometidos por essa doença, de forma a tornar claro os aspectos gerais dos portadores e sua evolução.

Favorecerá a realização de uma pesquisa inédita, de forma a caracterizar os pacientes portadores de Síndrome Mielodisplásica, que trará com certeza dados importantes para o estudo da doença em questão. O estudo trará informações que permitirão um melhor atendimento aos pacientes com vistas a uma evolução mais controlada e embasada nas características evolutivas dos quadros em estudo.

Os riscos envolvidos são mínimos, relacionados apenas com o sigilo das informações colhidas nos prontuários dos pacientes atendido e em atendimento no HUOL. Para tanto, serão utilizados códigos para identificação dos sujeitos estudados a fim de prevenir todas as possibilidades de extravios ou publicação dos dados, de forma que os sujeitos não sejam identificados em nenhuma hipótese.

Todas as informações obtidas serão sigilosas e os nomes não serão identificados em nenhum momento. Os dados serão guardados em local seguro e a divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários.

Se algum gasto for apresentado aos sujeitos investigados devido a participação na pesquisa, caberá ressarcimento por parte do responsável pela mesma. Ficará responsável pelas fases da pesquisa o professor Marcos Antonio Ferreira Júnior, encontrado no endereço: Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Departamento de Enfermagem, na Avenida

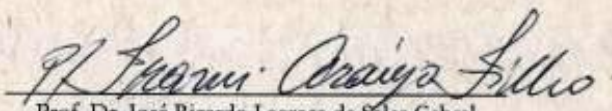
Salgado Filho, S/N., Campus Universitário Lagoa Nova, ou pelos telefones (84) 3215-3887, (84) 9441-8320.

Dúvidas a respeito da ética dessa pesquisa poderão ser questionadas ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes – CEP/HUOL, no endereço Avenida Nilo Peçanha, 620 - Petrópolis - Natal/RN, ou pelo telefone (84) 3342-5003.

Consentimento Livre e Esclarecido

Declaro, na condição de fiel guardião dos prontuários dos sujeitos investigados, que compreendi os objetivos da pesquisa “Síndrome Mielodisplásica: enfoque epidemiológico e clínico em um serviço de referência de alta complexidade”, bem como ela será realizada, os riscos e benefícios envolvidos e autorizo a coleta de dados nos prontuários do HUOL sob minha responsabilidade.

Natal/RN, 17 de 08 de 2010.


Prof. Dr. José Ricardo Lagreca de Sales Cabral
DIRETOR GERAL/HUOL/UFRN

ANEXOS

Anexo A – Certificado de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ONOFRE
LOPES – CEP/HUOL

CERTIFICADO

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes – CEP/HUOL, devidamente reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP/MS, analisou o projeto:

Título: Síndrome Mielodisplásica: enfoque epidemiológico e clínico em serviço de referência de alta complexidade

Protocolo CEP/HUOL: 432/10

Pesquisador Responsável: Marcos Antonio Ferreira Júnior

Este projeto foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, incluindo o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as diretrizes da Resolução 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde, AD REFERENDUM. Toda e qualquer alteração no projeto/protocolo de pesquisa, assim como eventos adversos que venham a ocorrer, deverão ser comunicados oficialmente e imediatamente ao CEP/HUOL. O relatório final do projeto ou a cópia de sua publicação deverá ser encaminhado ao CEP/HUOL após o término do estudo, conforme cronograma, com a respectiva cópia da folha de rosto.

Natal, 15 de Junho de 2010.



Maria Sanali Moura de Oliveira Paiva
Coordenadora do CEP/HUOL