



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA

Cristian Koch Weber

Análise da população de pacientes com Neoplasia Mielodisplásica de baixo
risco atendida no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Porto Alegre

2024

Cristian Koch Weber

**Análise da população de pacientes com Neoplasia Mielodisplásica de baixo risco
atendida no Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Hematologia e Hemoterapia.

Orientadora: Dra. Tahiane de Brum Soares

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Weber, Cristian Koch
Análise da população de pacientes com Neoplasia Mielodisplásica de baixo risco atendida no Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Cristian Koch Weber. -- 2024.
24 f.
Orientadora: Tahiane de Brum Soares.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Síndrome Mielodisplásica. 2. Perfil epidemiológico. 3. Sobrecarga de Ferro. 4. Resposta à eritropoetina. 5. Trombocitopenia. I. Soares, Tahiane de Brum, orient. II. Título.

SUMÁRIO

RESUMO:	2
INTRODUÇÃO:	3
MÉTODOS:	5
AMOSTRA:	5
ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E SUBCLASSIFICAÇÃO:	5
FATORES EM ANÁLISE:	6
TRATAMENTOS REALIZADOS E CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DE RESPOSTA:	7
DESFECHOS AVALIADOS:	7
ANÁLISES ESTATÍSTICAS:	8
RESULTADOS:	8
CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DO ESTUDO:	8
AVALIAÇÃO DE TRATAMENTOS REALIZADOS:	9
AVALIAÇÃO DE SOBREVIDA GLOBAL E SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO:	10
CAUSAS DE ÓBITO:	11
DISCUSSÃO:	12
CONCLUSÃO:	14
REFERÊNCIAS:	15

FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da seleção de pacientes elegíveis para o estudo	6
Figura 2 - Curvas de Sobrevida Global.	10
Figura 3 - Tempo de Progressão para Alto Risco.	11
Figura 4 - Sobrevida Livre de Progressão.....	11

RESUMO:

Introdução: A Neoplasia Mielodisplásica (NMD) compreende um espectro de uma doença clonal da medula óssea associada à hematopoese ineficaz, manifestando-se em citopenias, com risco variável de evolução para Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Foram reportados dados de coorte do perfil epidemiológico dos pacientes com NMD de baixo risco, as terapêuticas utilizadas e os desfechos de morbimortalidades. O estudo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre 1 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2020, incluiu 62 pacientes com NMD classificados com baixo risco pelo R-IPSS, excluídos pacientes com possíveis causas de mielodisplasia secundária. A mediana de idade foi de 66 anos, com predomínio da raça branca e do sexo feminino. O tratamento mais utilizado foi a eritropoetina (EPO) exógena, com associação positiva entre eritropoetina sérica $<500\text{U/L}$ e resposta terapêutica através do teste V de Cramer de 0,44 com $p < 0,05$. A mediana de sobrevida global para muito baixo risco, baixo risco e risco intermediário foi de 70, 82 e 32 meses e o tempo de sobrevida livre de progressão foi de 70, 60 e 13 meses, respectivamente. Fatores associados com menor sobrevida foram plaquetas $<50.000/\mu\text{L}$ ao diagnóstico (RR de 2,54, $p = 0,005$) e sobrecarga de ferro (RR de 2,1, $p = 0,02$) e com maior sobrevida resposta à eritropoetina por mais de 12 meses de uso (RR de 0,23, $p < 0,001$).

Discussão: Os dados descritos nesse trabalho foram comparados com dados de outros estados do país, com países vizinhos da América do Sul e com dados internacionais, demonstrando medianas de idade ao diagnóstico semelhantes, com algumas diferenças nas curvas de sobrevida. Foi possível reproduzir com significância estatística outros achados de fator prognóstico como a trombocitopenia ao diagnóstico, sobrecarga de ferro e tempo de resposta à EPO conforme demonstrado em estudos semelhantes. A conclusão foi que além dos aspectos epidemiológicos, o estudo levanta a importância da quelação de ferro para melhorar os desfechos e o alerta para buscar terapêuticas alternativas aos pacientes com perda de resposta ao uso de EPO em menos de 12 meses. Ainda, é necessário ampliar o estudo em pacientes de alto risco para uma melhor caracterização da população atendida no serviço e traçar estratégias de saúde pública para um atendimento integrado dessa população.

INTRODUÇÃO:

Classicamente denominada de Síndrome Mielodisplásica (SMD), a nova classificação da Rede Europeia de Leucemia (ELN) em setembro de 2022, orienta a denominação de Neoplasia Mielodisplásica (NMD), que consiste em uma doença clonal da medula óssea associada à hematopoese, ou maturação celular ineficaz, manifestando-se com displasias em células precursoras e citopenias em sangue periférico ^{(1) (2) (3)}. A incidência e a prevalência exata da NMD no Brasil ainda é pouco conhecida, contudo, dados americanos revelam cerca de 35 novos casos a cada milhão de indivíduos anualmente, com índices maiores em pacientes com 75 anos ou mais, com mediana de idade ao diagnóstico de 65 anos e maior prevalência no sexo masculino ⁽⁴⁾.

A NMD apresenta-se como uma doença heterogênea, com diferentes taxas de mortalidade e de progressão para Leucemia Mieloide Aguda (LMA) ⁽¹⁾. Diante dessas características, foram criados critérios de subclassificação da NMD, conforme descrito pela *Classification of Myeloid Neoplasm* da *World Health Organization* (WHO) de 2016 ⁽²⁾, além de escores prognósticos, como o *Revised International Scoring System* (R-IPSS), publicado e validado em 2002, que contempla a contagem de hemoglobina, neutrófilos, plaquetas e as novas descobertas citogenéticas, estratificando os pacientes em baixo risco (muito baixo risco, baixo risco, risco intermediário) e alto risco (alto risco e muito alto risco) ⁽⁵⁾.

Apesar dos escores já estabelecidos, outros fatores podem influenciar no prognóstico: a sobrecarga de ferro, representada pela ferritina >1000 ng/mL, correlacionada com menor sobrevida em alguns estudos referenciados ^{(6) (7) (8) (9)}. A presença de trombocitopenia com valores menores que 30.000/ μ L ao diagnóstico também é mencionada como fator prognóstico independente de menor sobrevida ⁽¹⁰⁾. A presença de outras comorbidades, como diabetes mellitus com necessidade de tratamento farmacológico, doença cardiovascular, doença hepática moderada a severa, doença pulmonar severa, doença renal e presença de tumores sólidos, afeta também os desfechos dos pacientes com NMD ⁽¹¹⁾.

Realizado o diagnóstico e a estratificação de risco, são identificados os pacientes que terão benefício em iniciar tratamento. Recomenda-se, aos pacientes com citopenias discretas e sem impacto clínico, realizar observação e acompanhamento, sem tratamento farmacológico. Em quadros de anemia sintomática, a primeira opção terapêutica é o uso de eritropoetina (EPO) exógena na dose de 30 a 80 mil unidades por semana, quando valor de EPO sérica menor que 500U/L, prevendo melhor resposta ⁽¹²⁾ ⁽¹³⁾. Para o subgrupo de pacientes com NMD associado à deleção do 5q, há indicação de uso de lenalidomida ⁽¹³⁾. Aos pacientes refratários, a opção mais viável é o suporte transfusional. Em 2023 foi registrado no país o Luspatercept, um ativador do receptor IIB de proteína de fusão reguladora da maturação dos precursores eritroides, foi aprovado para uso em pacientes de riscos muito baixo, baixo e intermediário, com perda de resposta ou refratários ao uso de EPO, dependentes transfusionais e portadores de NMD com sideroblastos em anel ⁽¹⁴⁾.

Em pacientes neutropênicos, a opção terapêutica de escolha são os estimuladores de colônia granulocítica em contexto de infecções recorrentes. No entanto, não há estudos sistemáticos que demonstrem mudança na história da doença em termos de sobrevida, evolução para LMA ou prevenção de infecções ⁽¹³⁾. Em casos de trombocitopenia, o tratamento deve ser considerado em baixas contagens associadas a risco de sangramentos, na tentativa de evitar transfusões de plaquetas pelo alto risco de aloimunização ⁽¹³⁾. Recentemente, foi aprovado o uso de agentes trombomiméticos: Romiplostim e Eltrombopague, que deve ser usado com cautela pelo risco de elevação no número de blastos na medula óssea, apresentando um perfil de maior segurança aos pacientes com NMD sem excesso de blasto ⁽¹³⁾.

Apesar da proporção de pacientes com NMD, seu impacto social e econômico, ainda há paucidade de dados epidemiológicos brasileiros, principalmente na região sul do país. Este estudo, portanto, tem objetivo de reportar dados de coorte do perfil epidemiológico dos pacientes com NMD de baixo risco, as terapêuticas utilizadas e os desfechos de morbimortalidades envolvendo essa população.

MÉTODOS:

Amostra:

Realizou-se, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, um estudo observacional, de coorte misto, com pacientes diagnosticados com NMD, entre 1 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2020, segundo a *Classification of Myeloid Neoplasm* da *World Health Organization* (WHO) de 2016 e a classificação de risco R-IPSS muito baixo risco, baixo risco ou risco intermediário. O acompanhamento dos pacientes se deu até 11 de novembro de 2023. O estudo foi conduzido conforme os princípios éticos da declaração de Helsinki e aprovado pelo comitê de ética local (Certificado de Apresentação de Apreciação Ética 68453823.3.0000.5327), sendo aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aos pacientes vivos durante a coleta de dados.

A população em estudo incluiu pacientes com 18 anos ou mais, com diagnóstico de NMD de baixo risco. Os critérios de exclusão foram: (1) diagnóstico realizado fora da instituição na qual o estudo foi conduzido; (2) pacientes com abandono do seguimento; (3) presença de potenciais causas secundárias de displasia medular, como doenças autoimunes, hipotireoidismo não tratado, doenças mieloproliferativas, uso de quimioterapia ou radioterapia prévia, deficiência de vitamina B12 e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) sem tratamento prévio; e (4) NMD hipoplásica.

A seleção da amostra foi realizada mediante uma *query* de prontuário informatizado de pacientes com registro de Classificação Internacional de Doenças conforme a 10ª revisão (CID-10) relacionados à mielodisplasia. Nos 577 prontuários identificados foram aplicados os critérios de exclusão, mantendo a amostra final em estudo conforme esquematizado na **Figura 1**.

Estratificação de risco e subclassificação:

Para todos os pacientes elegíveis, foram coletadas informações referentes ao diagnóstico: hemograma (valor de hemoglobina, neutrófilos, plaquetas, presença de blastos), medulograma (linhagem displásica, percentual de blastos, presença de

sideroblastos em anel), anatomopatológico (celularidade da amostra), citogenética. Conforme os valores obtidos, os pacientes foram classificados de acordo com a estratificação de risco pelo escore R-IPSS em muito baixo risco, baixo risco e risco intermediário e subclassificados conforme as categorias empregadas pela WHO de 2016.

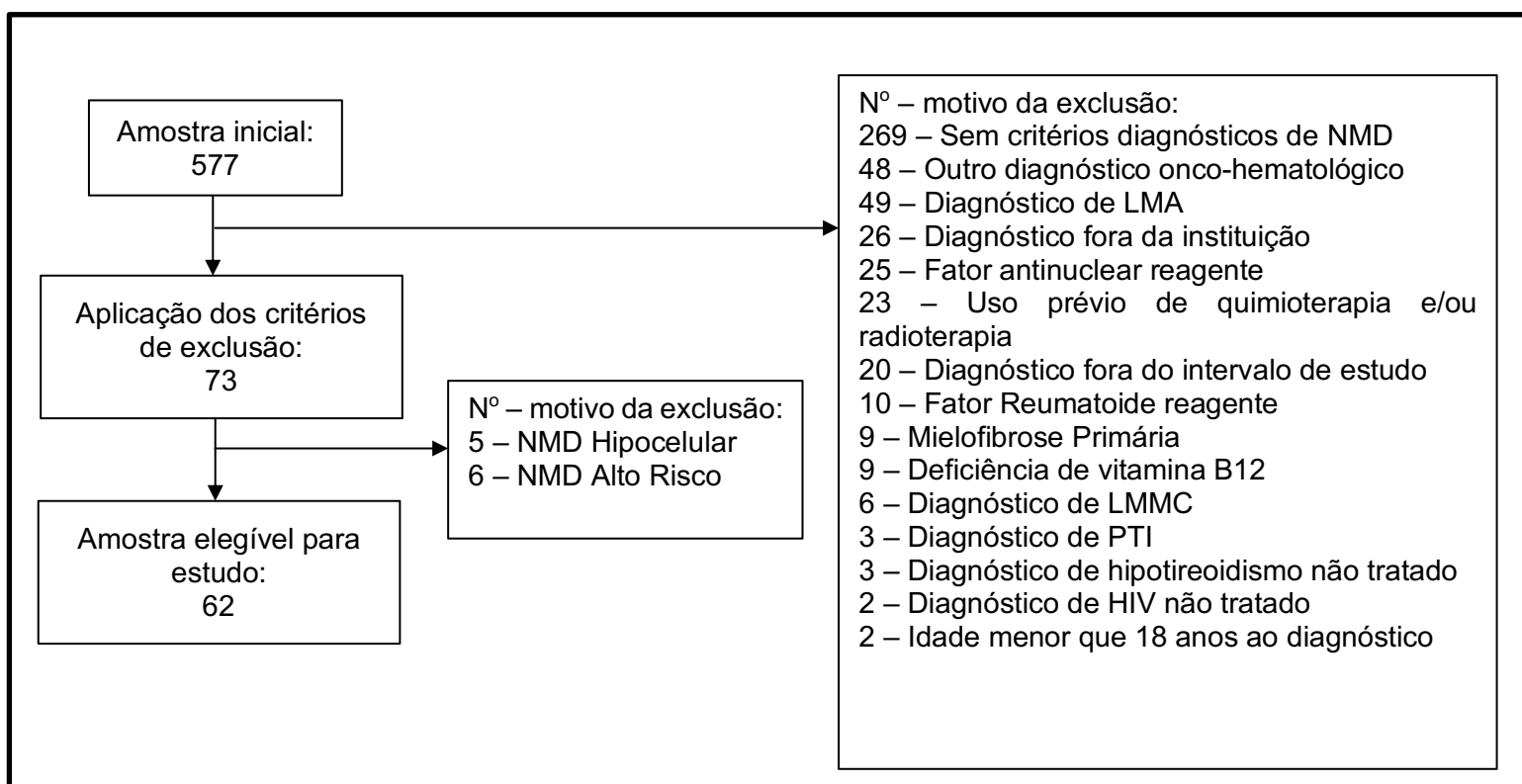


Figura 1 - Fluxograma da seleção de pacientes elegíveis para o estudo
 Abreviações 1 - NMD, Neoplasia Mielodisplásica; LMA, Leucemia Mielóide Aguda; LMMC, Leucemia Mielomonocítica Crônica; PTI, Púrpura Trombocitopênica Imune; HIV, Vírus da Imunodeficiência Humana.

Fatores em análise:

Dados do perfil epidemiológico, incluindo informações como gênero, idade no momento do diagnóstico, raça, peso e altura. Registradas comorbidades associadas, como Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) ou histórico de tabagismo, Doença Arterial Coronariana (DAC), Insuficiência Cardíaca (IC), Hipertensão Arterial Sistêmica Essencial (HAS), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), Cirrose e Doença Renal Crônica (DRC) considerando o estágio KDIGO III/IV. Incluídos resultados laboratoriais

ao diagnóstico, tais como sorologias (anti-HIV, anti-HCV, HBsAg), níveis de desidrogenase láctica (LDH), ferritina (ao diagnóstico e durante seguimento), eritropoetina sérica e contagem de reticulócitos.

Tratamentos realizados e critérios de avaliação de resposta:

Registrou-se as diferentes linhas de tratamento utilizadas e sua eficácia, como o uso de EPO exógena ou lenalidomida e a resposta hematológica, de acordo com os critérios do *International Working Group* (IWG) de 2018 ⁽¹⁵⁾. Para pacientes não dependentes transfusionais, considerou-se o incremento de hemoglobina $\geq 1,5\text{g/dL}$ por um período mínimo de 8 semanas, já aos dependentes transfusionais, considerou-se o alcance de independência de transfusões por um período mínimo de 8 semanas.

Para outras terapêuticas, como filgrastima, a definição de resposta é a contagem de neutrófilos $\geq 500/\mu\text{L}$; já os trombomiméticos (eltrombopague) têm avaliação com resposta parcial de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$ e resposta completa de plaquetas $\geq 100.000/\mu\text{L}$. Os critérios de resposta hematológica utilizados pelo IWG em 2018 para avaliar a hemoglobina são os mesmos aplicados aos hipometilantes, como a azacitidina, e para os trombomiméticos na contagem de plaquetas.

Avaliado o uso de quelação de ferro, sendo a sobrecarga de ferro definida pelo valor de ferritina $>1000\text{ng/mL}$ e avaliação de resposta com tempo de uso mínimo de 6 meses e ferritina $<1000\text{ng/mL}$ ⁽¹⁶⁾, quantificou-se a dependência transfusional de concentrado de hemácias e/ou de plaquetas por periodicidade — semanal, quinzenal ou mensal.

Desfechos avaliados:

Os desfechos maiores avaliados foram sobrevida global (definida pelo período entre a data de diagnóstico e data do óbito) e sobrevida livre de progressão (definida pelo período entre a data do diagnóstico e a data da progressão para NMD de alto risco, LMA, óbito ou final do seguimento). Outros desfechos registrados foram as taxas de resposta às terapêuticas utilizadas e a determinação de fatores de risco ou a proteção que implicam em mudanças na sobrevida global.

Análises estatísticas:

Inicialmente, realizou-se a análise descritiva das variáveis quantitativas: média e desvio padrão foram descritos para variáveis com distribuição normal, enquanto mediana, valores mínimos e máximos foram utilizados quando os critérios de normalidade não foram contemplados. As variáveis qualitativas foram descritas com medidas de frequência e percentual.

As curvas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) foram realizadas por meio de curva de Kaplan Mayer. As correlações entre as variáveis categóricas e SG/SLP foram realizadas através do teste exato de Fisher, considerando valor estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. As variáveis que atingiram o valor de p significativo foram analisadas via regressão de Cox univariável para estimativa de risco relativo, com ajuste proporcional de tempo quando indicado e, na sequência, foi realizado teste de regressão de Cox multivariado para correções proporcionais. A associação entre duas variáveis qualitativas não paramétricas foi realizada através do teste exato de Fisher com determinação de V de Cramer para avaliação da força de associação. As análises estatísticas foram feitas com o programa SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTADOS:

Características da amostra do estudo:

O estudo é composto por 62 pacientes. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 66 anos com predominância de pacientes de raça branca (90%), com discreta predominância feminina, representando 51,6% (32 pacientes). Na avaliação medular, a linhagem displásica predominante foi a eritroide (88%), enquanto a maioria (76%) dos pacientes apresentava medula hipercelular com perfil citogenético pelo cariótipo normal (77%) e uma mediana de 4% de blastos. A maior parcela da amostra foi estratificada como baixo risco (48%) ou risco intermediário (45%) pelo sistema R-IPSS, e subclassificada em três principais categorias da WHO de 2016: SMD unilinhagem (18%), SMD multilinhagem (31%) e SMD com excesso de blastos tipo 1 (31%). No momento do diagnóstico, a mediana de EPO endógena foi de 68U/L, sendo 43 pacientes (69%) com EPO endógena < 500 U/L.

Em relação à presença de outras comorbidades, as mais prevalentes no grupo foram a DPOC/História de Tabagismo (35%), HAS (40%) e DM2 (32%). Em particular, pacientes com DM2, DRC ou com presença de duas comorbidades associadas apresentaram uma mediana de idade ao diagnóstico significativamente maior que a amostra em geral: 71, 75 e 70 anos, respectivamente, com $p < 0,05$.

Avaliação de tratamentos realizados:

O tratamento mais empregado foi o uso de EPO exógena, adotado por 38 pacientes (62%), com mediana de dose de 160UI/kg e mediana de tempo de uso de 7 meses (com amplo intervalo de 1 a 156 meses). Dentre os pacientes que utilizaram a medicação, 21 (55%) não obtiveram resposta hematológica e 16 (48%) apresentaram resposta conforme critérios da IWG de 2018. EPO sérica $< 500\text{U/L}$ se demonstrou como preditora de resposta, com força de associação moderada pelo teste V de Cramer de 0,44 (IC 95% 0,26 – 0,61; $p = 0,008$).

Embora existam evidências na literatura sobre o uso de filgrastima associado à EPO para otimizar a resposta hematológica, apenas 10 pacientes receberam filgrastima com o objetivo de incrementar o valor de neutrófilos, sem ser administrada em conjunto com a EPO. Nenhum dos pacientes recorreu à lenalidomida, enquanto 3 pacientes (5%) foram tratados com eltrombopague por uma mediana de 15 meses, sem atingir resposta.

A azacitidina, um hipometilante, administrado na dose de 75mg/m^2 , foi prescrita a 10 pacientes (16%), considerados em evolução para alto risco como tratamento de segunda ou terceira linha, com mediana de 8 ciclos de tratamento. As respostas hematológicas variaram, sendo que 4 pacientes (40%) não apresentaram resposta alguma. Da totalidade da amostra, 32 pacientes (51%) permaneceram dependentes transfusionais de concentrado de hemácias e 10 pacientes (16%) ainda requeriam transfusões de concentrado de plaquetas.

Dos participantes da coorte, 33 (53%) apresentaram sobrecarga de ferro e 20 (62%) realizaram tratamento com quelação de ferro com deferasirox. A dose média utilizada foi de 15mg/kg , administrada por um período de 10 meses. Entre os

pacientes tratados 11 (55%) atingiram o objetivo de manter os níveis de ferritina abaixo de 1000ng/mL.

Avaliação de sobrevida global e sobrevida livre de progressão:

O acompanhamento da amostra foi feito ao longo de 162 meses (equivalente a 13 anos), com uma mediana de seguimento de 54 meses (ou 4,5 anos). A mediana de sobrevida global foi de 56 meses, e a probabilidade de sobrevida em 5 anos foi estimada em 46%. Quando estratificado por classificação de risco a mediana de sobrevida para muito baixo risco, baixo risco e risco intermediário é de 70, 82 e 32 meses, respectivamente, ilustrado na **figura 2**.

Embora tenha sido observada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de risco intermediário e muito baixo risco em curva de Kaplan Mayer, tal resultado não se demonstrou fidedigno através do teste de regressão de Cox, com ajuste proporcional de tempo e com a identificação do fator tempo de progressão para NMD de alto risco. Identificou-se que ser estratificado como muito baixo risco atua como um fator protetor contra a progressão, com RR de 0,37 (IC 95% 0,16 – 0,83; p = 0,01), conforme ilustrado na **figura 3**, o que interferiu nas curvas de sobrevida global.

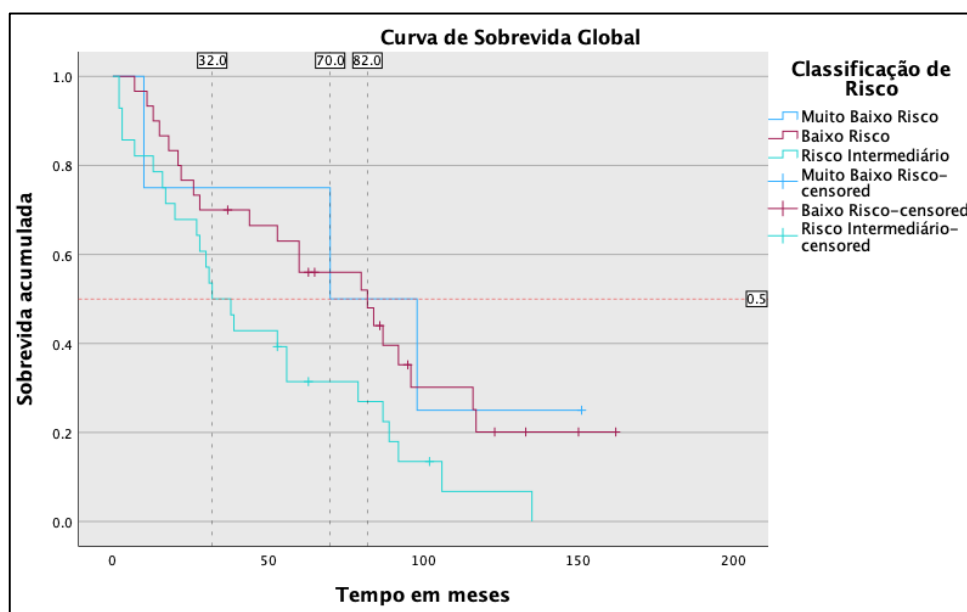


Figura 2 - Curvas de Sobrevida Global.

Mediana de sobrevida para grupo de Muito Baixo Risco 70 meses, Baixo risco 82 meses e Risco intermediário 32 meses.

O tempo de sobrevida livre de progressão apresentou, entre os pacientes classificados como muito baixo risco, baixo risco e risco intermediário, medianas de 70, 60 e 13 meses, respectivamente, conforme ilustrado na **figura 4**.

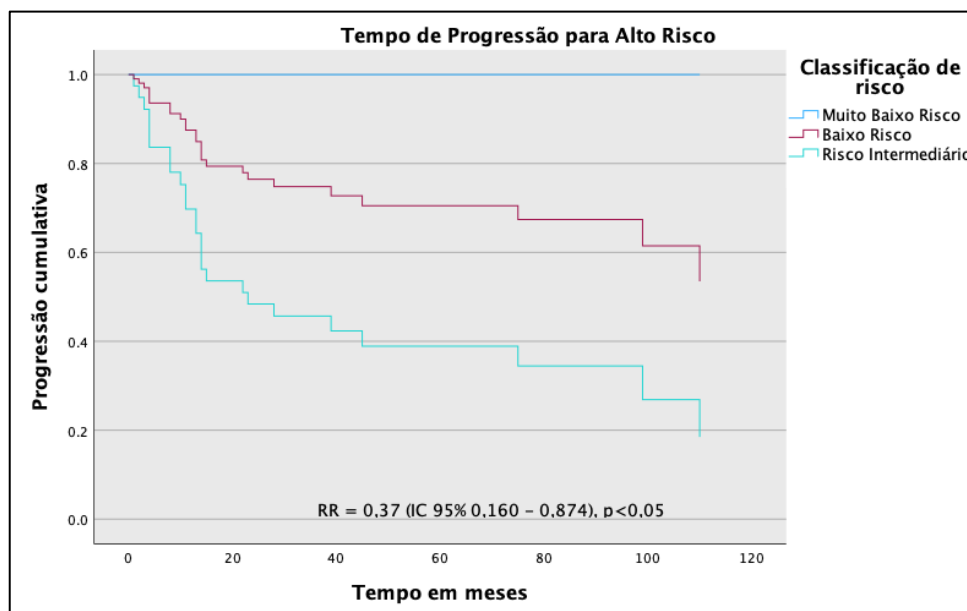


Figura 3 - Tempo de Progressão para Alto Risco.

Pacientes classificados como Muito Baixo Risco apresentam-se como fator de proteção para progressão para NDM Alto Risco com RR de 0,37.

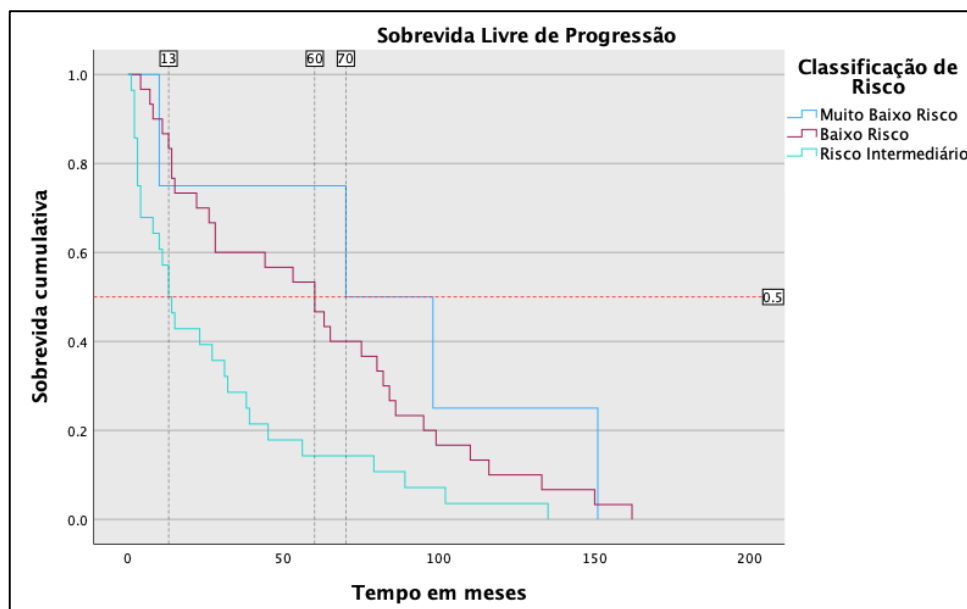


Figura 4 - Sobrevida Livre de Progressão

Mediana de sobrevida livre de progressão para Muito Baixo Risco de 70 meses, Baixo Risco de 60 meses e Risco Intermediário de 13 meses.

Causas de óbito:

Óbito foi o desfecho final encontrado em 79% da amostra (49 indivíduos). A maioria foi de causa desconhecida por se apresentar fora do ambiente hospitalar no qual foi conduzido o estudo. Das causas conhecidas, complicações infecciosas

corresponderam a 61% dos casos e hemorrágicas, 12%, apesar de não apresentarem correlação estatisticamente significativa com estratificação de risco, progressão, neutropenia ou trombocitopenia. Ainda, 6% evoluíram a óbito devido ao desenvolvimento de outra neoplasia de tumor sólido, como neoplasia pulmonar (4%) e neoplasia de mama (2%), sem correlação estatisticamente significativa com exposição a agentes como os hipometilantes.

DISCUSSÃO:

Os dados descritos neste estudo, que abrangeu uma coorte de pacientes com NMD de baixo risco em um centro de referência no sul do Brasil, trazem informações significativas para comparações com outras regiões do país e do mundo. Ao comparar a mediana de idade ao diagnóstico no presente estudo (66 anos) com trabalhos publicados em outras regiões do país, encontram-se valores semelhantes, como em São Paulo (mediana de 68 anos)^{(17) (18)}, e na Amazônia (mediana de 64 anos)⁽¹⁹⁾, mas uma diferença significativa de quase 10 anos em relação a um estudo feito no Rio Grande do Norte (mediana de 57 anos)⁽²⁰⁾.

A maior diferença de mediana de idade ao diagnóstico entre os estudos realizados no país pode envolver a metodologia de seleção amostral, caso do Rio Grande do Norte, com uma amostragem de 29 pessoas, selecionados através da revisão dos laudos de biópsia de medula óssea. A suposição é que a falta de acesso a procedimentos e manifestações clínicas atribuídas a outras doenças é impeditivo para os pacientes chegarem aos centros de referência.

Um importante estudo multicêntrico conduzido na América do Sul, com uma coorte de 1080 pacientes, provenientes do Brasil, da Argentina e do Chile⁽¹⁸⁾, apresenta dados muito semelhantes aos encontrados nos resultados deste trabalho. A mediana de idade ao diagnóstico no Chile foi de 64 anos, na Argentina, de 69 anos e no Brasil, de 68 anos, sem predominância estatística entre os sexos. Mediana nas contagens do hemograma também foram semelhantes, com hemoglobina de 8,5g/dL no Chile, 9,6g/dL na Argentina e 8,6g/dL no Brasil; com neutrófilos de 1337/ μ L no Chile, 1766/ μ L na Argentina e 1604/ μ L no Brasil; e com plaquetas de 83.000/ μ L no Chile e

127.000/ μ L na Argentina e 105.000/ μ L no Brasil. Mais de 50% da coorte apresentava cariótipo normal.

No presente estudo, observou-se uma sobrevida global de 70 meses. Em contraste, o estudo conduzido na América do Sul revelou uma sobrevida global diferenciada com base na estratificação de risco, com diferença relevante nos pacientes com muito baixo risco, alcançando 136 meses na Argentina, 135 meses no Brasil e, no Chile, não foi atingida ao acompanhamento de 204 meses. A pequena quantidade de pacientes classificados como muito baixo risco na coorte deste estudo (4 pacientes) e um óbito precoce de causa desconhecida, ocorrido em 10 meses, possivelmente justificam a sobrevida inferior ao estudo sul-americano.

Dentre os pacientes de baixo risco, a mediana de sobrevida foi maior na coorte da presente pesquisa (82 meses) comparado com 64 meses na Argentina, 70 meses no Brasil e 50 meses no Chile, e menor para pacientes classificados como risco intermediário (32 meses), comparado com 42 meses na Argentina, 36 meses no Brasil e 74 meses no Chile. Para os pacientes de risco intermediário, as diferenças em sobrevida podem estar relacionadas ao uso de hipometilantes, não acessíveis na saúde pública brasileira, enquanto na Argentina estão disponíveis desde 2007 e incluídos nos medicamentos obrigatórios nos planos médicos. A diferença com o Chile, implica no menor número de pacientes chilenos de risco intermediário (26 pacientes com 42% de idade menor que 60 anos).

Dos tratamentos utilizados, o uso de quelação de ferro é um dado de suma importância. Uma metanálise ⁽⁶⁾ realizada com 2450 pacientes com NMD e sobrecarga de ferro em 9 estudos reportaram que apenas 38% receberam quelação de ferro, com uma sobrevida global duas vezes maior para os pacientes com quelação adequada. O achado encontrado foi estatisticamente significativo e reproduzido nas análises da coorte deste estudo, assim como em outros trabalhos semelhantes ⁽⁸⁾ ⁽⁹⁾. Em relação ao uso de EPO, os dados encontrados são consistentes com a literatura ⁽¹²⁾ ⁽¹³⁾ ⁽¹⁴⁾, com achado de fator protetor à resposta por mais de 12 meses ao uso de EPO, também encontrado no estudo de Messa et al. ⁽²¹⁾, no entanto, sem poder de significância estatística.

Outros fatores de impacto na sobrevida de pacientes com NMD de baixo risco que já foram estudados, como a presença de comorbidades ⁽¹¹⁾ ou dependência transfusional ^{(22) (23)}, os quais se associaram a menor sobrevida no presente estudo, no entanto, não atingiram força estatística. A presença de trombocitopenia <50.000/ μ L correlacionada com menor sobrevida também foi encontrada em estudo semelhante com ponto de corte de plaquetas <30.000/ μ L ⁽¹⁰⁾.

Em relação aos desfechos relacionados ao estudo, a sobrevida global apresentou discordâncias com a literatura internacional, como no estudo multicêntrico para validação do R-IPSS, principalmente para os pacientes de muito baixo risco (98 meses) e baixo risco (82 meses), com achados semelhantes aos pacientes classificados com risco intermediário (32 meses) ⁽⁵⁾. As discrepâncias encontradas podem estar relacionadas ao fato de tratamentos não realizados nos pacientes de muito baixo risco e baixo risco na presente coorte em comparação com o estudo citado, com 10% dos pacientes expostos à quimioterapia e 17% à transplante alogênico de medula óssea.

As causas de óbito são semelhantes entre as amostras de diversos estudos ^{(24) (25) (26) (27)}. As principais causas de mortalidade encontradas foram as de etiologia infecciosa e hemorrágica, secundário às citopenias de difícil manejo, como a neutropenia, na qual o uso de estimulador de colônia e normalização de neutrófilos não se correlaciona, necessariamente, com a redução do risco infeccioso; pela proliferação de neutrófilos displásicos e disfuncionais ⁽²⁸⁾; e a trombocitopenia, que a despeito do suporte transfusional, aumenta o risco de aloimunização e refratariedade plaquetária.

CONCLUSÃO:

A NMD é uma doença de características heterogêneas, com variedade de subclassificações e diferentes grupos de risco, podendo se manifestar como uma citopenia assintomática a casos de LMA. O objetivo desse estudo foi incluir o maior número possível de pacientes de baixo risco atendidos na instituição. Apesar das diferenças sociodemográficas, foi possível realizar uma comparação entre essa coorte e grupos de pacientes de outros estados do país — considerando que o Brasil

apresenta escalas continentais por seu tamanho em extensão – e, também, com outros países da América do Sul, com poucas diferenças epidemiológicas.

Apesar do R-IPSS apresentar adequada reprodutibilidade na estratificação de risco nessa coorte, as principais diferenças encontradas se referem à sobrevida global, em que, mesmo em hospital de referência, ainda apresenta-se o desafio assistencial de um diagnóstico precoce, uma vez que muitos pacientes não possuem atendimento direto e aguardam anos por uma avaliação especializada ou acesso aos medicamentos que requerem judicialização e podem atrasar, por meses, o tratamento proposto até sua liberação.

O estudo pode reforçar fatores de risco associados à mortalidade e levantar a importância da quelação adequada de ferro como uma ferramenta aplicável para melhorar os desfechos. Além disso, buscou-se criar alerta para buscar terapêuticas alternativas aos pacientes com perda de resposta ao uso de EPO em menos de 12 meses e para aqueles com plaquetas $<50.000/\mu\text{L}$ ao diagnóstico. Por fim, ainda é necessário ampliar o estudo para pacientes classificados como de alto risco, para uma melhor caracterização da população atendida no serviço, para avaliação em maior escala do uso de hipometilantes ou para estudar o papel do transplante alogênico de medula óssea. Devido à morbimortalidade da NMD, é necessário estimular estudos semelhantes, não apenas para realizar comparações epidemiológicas, mas, também, a fim de traçar estratégias de saúde pública para um atendimento integrado dessa população.

REFERÊNCIAS:

1. **Hasserjian, RP.** Myelodysplastic Syndrome Updated. *Pathobiology*. 2019, Vol. 86, 1, pp. 7-13.
2. **Arber, Daniel, et al.** The 2016 revision to the World Health Organization of myeloid Neoplasm and acute leukemia. *Blood*. 2016, Vol. 127, 1, pp. 2391 - 2405.
3. **Khoury, JD.** The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022, Vol. 36, 1, pp. 1703-1719.

4. **Clark, O and Faleiro, EJM.** Cost of treatment of myelodysplastic syndrome in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010, Vol. 33, 1, pp. 31-34.
5. **Neukirchen, Judith, et al.** Validation of the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter study. *Leukemia Research.* 2014, Vol. 38, 1, pp. 57-64.
6. **Zeidan, AM, et al.** Systematic review and meta-analysis of the effect of iron chelation therapy on overall survival and disease progression in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol.* 2019, Vol. 98, 2, pp. 339-350.
7. **Shenoy, N, et al.** Impact of iron overload and potential benefit from iron chelation in low-risk myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2014, Vol. 124, 6, pp. 873-881.
8. **Delforge, M, et al.** Adequate iron chelation therapy for at least six months improves survival in transfusion-dependent patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2014, Vol. 38, 5, pp. 557-563.
9. **Du, Y, et al.** Observational Monitoring of Patients with Aplastic Anemia and Low/Intermediate-1 Risk of Myelodysplastic Syndromes Complicated with Iron Overload. *Acta Haematol.* 2017, Vol. 138, 2, pp. 119-128.
10. **Gonzalez-Porras, JR, et al.** Spanish Myelodysplastic Syndrome Registry. Prognostic impact of severe thrombocytopenia in low-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer.* 2011, Vol. 117, 24, pp. 5529-5537.
11. **Falantes, JF, et al.** The incorporation of comorbidities in the prognostication of patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma.* 2017, Vol. 58, 8, pp. 1893-1902.
12. **Santini, V.** Treatment of low-risk myelodysplastic syndromes. *Hematology.* 2016, Vol. 15, 1, pp. 462-469.
13. **Platzbecker, U, et al.** Current challenges and unmet medical needs in myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2021, Vol. 35, 8, pp. 2182-2198.
14. **Castelli, R, et al.** Management of anemia in low-risk myelodysplastic syndromes treated with erythropoiesis-stimulating agents: newer and older agents. *Med Oncol.* 2018, Vol. 35, 5, pp. 76-88.
15. **Platzbecker, U, Fenaux, P and Adès, L.** Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. *Blood.* 2019, Vol. 133, 10, pp. 1020-1030.

16. **Bennett, John and MDS Foundation's Working Group on Transfusional Ir.** Overload Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 2008, Vol. 83, 11, pp. 858-861.
17. **Cliquet, MG, et al.** Perfil clínico-laboratorial e sobrevida dos pacientes com síndrome mielodisplásica atendidos no ambulatório de hematologia da FCMS-PUC-SP/CHS. *Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba.* 2014, Vol. 16, 1, pp. 30-34.
18. **Belli, CB, Pinheiro, RF and Bestach, Y.** Myelodysplastic syndromes in South America: a multinational study of 1080 patients. *Am J Hematol.* 2015, Vol. 90, 10, pp. 851-858.
19. **Fraiji, N.** Aspectos Clínicos, laboratoriais de pacientes com Síndrome Mielodisplásica e relação com marcadores prognósticos da FHEMOAM. *Aspectos Clínicos, laboratoriais de pacientes com Síndrome Mielodisplásica e relação com marcadores prognósticos da FHEMOAM.* [Dissertação (Mestrado em Mestrado em Ciências Aplicadas a Hematologia)]. Manaus, Amazônia, Brasil : Universidade do Estado do Amazonas, 2013.
20. **Junior, F and Antonio, M.** Sociodemographic and clinical profile of patients with myelodysplastic syndromes. *Biosci. j.* 2014, Vol. 30, 4, pp. 1269-1277.
21. **Messa, E, Gioia, D and Masiera, E.** Effects of erythropoiesis-stimulating agents on overall survival of International Prognostic Scoring System Low/Intermediate-1 risk, transfusion-independent myelodysplastic syndrome patients: a cohort study. *Haematologica.* 2019, Vol. 104, 1, pp. 4-8.
22. **Castelli, R, Schiavon, R and Deliliers, GL.** The impact of anaemia, transfusion dependency, comorbidities and polypharmacy in elderly patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Med Oncol.* 2018, Vol. 35, 5, pp. 33-43.
23. **Chan, LS, Shapiro, R and Buckstein, R.** Initial transfusion intensity predicts survival in myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma.* 2014, Vol. 55, 10, pp. 2296-2300.
24. **Dayyani, F, Conley, AP and Strom, SS.** Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer.* 2010, Vol. 116, 9, pp. 2171-2179.
25. **Alonso-Fernandez-Gatta, M, Martin-Garcia, A and Martin-Garcia, AC.** Predictors of cardiovascular events and all-cause of death in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol.* 2021, Vol. 195, 4, pp. 536-541.

26. **Nachtkamp, K, Stark, R and Strupp, C.** Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol.* 2016, Vol. 95, 6, pp. 937-944.
27. **Montoro, J.** Study of Causes of Death in Patients with Myelodysplastic Syndrome: A Single Institution Experience. *Blood.* 2011, Vol. 118, 21, pp. 5026-5029.
28. **Hutzschenreuter, F, et al.** Granulocyte and granulocyte-macrophage colony stimulating factors for newly diagnosed patients with myelodysplastic syndromes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016, Vol. 2, 2.