



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA
MESTRADO EM PATOLOGIA

ROBERTO LIBORIO FEITOSA

**ANÁLISE DA TERAPÊUTICA COM AGENTES HIPOMETILANTES SOBRE A
SOBREVIDA EM PORTADORES DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICA,
CORRELACIONANDO COM FATORES CLÍNICOS, HEMATOLÓGICOS,
CITOPATOGENÉTICOS E ÍNDICES PROGNÓSTICOS.**

FORTALEZA

2018

ROBERTO LIBORIO FEITOSA

ANÁLISE DA TERAPÊUTICA COM AGENTES HIPOMETILANTES SOBRE A
SOBREVIDA EM PORTADORES DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICA,
CORRELACIONANDO COM FATORES CLÍNICOS, HEMATOLÓGICOS,
CITOPATOGENÉTICOS E ÍNDICES PROGNÓSTICOS.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Patologia. Área de Concentração: Oncologia.

Orientador: Prof. Dr. Ronald Feitosa Pinheiro

Fortaleza

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- F336a Feitosa, Roberto Liborio.
Análise da terapêutica com agentes hipometilantes sobre a sobrevida em portadores de síndrome mielodisplásica, correlacionando com fatores clínicos, hematológicos, citopatogenéticos e índices prognósticos. / Roberto Liborio Feitosa. – 2018.
169 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, 2018.
Orientação: Prof. Dr. Ronald Feitosa Pinheiro.
1. Agentes hipometilantes. 2. Síndrome mielodisplásica. 3. Azacitidina. 4. Decitabina. 5. Tratamento. I. Título.

CDD 571.9

ROBERTO LIBORIO FEITOSA

ANÁLISE DA TERAPÊUTICA COM AGENTES HIPOMETILANTES SOBRE A
SOBREVIDA EM PORTADORES DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICA,
CORRELACIONANDO COM FATORES CLÍNICOS, HEMATOLÓGICOS,
CITOPATOGENÉTICOS E ÍNDICES PROGNÓSTICOS.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Patologia. Área de Concentração: Oncologia.

Aprovado em ____/____/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ronald Feitosa Pinheiro (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^ª. Dra Sílvia Maria Meira Magalhães
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Luiz Ivando Pires Ferreira Filho
Universidade Federal do Piauí (UFPI)

A Deus, a Quem tudo devo.

Ao meu pai, Pedro Roberson Feitosa, exemplo de honradez e sinceridade.

À minha mãe, Maria José Feitosa e Castro, por sua perseverança e inabalável fé.

À minha noiva, Juliana Raulino de Almeida Machado, pelo amor incondicional e dedicação extrema.

Aos meus irmãos, pela cumplicidade e parceria.

Aos meus sobrinhos, pela alegria de sua existência.

À minha prima Irlene Feitosa, por sua onipresença e amor maternal.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Ronald Feitosa Pinheiro, pela excelente orientação e pelo convite e estímulo constante para o desenvolvimento desta dissertação e aprimoramento acadêmico.

À Prof^ª. Dra. Sílvia Maria Meira Magalhães, ao Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins e ao Prof. Dr. Luiz Ivando Pires Ferreira Filho pelo tempo dispendido ao aceitar compor a banca examinadora e fazer sugestões de extrema valia para o melhor desenvolvimento e aperfeiçoamento desta dissertação de Mestrado.

Especialmente a todos os pacientes e seus respectivos familiares, que são o fim maior de todo estudo e pesquisa na área médica e sem os quais não haveria esta dissertação.

Aos pesquisadores do Laboratório de Citogenômica do Câncer da UFC atuais e pregressos Doutora Juliana Custódio, Doutor Howard Lopes Jr., Doutoranda Daniela de Paula, Mestranda Roberta Taiane e demais componentes.

Ao Dr. José Otho Leal Nogueira pela amizade e o amor quase paternal, pelo estímulo constante e, acima de tudo, por servir de espelho de profissional exemplar e dedicado à Medicina e aos pacientes.

Ao Dr. Francisco George Magalhães de Oliveira também pela amizade que extrapola os limites do companheirismo profissional, pelo carinho e preocupação constantes e pelo exemplo de profissional dedicado à profissão e aos pacientes e incentivador contumaz.

Ao Dr. Aglaêrton Silva Pinheiro por sua amizade fraternal e assistência nos momentos mais difíceis sejam profissionais ou de foro íntimo.

À Dra. Maiza Colares, chefe da Clínica Médica do HGF e aos demais staffs deste serviço por toda a torcida e incentivo.

Ao Dr. Rodrigo Monteiro Veras, chefe do Serviço de Hematologia do HGF, por seu apoio e ao Dr. João Paulo Caxilé Barbosa, hematologista, do ambulatório de SMD do HGF.

À funcionária do departamento de Patologia e Medicina Legal da UFC Valéria Cordeiro de Oliveira por toda a ajuda dispendida perante todo e qualquer problema.

Aos colegas do Mestrado Acadêmico, em especial à Cinthya Andrade, por compartilhar das angústias e ajuda nas dificuldades da pesquisa.

Aos acadêmicos Yukio Ogawa e Vítor César pela ajuda, tempo dedicado e auxílio prestado para coleta e tabulação de dados.

“Você é tudo aquilo o que você desejar
ser” (Autor desconhecido)

RESUMO

A terapia com agentes hipometilantes, Azacitidina e Decitabina, surgiu há relativamente poucos anos como uma alternativa de tratamento para a síndrome mielodisplásica. Uma parcela desconhecida de pacientes utilizava estes medicamentos no acompanhamento em serviços especializados de hematologia em Fortaleza – Ceará, tanto no Hospital Universitário da Universidade Federal do Ceará quanto no Hospital Geral de Fortaleza. Buscou-se identificar todos os pacientes que receberam Azacitidina e Decitabina para tratamento de síndrome mielodisplásica em ambos os serviços de hematologia até a data de 28 de fevereiro de 2018, definir a sobrevida dos mesmos e analisar quais os fatores epidemiológicos, hematológicos, índices de comorbidades e escores prognósticos seriam capazes de influenciar a mesma. A partir disto, através de um estudo retrospectivo analítico-descritivo, revisaram-se os dados de prontuários médicos de todos os portadores de síndrome mielodisplásica que tivessem recebido pelo menos uma dose sequer de um dos agentes hipometilantes em ambos os serviços especializados de hematologia. Identificou-se uma amostra total de 52 pacientes, a média de idade foi de 69,7 anos, houve predomínio do sexo masculino com uma proporção de 51,9%. Os usuários de Azacitidina representaram 59,6% do total, enquanto a Decitabina isoladamente foi empregada por um total de 26,9% e uma parcela de 12,5% de pacientes usou de forma sequenciada ambos os agentes hipometilantes. O *Myelodysplastic Syndrome – comorbidity index* apresentou 80,8% dos pacientes categorizados como baixo risco e o índice de comorbidades de Charlson ajustado para a idade apresentava um escore de três ou menos para 57,7% do total da amostra. Cariótipo desfavorável caracterizava 55,3% dos pacientes que possuíam este exame disponível. Os índices prognósticos Revised - *International Prognostic Scoring System* e World Health Organization Classification – based Prognostic Scoring System apresentaram categorização em alto risco para 71,1% e 84,2% da amostra disponível, respectivamente. Hemoglobina maior ou igual a 8 g/dL à época do início da terapia hipometilante foi a única variável associada de forma estatisticamente significativa à ocorrência de resposta terapêutica à Azacitidina ou Decitabina. Desfechos clínicos de sucesso ou falha aos agentes hipometilantes foram influenciados de forma significativa estatisticamente pela ocorrência de melhora hematológica nos setores eritrocitário e plaquetário. Uma maioria de 57,7% da amostra recebeu ao todo seis ciclos terapêuticos de hipometilantes. A mediana de tempo de sobrevida livre de eventos obtida pelo total de pacientes foi de 18,9 meses quando do diagnóstico de síndrome de mielodisplásica e de 10,7 meses quando do início do tratamento. Concluiu-se que apresentar um subtipo de síndrome mielodisplásica sem excesso de blastos e receber um número mínimo de três ciclos

terapêuticos de um dos agentes hipometilantes foram as únicas variáveis que se associaram de forma significativa estatisticamente com a sobrevida livre de eventos estabelecida para a época do diagnóstico de síndrome mielodisplásica. Plaquetas de pelo menos 50 mil/mm³, não apresentar dependência transfusional de plaquetas, apresentar resposta terapêutica nos parâmetros de hemograma em setores eritrocitário e plaquetário, desenvolver alguma resposta terapêutica favorável à Azacitidina ou Decitabina e receber pelo menos três ciclos de agentes hipometilantes foram as únicas variáveis que apresentaram uma associação estatisticamente significativa quanto à sobrevida livre de eventos estabelecida para o momento do início do tratamento hipometilante.

Palavras-chave: Agentes hipometilantes. Síndrome mielodisplásica. Azacitidina. Decitabina. Tratamento. Sobrevida.

ABSTRACT

Therapy with hypomethylating agents, Azacitidine and Decitabine, has emerged relatively recently as an alternative treatment for myelodysplastic syndrome. An unknown number of patients used these drugs in follow - up at specialized hematology services in Fortaleza - Ceará, both at the University Hospital of the Federal University of Ceará and at the General Hospital of Fortaleza. We attempted to identify all the patients who received Azacitidine and Decitabine for the treatment of myelodysplastic syndrome in both hematology services until February 28, 2018, to define their survival and to analyze the epidemiological, hematological, and comorbidities factors and prognostic scores that would be able to influence it. From this, through an analytical-descriptive retrospective study, the medical records of all patients with myelodysplastic syndrome who had received at least one dose of one of the hypomethylating agents in both specialized hematology services were reviewed. A total sample of 52 patients was identified, mean age was 69.7 years, male predominance was 51.9%. Azacitidine users accounted for 59.6% of the total, while Decitabine alone was used for a total of 26.9% and a portion of 12.5% of patients used sequenced both hypomethylating agents. Myelodysplastic Syndrome - comorbidity index presented 80.8% of the patients classified as low risk and the age - adjusted Charlson comorbidities index had a score of three or less for 57.7% of the total sample. An unfavorable karyotype characterized 55.3% of patients who had this test available. The prognostic indices Revised - International Prognostic Scoring System and World Health Organization Classification - based Prognostic Scoring System presented high risk categorization for 71.1% and 84.2% of the available sample, respectively. Hemoglobin greater than or equal to 8 g / dL at the time of initiation of hypomethylation therapy was the only statistically significant variable associated with the occurrence of a therapeutic response to Azacitidine or Decitabine. Clinical outcomes of success or failure of hypomethylating agents were significantly influenced by the occurrence of hematologic improvement in the erythrocyte and platelet sectors. A majority of 57.7% of the sample received altogether only six therapeutic cycles of hypomethylants. The median events free survival time obtained by total patients was 18.9 months at diagnosis of myelodysplastic syndrome and 10.7 months at the time of initiation of treatment. It was concluded that presenting a subtype of myelodysplastic syndrome without excess blasts and receiving a minimum of three therapeutic cycles of one of the hypomethylating agents were the only variables that were statistically significantly associated with the events free survival established for the time of diagnosis of the syndrome myelodysplastic. Platelet count of at least 50,000 / mm³, the absence of transfusional dependence of platelets, therapeutic response in peripheral blood

parameters in the erythrocyte and platelet count, favorable therapeutic response to Azacitidine or Decitabine and treatment with at least three cycles of hypomethylating agents were the only variables that presented a statistically significant association with the event-free survival established for the moment of initiation of the hypomethylating treatment.

Keywords: Hypomethylating agents. Myelodysplastic syndrome. Azacitidine. Decitabine. Treatment. Survival.

Lista de Figuras

Figura 1 - Curva de sobrevida livre de eventos por Kaplan-Meier, em dias, desde o início do diagnóstico de SMD.	107
Figura 2 Curva de sobrevida livre de eventos por Kaplan-Meier, em dias, desde o início do uso dos agentes hipometilantes (AHM).	109
Figura 3 - Curva de sobrevida livre de eventos por Kaplan-Meier, em dias, do diagnóstico até antes do início do uso de agente hipometilante (AHM).	110
Figura 4 - Curvas de sobrevida livre de progressão, em dias, por Kaplan-Meier, desde o diagnóstico de SMD.	111
Figura 5 – Curva de sobrevida livre de progressão, em dias, por Kaplan-Meier, desde o início do uso de AHM.	112
Figura 6 – Curva de sobrevida de evolução para LMA, em dias, por Kaplan-Meier, desde o diagnóstico de SMD.	113
Figura 7 - Curva de sobrevida de evolução para LMA, em dias, por Kaplan-Meier, desde o início do uso de AHM.	114
Figura 8 - Curva de sobrevida geral, em dias, por Kaplan-Meier, desde o diagnóstico de SMD.	115
Figura 9 - Curva de sobrevida geral, em dias, por Kaplan-Meier, desde o início do uso de AHM.	116
Figura 10 - Curvas de função de sobrevida livre de eventos, por Kaplan-Meier, em dias, desde o diagnóstico de SMD, quanto ao tipo de agente hipometilante (AHM) utilizado seja uso isolado ou de ambos de forma sequenciada.	117
Figura 11 - Curvas de função de sobrevida livre de eventos, por Kaplan-Meier, em dias, desde o diagnóstico de SMD, quanto ao tipo de Agente Hipometilante (AHM) utilizado seja uso isolado ou de ambos de forma sequenciada.	118
Figura 12 - Curvas de função de sobrevida livre de eventos, em dias, por Kaplan-Meier, quanto ao subtipo de SMD, com excesso de blastos (EB) ou sem excesso de blastos (EB), calculadas a partir do diagnóstico de SMD.	124
Figura 13 - Curvas de função de sobrevida livre de eventos, em dias, por Kaplan-Meier, quanto ao número de ciclos de Agentes Hipometilantes (AHM) utilizados, se pelo menos 3 ou abaixo de 3, calculadas a partir do diagnóstico de SMD.	125
Figura 14 - Curvas de função de sobrevida livre de eventos, em dias, por Kaplan-Meier, quanto ao número de ciclos de Agentes Hipometilantes (AHM) utilizados,	

se 5 ou mais ou abaixo de 5, calculadas a partir do diagnóstico de SMD.	125
Figura 15 – Curvas de função de sobrevida livre de eventos, em dias, por Kaplan-Meier, para a variável nível de plaquetas, se pelo menos 50 mil ou abaixo de 50 mil por mm ³ , ao diagnóstico de SMD, avaliadas desde o início do uso de AHM.	130
Figura 16 – Curvas de função de sobrevida livre de eventos, em dias, por Kaplan-Meier, para a variável dependência transfusional de concentrado de plaquetas (CP), avaliadas desde o início do uso de AHM.	131
Figura 17 – Curvas de função de sobrevida livre de eventos, em dias, por Kaplan-Meier, para a variável presença de resposta eritrocitária ao tratamento, avaliadas desde o início do uso de AHM.	132
Figura 18 – Curvas de função de sobrevida livre de eventos, em dias, por Kaplan-Meier, para a variável presença de resposta plaquetária ao tratamento, avaliadas desde o início do uso de AHM.	133
Figura 19 - Curvas de função de sobrevida livre de eventos, em dias, por Kaplan-Meier, para a variável número de ciclos de Agentes Hipometilantes (AHM) utilizados, 3 ou mais ou abaixo de três ciclos durante o tratamento, avaliadas desde o início do uso de AHM.	134
Figura 20 - Curvas de função de sobrevida livre de eventos, em dias, por Kaplan-Meier, para a variável número de ciclos de Agentes Hipometilantes (AHM), cinco ou mais ou abaixo de cinco ciclos durante o tratamento, avaliadas desde o início do uso de AHM.	135
Figura 21 - Curvas de função de sobrevida livre de eventos, em dias, por Kaplan-Meier, para a variável resposta terapêutica à Azacitidina (AZA) ou Decitabina (DAC), avaliadas desde o início do uso de AHM.	136

Lista de Quadros

Quadro 1 - Classificação das Síndromes Mielodisplásicas (SMD) pela FAB	37
Quadro 2 - Índice de avaliação de risco IPSS	37
Quadro 3 - Classificação da OMS, 2001, das Síndromes Mielodisplásicas (SMD)	39
Quadro 4 - Classificação revisada das Síndromes Mielodisplásicas (SMD) da OMS, 2008	40
Quadro 5 - Classificação de risco de prognóstico das SMD pelo WPSS da OMS, 2012	41
Quadro 6 - Índice de avaliação de risco revisado – IPSS (R- IPSS)	42
Quadro 7 - Classificação revisada das Síndromes Mielodisplásicas (SMD) da OMS, 2016	43
Quadro 8 - Índice de Escore de Comorbidades de Charlson, corrigido pela Idade(ICCAI)	45
Quadro 9 - Myelodysplastic Disease Syndrome - specific comorbidity index (MDS – CI)	47
Quadro 10 - Proposta de revisão de melhora hematológica dos critérios do International Working Group (IWG)	60
Quadro 11 - Proposta de revisão dos critérios de resposta do International Working Group para alterar a história natural de SMD	61
Quadro 12 - Frequências das variáveis sexo, faixa etária, procedência, exposição a substâncias tóxicas, subtipo de SMD e tipo de agente hipometilante utilizado para a amostra do grupo de estudo (GE).	68
Quadro 13 - Distribuição da frequência (f) absoluta e relativa (porcentagem) do tipo de AHM empregado de acordo com as variáveis sexo, faixa etária, procedência, exposição a substâncias tóxicas, subtipo de SMD (categorias com excesso de blastos e sem excesso de blastos e depois todos os subtipos originais) para o GE.	69
Quadro 14 - Frequências (f) absoluta e relativa (%) dos desfechos especificados em todas as suas categorias e estratificados quanto aos subtipos de SMD, se com excesso de blastos (EB) ou sem excesso de blastos (EB), bem como pela categoria	

de agente hipometilante (AHM) utilizado durante todo o acompanhamento clínico.	70
Quadro 15 - Associação das variáveis sexo, faixa etária, procedência e exposição a substâncias tóxicas com os desfechos clínicos.	71
Quadro 16 - Associação das variáveis subtipo de SMD (todas as divisões e apenas categorizadas em com excesso ou sem excesso de blastos – EB) e tipo de AHM com os desfechos clínicos.	72
Quadro 17 - Associação das categorias específicas de desfechos obtidos quanto ao tipo de agente hipometilante utilizado durante o tratamento (TTO).	73
Quadro 18 - Frequência (f) de pacientes com índices de comorbidades disponíveis ao longo da evolução clínica por conta da SMD (MDS-CI).	75
Quadro 19 - Frequência (f) de pacientes com índice de comorbidade ICCAI.	75
Quadro 20 – Distribuição de frequência (f) das categorias dos índices de comorbidade MDS-CI e ICCAI com o tipo de agente hipometilante (AHM) empregado durante o acompanhamento clínico.	76
Quadro 21 - Associação das variáveis MDS-CI e ICCAI do GE com os desfechos.	77
Quadro 22 - Tipo(s) de citopenia(s) periférica(s) ao exame de hemograma ao início do acompanhamento clínico por SMD do GE.	78
Quadro 23 - Tipo(s) de citopenia(s) periférica(s) ao exame de hemograma ao início do tratamento com agente hipometilante(AHM).	78
Quadro 24 - Associação do nível de hemoglobina, contagem de neutrófilos e contagem de plaquetas, ao diagnóstico de SMD, com os desfechos clínicos	80
Quadro 25 - Associação do nível de hemoglobina, contagem de neutrófilos e contagem de plaquetas, ao início do uso de AHM, com os desfechos clínicos.	81
Quadro 26 - Frequência (f) absoluta e relativa (%) de distribuição dos pacientes do GE quanto ao critério de dependência transfusional de concentrado de hemácias (CH) e de concentrado de plaquetas (CP).	82
Quadro 27 - Frequência (f) de distribuição da variável dependência transfusional de concentrado de hemácias (CH) e de concentrado de plaquetas (CP) correlacionada ao tipo de AHM empregado.	83

Quadro 28 - Associação da variável dependência transfusional de concentrado de hemácias (CH) e de dependência transfusional de concentrado de plaquetas (CP) quanto aos desfechos clínicos.	84
Quadro 29 - Associação da presença ou ausência de resposta terapêutica ao uso de agente hipometilantes quanto às variáveis hematológicas: resposta eritrocitária, neutrofílica e plaquetária quanto aos desfechos clínicos de sucesso ou falha ao TTO.	85
Quadro 30 - Associação das respostas terapêuticas hematológicas das séries eritrocitária, neutrofílica e plaquetária quanto ao tipo de Agente Hipometilante utilizado.	86
Quadro 31 - Associação da ocorrência ou não de melhora hematológica geral (resposta eritrocitária e/ou neutrofílica e/ou plaquetária) quanto ao tipo de agente hipometilante (AHM) utilizado.	87
Quadro 32 - Associação da ocorrência de resposta hematológica (resposta eritrocitária e/ou neutrofílica e/ou plaquetária) quanto ao tipo de Agente Hipometilante utilizado.	88
Quadro 33 - Presença de resposta terapêutica (completa ou parcial) dos parâmetros de medula óssea após uso de AHM para um total de 29 pacientes e dos parâmetros de resposta citogenética (completa ou parcial) para um total de 08 pacientes, associados aos desfechos de sucesso ou falha ao AHM.	89
Quadro 34 - Associação da ocorrência ou não de resposta medular (completa ou parcial) e de resposta citogenética (completa ou parcial) quanto ao tipo de agente hipometilante (AHM) utilizado.	90
Quadro 35 - Achados de alterações hematológicas de displasia, por Mielograma, ao diagnóstico de SMD, para o GE.	91
Quadro 36 - Associação das variáveis do tipo de alteração displásica, por Mielograma, ao diagnóstico de SMD com os desfechos.	91
Quadro 37 - Achados de celularidade da medula óssea ao estudo de biópsia óssea ao diagnóstico de SMD.	92
Quadro 38 - Associação dos achados de celularidade da medula óssea ao estudo	

de biópsia de medula óssea, das amostras disponíveis (quarenta pacientes) do GE, à época do diagnóstico de SMD, com os desfechos clínicos.	92
Quadro 39 - Distribuição da frequência das categorias de cariótipo para as amostras disponíveis (trinta e oito pacientes) do GE.	93
Quadro 40 - Distribuição do perfil de categorias de cariótipo, para as amostras disponíveis (trinta e oito pacientes), quanto ao tipo de AHM do GE.	94
Quadro 41 - Associação da variável cariótipo com os desfechos clínicos para aqueles do GE que possuíam este disponível (trinta e oito pacientes).	94
Quadro 42 - Distribuição das frequências (f) dos pacientes do GE (trinta e oito indivíduos), avaliando a associação dos índices prognósticos IPSS, IPSS-R e WPSS quanto ao tipo de AHM utilizado.	95
Quadro 43 - Associação das variáveis de índices prognósticos IPSS, IPSS-R e WPSS (trinta e oito pacientes) com os desfechos clínicos de sucesso ou falha ao AHM.	96
Quadro 44 - Frequência (f) de tolerância ao uso terapêutico e de reações adversas, bem como detalhamento do perfil das mesmas, em relação à Azacitidina (AZA) (trinta e nove pacientes).	98
Quadro 45 - Frequência (f) de tolerância ao uso terapêutico e de reações adversas, bem como especificação do perfil das mesmas, em relação à Decitabina (DAC) (vinte e um pacientes).	99
Quadro 46 - Frequência (f) do número de ciclos terapêuticos de agentes hipometilantes utilizados pelos pacientes do grupo de estudo (GE).	100
Quadro 47 – Frequência (f) absoluta do número de ciclos terapêuticos prescritos de acordo com o tipo de agente hipometilante empregado, isoladamente ou uso de ambos de forma sequenciada.	101
Quadro 48 - Associação do número de ciclos de agentes hipometilantes (AHM) utilizados, se quatro ou mais ou menos de quatro, com os desfechos clínicos de sucesso e falha ao AHM.	102

Quadro 49 - Frequência (f) absoluta e percentuais de resposta (completa ou parcial) ao uso terapêutico de cada agente hipometilante isoladamente e, depois, de forma agrupada.	103
Quadro 50 - Associação entre a ocorrência de resposta (completa ou parcial) terapêutica à Azacitidina (AZA) ou à Decitabina (DAC) com os desfechos clínicos.	103
Quadro 51 - Associação da ocorrência de resposta (completa ou parcial) terapêutica à Azacitidina (AZA) ou à Decitabina (DAC), de forma agrupada, com os desfechos clínicos.	104
Quadro 52 - Associação das variáveis sexo, faixa etária, procedência, exposição a substâncias tóxicas, subtipos de SMD com excesso de blastos (EB) ou sem excesso de blastos (EB), nível de hemoglobina (Hb), neutrófilos (Nt) e de plaquetas (Pt) ao início do uso de AHM, categoria de cariótipo, IPSS, IPSS-R, WPSS, MDS-CI e ICCAI, dependência transfusional de concentrado de hemácias (CH) e de plaquetas (CP), avaliada quanto a ocorrência de resposta (completa ou parcial) a AZA ou DAC.	105
Quadro 53 - Médias e medianas do tempo de sobrevida livre de eventos, em dias, desde o diagnóstico de SMD.	107
Quadro 54 - Média e mediana do tempo de sobrevida livre de eventos, em dias, a partir do início do uso do agente hipometilante	108
Quadro 55 - Média e mediana do tempo de sobrevida livre de eventos, em dias, do diagnóstico até antes do uso de agentes hipometilantes.	110
Quadro 56 - Média e mediana do tempo de sobrevida livre de progressão, em dias, desde o diagnóstico de SMD.	111
Quadro 57 - Média e mediana do tempo de sobrevida livre de progressão, em dias, desde o início do uso de agentes hipometilantes (AHM).	112
Quadro 58 - Média e mediana do tempo de sobrevida de evolução para LMA, em dias, desde o diagnóstico de SMD.	112

Quadro 59 - Média e mediana do tempo de sobrevida de evolução para LMA, em dias, desde o início do AHM.	113
Quadro 60- Média e mediana do tempo de sobrevida geral, em dias, desde o diagnóstico de SMD.	114
Quadro 61- Média e mediana do tempo de sobrevida geral, em dias, desde o início do AHM.	115
Quadro 62- Média e mediana para tempo de sobrevida livre de eventos, desde o diagnóstico de SMD, em dias, por categoria de hipometilante usado, seja isoladamente ou uso de ambos de forma sequenciada.	116
Quadro 63- Média e mediana para tempo de sobrevida livre de eventos, desde o início do uso de AHM, em dias, por categoria de hipometilante usado, seja isoladamente ou uso de ambos de forma sequenciada.	118
Quadro 64 - Avaliação das médias, medianas, Log Rank (Mantel Cox) com associação Qui- quadrado e nível de significância $p < 0,05$ da sobrevida livre de eventos, por Kaplan-Meier, em dias, avaliada a partir do diagnóstico de SMD em função das variáveis: faixa etária, exposição a substâncias tóxicas, procedência, sexo, categorias de subtipo de SMD, cariótipo, IPSS, IPSS-R, WPSS, MDS-CI e ICCAI.	120
Quadro 65 - Avaliação das médias, medianas, Log Rank (Mantel Cox) com associação Qui-quadrado e nível de significância $p < 0,05$ da sobrevida livre de eventos, por Kaplan-Meier, em dias, avaliada a partir do diagnóstico de SMD em função das variáveis: faixa de hemoglobina, neutrófilos e plaquetas à época do diagnóstico de SMD e, depois, ao momento do início do uso de AHM, dependência transfusional de concentrado de hemácias (CH) e de concentrado de plaquetas (CP), ocorrência de resposta terapêutica nos parâmetros hematológicos: eritrocitário, neutrofílico e plaquetário, além da presença ou não de resposta medular, citogenética e a pelo menos o uso de um dos AHM e efeito do uso de pelo menos três ciclos ou menos de três ciclos e de pelo menos cinco ciclos ou menos de cinco ciclos de AHM ao longo do acompanhamento e resposta terapêutica a pelo menos um dos AHM.	121
Quadro 66 - Resultados da avaliação da covariável do subtipo de SMD (com EB	

ou sem EB), por regressão logística Cox para as médias das curvas de sobrevida livre de eventos, avaliados desde o momento do diagnóstico de SMD. 124

Quadro 67 - Resultados da avaliação da covariável do número de ciclos de AHM utilizados, se pelo menos três ou abaixo de três, por regressão logística Cox para as médias das curvas de sobrevida livre de eventos, avaliados desde o momento do diagnóstico de SMD. 124

Quadro 68 - Resultados da avaliação da covariável do número de ciclos de AHM utilizados, se pelo menos cinco ou abaixo de cinco, por regressão logística Cox das médias de curvas de sobrevida livre de eventos desde o momento do diagnóstico de SMD. 126

Quadro 69 - Avaliação das médias, medianas, Log Rank (Mantel Cox) com associação Qui- quadrado e nível de significância $p < 0,05$ da sobrevida livre de eventos, por Kaplan-Meier, em dias, avaliada a partir do uso terapêutico do uso de Agentes Hipometilantes (AHM) em função da variáveis: faixa etária, exposição a substâncias, procedência, sexo, cariótipo, IPSS, IPSS-R, WPSS, MDS-CI e ICCAI. 126

Quadro 70 - Avaliação das médias, medianas, Log Rank (Mantel Cox) com correlação Qui-quadrado e nível de significância $p < 0,05$ da sobrevida livre de eventos, por Kaplan-Meier, em dias, avaliada a partir do uso terapêutico do uso de Agentes Hipometilantes (AHM) em função das variáveis: faixa de hemoglobina, neutrófilos e plaquetas à época do diagnóstico de SMD e, depois, ao momento do início do uso de AHM, dependência transfusional de concentrado de hemácias (CH) e de concentrado de plaquetas (CP), ocorrência de resposta terapêutica nos parâmetros hematológicos eritrocitário, neutrofílico e plaquetário, além da presença ou não de resposta medular, citogenética e a pelo menos o uso de um dos AHM e efeito do uso de pelo menos três ciclos ou mais ou menos de três ciclos, uso de pelo menos cinco ciclos de AHM ou menos e resposta a pelo menos um dos AHM . 127

Quadro 71 - Resultados da avaliação da covariável faixa de plaquetas, se pelo menos 50 mil ou abaixo de 50 mil por mm^3 ao diagnóstico de SMD, em dias, por regressão logística tipo Cox para as médias das curvas de sobrevida livre de

eventos, desde o início do uso de agentes hipometilantes (AHM).	130
Quadro 72 - Resultados da avaliação da covariável dependência transfusional de concentrado de plaquetas (CP), em dias, por regressão logística tipo Cox para as médias das curvas de sobrevida livre de eventos, desde o início do uso de agentes hipometilantes (AHM).	131
Quadro 73 - Resultados da avaliação da covariável resposta eritrocitária ao tratamento, em dias, por regressão logística tipo Cox para as médias das curvas de sobrevida livre de eventos, desde o início do uso de agentes hipometilantes (AHM).	132
Quadro 74 - Resultados da avaliação da covariável resposta plaquetária ao tratamento, em dias, por regressão logística tipo Cox para as médias das curvas de sobrevida livre de eventos, desde o início do uso de agentes hipometilantes (AHM).	133
Quadro 75 - Resultados da avaliação da covariável do número de ciclos de agentes hipometilantes (AHM), três ou mais ou abaixo de três, em dias, por regressão logística tipo Cox para as médias das curvas de sobrevida livre de eventos, desde o início do uso de agentes hipometilantes (AHM).	134
Quadro 76 - Resultados da avaliação da covariável do número de ciclos de agentes hipometilantes (AHM), cinco ou mais ou abaixo de cinco, em dias, por regressão logística tipo Cox para as médias das curvas de sobrevida livre de eventos, desde o início do uso de agentes hipometilantes (AHM).	135
Quadro 77 - Resultados da avaliação da covariável ocorrência de resposta terapêutica ao uso de Azacitidina (AZA) ou Decitabina (DAC), de forma agrupada, em dias, por regressão logística tipo Cox para as médias das curvas de sobrevida livre de eventos, desde o início do uso de agentes hipometilantes (AHM).	136
Quadro 78 - Resumo comparativo de variáveis analisadas e seus respectivos resultados obtidos para cada tipo de agente Hipometilante utilizado no decorrer do tratamento (TTO).	137
Quadro 79 - Resumo comparativo de variáveis analisadas e seus respectivos resultados obtidos para cada desfecho avaliados, sucesso ou falha ao AHM, ao final do acompanhamento clínico.	139

Lista de Abreviaturas

5caC	<i>5-carboxilcitosina</i>
5fc	<i>5-formilcitosina</i>
5hmC	<i>5-hidroximetilcitosina</i>
5mC	<i>5-metilcitosina</i>
AA	<i>Agentes Alquilantes</i>
AHM	<i>Agente Hipometilante</i>
AHM	<i>Agentes Hipometilantes</i>
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
AR	<i>Anemia Refratária</i>
AREB	<i>Anemia Refratária com Excesso de Blastos</i>
AREB I	<i>Anemia Refratária com Excesso de Blastos do Tipo I</i>
AREB II	<i>Anemia Refratária com Excesso de Blastos do Tipo II</i>
ARSA	<i>Anemia Refratária com Sideroblastos em Anel</i>
ARSA-T	<i>Anemia Refratária com Sideroblastos em Anel e Trombocitose</i>
ASXL1	<i>Additional Sex Combs Like 1</i>
AZA	<i>Azacitidina</i>
BAP1	<i>Breast Cancer 1 (BRCA-1)-Associated Protein 1</i>
BCOR/11	<i>B-Cell Lymphoma 6(BCL6) Corepressor no cromossomo Xp11.4</i>
BxMO	<i>Biópsia de Medula Óssea</i>
C	<i>Citosina</i>
CH	<i>Concentrado de Hemácias</i>
CID	<i>Códigos Internacionais de Doenças</i>
CID-10	<i>Códigos Internacionais de Doenças- Décima classificação</i>
CID-9	<i>Códigos Internacionais de Doenças- Nona classificação</i>
CP	<i>Concentrado de Plaquetas</i>
CpG	<i>Par de Citosina seguido de Guanina</i>
CpGi	<i>Ilhas de pares CpG</i>
CRDM	<i>Citopenia Refratária com Displasia de Multilinhagem</i>
CRDU	<i>Citopenia Refratária com Displasia em Uma Linhagem</i>
CRI	<i>Citopenia Refratária da Infância</i>
CRSI	<i>Citopenia Refratária de Significado Indeterminado</i>
DAC	<i>Decitabina</i>
DE	<i>Doença estável</i>

DNA	<i>Desoribonucleic Acid</i>
DNMT	<i>DNAmetiltransferase</i>
DNMT1	<i>DNAmetiltransferase 1</i>
DNMT3A	<i>DNAmetiltransferase 3A</i>
DNMT3B	<i>DNAmetiltransferase 3B</i>
DPOC	<i>Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica</i>
DT	<i>Dependência Transfusional</i>
DVC	<i>Doença Vascular Cerebral</i>
DVP	<i>Doença Vascular Periférica</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EED	<i>Embryonic Ectodermal Development</i>
EPI	<i>Equipamento de Proteção Individual</i>
EPO	<i>Eritropoetina</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EZH2	<i>Enhancer of zeste homolog 2</i>
f	<i>Frequência Absoluta</i>
F	<i>Falência</i>
FAB	<i>Classificação Franco–Americano–Britânica</i>
G	<i>Guanina</i>
G–CSF	<i>Fatores Estimuladores de Colônias de Granulócitos</i>
gama–H2AX	<i>Membro X da família da histona H2A fosforilado na serina 139</i>
GC	<i>Grupo Controle</i>
GE	<i>Grupo de Estudo</i>
H3K27me3	<i>Histona 3 trimetilada no resíduo N-terminal do aminoácido 27</i>
H3K4me3	<i>Histona 3 trimetilada no resíduo-terminal do aminoácido 4</i>
HAT	<i>Histona-acetiltransferase</i>
Hb	<i>Hemoglobina</i>
HDAC	<i>Histona-deacetilase</i>
HOTAIR	<i>HOX transcript antisense RNA</i>
HOX	<i>Gene Homeobox ou Homeótico</i>
HUWC	<i>Hospital Universitário Walter Cantídio</i>
IAM	<i>Infarto Agudo do Miocárdio</i>
IBGE	<i>Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística</i>
IC de 95%	<i>Intervalo de Confiança de 95%</i>

ICC	<i>Insuficiência Cardíaca Congestiva</i>
ICCA	<i>Índice de Comorbidade de Charlson</i>
ICCAI	<i>Índice de Comorbidade de Charlson Ajustado para Idade</i>
IPSS	<i>International Prognostic Scoring System</i>
IPSS-R	<i>International Prognostic Scoring System - Revised</i>
IWG	<i>International Working Group</i>
JARID2	<i>Jumonji and AT-rich interaction domain containing 2</i>
LDH	<i>Desidrogenase Lactica</i>
LI	<i>Limite Inferior</i>
LLA	<i>Leucemia Linfóide Aguda</i>
LMA	<i>Leucemia Mielóide Aguda</i>
LMMC	<i>Leucemia Mielomonocítica Crônica</i>
LncRNA	<i>Long non-coding RNA</i>
LS	<i>Limite Superior</i>
MDS–CI	<i>Myelodysplastic Syndromes–Comorbidity Index</i>
MH	<i>Melhora Hematológica</i>
mi–RNA	<i>Micro-Ribonucleic Acid</i>
MO	<i>Medula Óssea</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
Nt	<i>Neutrófilo</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
OMS	<i>Organização Mundial de Saúde</i>
P15/INK4B	<i>Regulador do ciclo celular p15 (gene supressor)– inibidor 4B da quinase</i>
p53	<i>Proteína de 53Kd que atua como Gene supressor tumoral</i>
PD	<i>Progressão da Doença</i>
PR–DUB	<i>Complexo Repressivo Deubiquitinase</i>
PRC2	<i>Complexo repressivo Polycomb 2</i>
Pt	<i>Plaquetas</i>
QT	<i>Quimioterapia</i>
RE	<i>Resposta Eritrocitária</i>
RC	<i>Remissão Completa</i>
RC Ct	<i>Remissão Completa Citogenética</i>
RCM	<i>Remissão Completa Medular</i>
RCt	<i>Remissão Citogenética</i>

R-IPSS	<i>Revisited Internacional Scoring System for Myelodysplastic Syndromes</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
RNt	<i>Resposta Neutrófila</i>
RP	<i>Remissão Parcial</i>
RPCt	<i>Remissão Parcial Citogenética</i>
RPM	<i>Remissão Parcial Medular</i>
RPt	<i>Resposta Plaquetária</i>
Rps14	<i>Ribosomal subunit protein14</i>
RT	<i>Radioterapia</i>
RFVEINCA	<i>Resultados Finais da Vigilância Epidemiológica do Instituto Nacional de Câncer Americano</i>
SA	<i>Sideroblastos em Anel</i>
SEER	<i>National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SMD	<i>Síndrome(s) Mielodisplásica(s)</i>
SMD-5q ⁻	<i>Síndrome Mielodisplásica com deleção no braço longo do cromossomo 5</i>
SMD – NC	<i>Síndrome Mielodisplásica não-classificável</i>
SMD-DML	<i>Síndrome Mielodisplásica com Displasia de Multilinhagem</i>
SMD-SA-DML	<i>Síndrome Mielodisplásica com Sideroblastos em Anel e Displasia de Multilinhagem</i>
SMD-SA-DUL	<i>Síndrome Mielodisplásica com Sideroblastos em Anel e Displasia de Uma Linhagem</i>
SMD–DUL	<i>Síndrome Mielodisplásica com Displasia de Uma Linhagem</i>
SMD–EB–1	<i>Síndrome Mielodisplásica com Excesso de Blastos Tipo 1</i>
SMD–EB–2	<i>Síndrome Mielodisplásica com Excesso de Blastos Tipo 2</i>
SMP	<i>Síndrome Mieloproliferativa</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
STAG2	<i>Stromal Antigen 2</i>
TET2	<i>Ten Eleven Translocation metilcitosina deoxigenase 2</i>
TH	<i>Transfusão de Hemácias</i>
TMO	<i>Transplante de Medula Óssea</i>
TMO alogênico	<i>Transplante Alogênico de células–tronco da medula óssea</i>
TTO	<i>Tratamento</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WPSS	<i>WHO prognostic scoring system</i>

SUMÁRIO

1. Introdução	27
1.1 Aspectos gerais e epidemiologia das Síndromes Mielodisplásicas (SMD)	27
1.2 Epigenética e Síndrome Mielodisplásica (SMD)	32
1.3 Classificações, Prognóstico e Comorbidades	36
1.4 Tratamento das Síndromes Mielodisplásicas (SMD) e Agente Hipometilante (AHM)	48
2. Objetivos	53
2.1 Objetivos Gerais	53
2.2 Objetivos Específicos	53
3. Material e Métodos	55
3.1 Aspectos Gerais	55
3.2 Análises Estatísticas e dificuldades inerentes à pesquisa	63
3.3 Aspectos Éticos-Médico-Legais	65
3.4 Financiamento da Pesquisa	66
4. Resultados	67
4.1 Dados epidemiológicos da amostra	67
4.2 Perfil clínico, avaliado por meio dos índices de comorbidade: MDS-CI e ICCAL	73
4.3 Distribuição dos pacientes quanto aos parâmetros, hematológicos, citogenéticos e histopatológicos	76
4.4 Estratificação dos pacientes do GE em relação à distribuição dos índices prognósticos: IPSS, IPSS-R e WPSS.	94
4.5 Resultados da frequência de tolerância e efeitos colaterais dos agentes hipometilantes (AHM), número de ciclos terapêuticos utilizados, ocorrência de resposta clínica e correlação com desfechos clínicos.	96
4.6 Resultados das análises das Curvas de Sobrevida, em dias, por Kaplan-Meier, definidas a partir do momento do diagnóstico de SMD e para a época do início do uso terapêutico dos agentes hipometilantes (AHM), avaliando possíveis associações com faixa etária, exposição a substâncias tóxicas, procedência, sexo, subtipo de SMD, índices de comorbidades, perfis hematológicos, citogenéticos, índices prognósticos, tipo de AHM empregado e perfis de respostas terapêuticas.	105

5. Discussão	141
6. Conclusão	161
7. Referências	162
8. Anexos	168
9. Apêndice	169

1 Introdução

1.1 Aspectos gerais e epidemiologia das Síndromes Mielodisplásicas (SMD)

A Síndrome Mielodisplásica (SMD) corresponde a um grupo heterogêneo de neoplasias clonais de célula precursora hematopoética (*stem cell*) cuja característica principal é um defeito na proliferação e diferenciação da mielopoese (TEFERI; VARDIMAN, 2009). A hematopoese ineficaz resulta em citopenias periféricas, em uma ou mais linhagens hematológicas, apesar de uma medula óssea caracterizada, na imensa maioria das vezes, por hiperplasticidade, daí resultando em várias das complicações apresentadas pelos pacientes, como: anemia, neutropenia, trombocitopenia, que podem surgir de forma isolada ou concomitante. Por sua vez, as desordens de diferenciação resultam em alterações displásicas, também em uma ou várias linhagens mielóides, com risco variável de progressão para leucemia mielóide aguda (LMA), atualmente, estimado em cerca de um terço dos pacientes (CAZZOLA; MALCOVATI, 2005).

Quanto à apresentação clínica, a SMD costuma evoluir de diferentes formas em cada indivíduo, pois ao mesmo tempo em que pode ser assintomática ou oligossintomática com pacientes descobrindo anemia e/ou outra citopenia em avaliações de rotina, necessitando nestes casos apenas de observação clínica, evoluindo por períodos prolongados com este comportamento indolente; em outros contextos clínicos, entretanto, pode evoluir de forma progressiva com sintomatologia exuberante, caracterizada por palidez e dispnéia acentuadas, devido anemia intensa; infecções recorrentes de diversos sítios, por conta da neutropenia; e sangramentos, petéquias e equimoses difusas, devido queda das plaquetas, culminando em evolução mais aguda ou subaguda para um quadro de leucemia mielóide aguda (LMA) ou, muito mais raramente, leucemia linfóide aguda (LLA), sendo caracterizada por refratariedade ao suporte transfusional, agentes hipometilantes (AHM), quimioterapia (QT) e, se plausível do ponto de vista de idade e perfil de comorbidades, necessitam ser encaminhados ao transplante de medula óssea (TMO), que até o presente momento, mesmo com o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, representa a única terapia com possibilidade de cura (VALENT et al., 2007).

Quanto à etiologia a SMD costuma ser definida como primária, correspondendo à maioria dos casos em adultos, encontrando – se anormalidades citogenéticas por volta de 40 a 60% dos casos; é definida como secundária, quando há uma relação à exposição a agentes tóxicos e radiação ionizante, representam uma menor proporção de casos, com estimativas de

que 15 – 30% dos casos de SMD possam ocorrer após quimioterapia (QT) ou radioterapia (RT) para um câncer prévio, merecendo destaque o uso de agentes alquilantes, análogos de purina e inibidores da topoisomerase no contexto de QT (VASSALO; MAGALHÃES, 2009). As SMD secundárias geralmente são as mais agressivas, mais frequentemente relacionadas a anomalias citogenéticas complexas (80%) e podem ser de dois tipos: o clássico, de início tardio, por volta de até sete anos após a exposição a agentes alquilantes (AA), costumeiramente são do tipo anemia refratária com excesso de blastos (AREB) e com citogenética complexa relacionada ao cromossomo sete; e o rapidamente progressivo cujos relatos antecedentes apresentam exposição aos inibidores da topoisomerase com frequente expressão da proteína p53 e também com translocações do 11q23 e 21q22, sendo possível evolução rápida para LMA (VASSALO; MAGALHÃES, 2009). Em relação à RT, em estudos recentes Mukerjee e colaboradores combinaram bancos de registros de dados e descobriram que técnicas modernas de RT não aumentaram o risco de desenvolvimento de SMD em pacientes com história prévia de câncer de próstata. Estes resultados acrescentaram evidência crescente que a moderna RT atual sozinha pode não deflagrar SMD relacionada à esta terapia, devendo os investigadores se focar em outros fatores como a idade, a atividade de reparo do DNA e a saúde do microambiente da medula óssea (MO) (MUKHERJEE et al., 2014) (COGLE, 2015).

Em relação aos fatores de risco para o desenvolvimento da SMD a predisposição hereditária é evidente em um terço dos casos pediátricos, incluindo crianças com síndrome de Down, anemia de Fanconi e neurofibromatose, entretanto, em adultos este fator é muito menos comum, mas deve ser suspeitado em adultos jovens ou em famílias com mais de um indivíduo acometido por SMD, LMA ou anemia aplásica. Fatores ambientais incluem, além da exposição prévia a QT e RT citados anteriormente, o tabagismo e reconhecidamente a exposição ocupacional ao Benzeno e seus derivados, havendo número expressivo de casos relatados em trabalhadores da agricultura e da indústria (BRUNNING et al., 2008).

Analisando os dados epidemiológicos podemos perceber a importância da magnitude desta síndrome hematológica. É a doença neoplásica mais frequente da medula óssea (MO) no mundo ocidental, com incidência anual estimada de 1,3 – 5/100.000 habitantes/ano na população geral, entretanto, se considerarmos apenas a faixa etária acima de 80 anos, estes valores atingem cerca de 36/100.000 habitantes/ano (ROLLISON et al., 2008).

Considerando dados advindos de alguns países que dispõem de estatísticas mais confiáveis, temos que: estudo para avaliar a incidência e os custos relacionados à SMD nos Estados Unidos da América e publicado em 2015 verificou que os dados de registros

encontraram valores de incidência de SMD ajustada para a idade por 100.000 habitantes que foram de 3,3 por ano no período de 2001 a 2003 e de 4,9 por ano de 2007 – 2011 (COGLE, 2015). Boa parte deste aumento pode ser atribuído ao fato de que, a partir de 2001, naquele país, começaram a ser incluídos casos de SMD nos registros de dados dos centros de câncer e também a uma percepção aumentada da importância de relatá-los. Por este estudo, foi inferido que os métodos estatísticos de busca de casos ativos demonstram repetidamente que os registros de base–populacional têm subestimado a incidência de SMD, tanto por subnotificação, quanto por subdiagnóstico. Com base nesta informação, o pesquisador buscou associar aos registros de pesquisas existentes uma estratégia de busca eletrônica ativa por meio de palavras–chave de relatos desta doença ou outros métodos de captura de casos novos, como faturas de pagamento do sistema de saúde *Medicare* americano, dentre outros. Sendo assim, a incidência verdadeira de SMD nos EUA seria estimada entre 5,3 e 13,1 por 100.000 na população de todas as idades, mas com taxas de incidência de 75 por 100.000 em pacientes acima de 65 anos, muito discrepante dos 20 por 100.000, considerando os dados de Resultados Finais de Vigilância Epidemiológica do Instituto Nacional de Câncer (RFVEINCA) dos Estados Unidos da América no idioma de origem: *National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results – SEER*, para o ano de 2005 (HOWLANDER et al., 2015). Foi sugerido que poderia haver uma sub-representação da verdadeira incidência de SMD, se levarmos em conta que muitos casos de SMD não são notificados para os registros de câncer, devido ao não diagnóstico dos mesmos, à ausência de reconhecer esta síndrome como um câncer; relato limitado de dados de pacientes ambulatoriais e clínicas privadas; além de mudanças nas diretrizes de codificação dos casos de SMD. Sendo assim, pode ser concluído que, muito provavelmente, os métodos passivos de busca de casos, como registros de centros de câncer, podem capturar menos pacientes quando comparados aos métodos de busca ativa de casos, tais como os registros de dados do sistema de fatura de pagamentos do *Medicare* (Sistema de Saúde Americano), serviços de patologia, citogenética e de outros laboratórios que realizam exames relacionados a pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de SMD.

Como esta doença é frequentemente diagnosticada e tratada fora de ambiente hospitalar, esta discrepância nas taxas de incidência pode advir em parte por conta de casos de pacientes acompanhados em serviços privados que devem estar marcadamente sendo pouco relatados para as bases de dados dos serviços de registro de câncer. Adicionalmente, como as taxas de incidência relatadas em vários países da Europa, incluindo Reino Unido, Alemanha, Suécia, França, e também dados da Austrália foram similares, é deduzido que esta

subnotificação de casos deve ser mundial. O número de casos novos anuais de SMD nos EUA, segundo as estatísticas, está em torno de 15.000, utilizando os dados do RFVEINCA/SEER, entretanto se utilizadas outras ferramentas de busca ativa a prevalência verdadeira de SMD nos EUA deve ser estimada entre 60.000 e 170.000, embora esta continue a aumentar à medida que terapias mais ativas estão disponíveis e pacientes estão obtendo aumento global de sobrevivência. Em uma análise de dados da Europa, a incidência de SMD varia de 3,2 a 4,1/100.000 da população geral e a taxa de casos novos por ano é de 20.000. Na Alemanha, considerando os dados do Registro de SMD de Düsseldorf de 1996 a 2005 a taxa de prevalência geral foi estimada ser 7/100.000 indivíduos (NEUKIRCHEN et al., 2011). Dados de registro de diagnóstico e procedimentos de mais de 300 hospitais do estado Australiano de Victoria (1998-2008) mostraram uma incidência estimada de SMD de 9,6 por 100.000, contrastando com valores de 4,8/100.000 quando comparados aos do registro de câncer da Austrália para o ano de 2007 (MCQUILTEN et al., 2013). Estas taxas de incidência tendem a ser menores em países asiáticos, por exemplo, no Japão é de 1,0/100.000 indivíduos (MCQUILTEN et al., 2014). Segundo estes mesmos dados internacionais a idade mediana ao diagnóstico foi de 77 anos e houve predominância de casos no sexo masculino (1,5–2,0:1,0) em relação ao feminino (MCQUILTEN et al., 2014).

Quanto às características epidemiológicas desta doença em termos de América do Sul, Belli e colaboradores publicaram um estudo multinacional de 1.080 pacientes portadores de SMD de novo, englobando pacientes de 03 países diferentes: Argentina (635 pacientes), Brasil (345 pacientes) e Chile (100 pacientes), caracterizando pela primeira vez um traçado das características desta doença neste continente (BELLI et al., 2015). A partir deste estudo, evidenciou-se que a média de idade dos pacientes foi de 65 anos, predominou o gênero masculino com 55% dos casos e o subtipo mais encontrado pela classificação da OMS 2008 foi a citopenia refratária com displasia de multilinhagem (CRDM).

No Brasil, os primeiros dados epidemiológicos mais padronizados surgiram em 2010 a partir de um levantamento de pacientes diagnosticados com SMD ao longo do período de janeiro de 2003 a dezembro de 2007, em 12 centros de acompanhamento distribuídos em todas as regiões, exceto a região Norte e demonstrou, entretanto, uma idade mediana ao diagnóstico mais baixa, em relação aos dados mundiais, de 68,3 anos, mas compatível com valores encontrados na Suécia e Coreia, e uma discreta predominância do sexo feminino (50,8%) em relação ao masculino também oposto ao encontrado nas estatísticas globais e da grande maioria dos países (MAGALHÃES et al., 2010). Neste registro brasileiro 86,6% dos pacientes eram residentes em zona urbana. Analisando-se um estudo epidemiológico

multinacional sul-americano, publicado em 2015 e, considerando-se o subgrupo de pacientes provenientes do Brasil (345) que compuseram este estudo, os mesmos eram provenientes de Fortaleza (100 pacientes) e de São Paulo (245 pacientes), a média de idade encontrada neste subgrupo foi a mesma encontrada no universo total dos doentes, ou seja, sessenta e cinco anos, um pouco inferior ao levantamento estatístico brasileiro anterior; assim como o subtipo que predominou pela classificação da OMS 2008 também foi a citopenia refratária com displasia de multilinhagem (CRDM), no tocante ao gênero o sexo masculino totalizou 56% enquanto o feminino compunha 44%, destoando bastante no tocante a este quesito quanto aos dados epidemiológicos brasileiros de 2010 (BELLI et al., 2015).

A análise destes elementos nos permite inferir duas observações importantes em relação à nossa realidade nacional frente à SMD: 1) segundo dados de junho de 2018 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), (a população dos idosos acima de 65 anos atual corresponde a 8,77% do total de habitantes e a taxa de expectativa de vida total corresponde a 76,25 anos, estimativas mostram que ambos os valores se elevarão nos próximos dez anos e devem atingir valores de 12,58% e 78,32 anos, respectivamente. (IBGE, 2018). Portanto, o mesmo deve ocorrer com o número de casos de SMD, devido a sua nítida prevalência ser maior nesta faixa etária; 2) dentre os fatores de risco associados à SMD já se relatou anteriormente a relação com o ambiente e a exposição a agentes tóxicos em trabalhadores, portanto, o fato de uma elevadíssima taxa de pacientes serem provenientes do meio rural torna mais provável que isto decorra da maior chance de que possamos encontrar nestes, índices mais elevados de contato com agrotóxicos e produtos derivados do Benzeno, sendo muito comum o não uso e o desconhecimento de como utilizar adequadamente os equipamentos de proteção individual (EPI) na zona rural brasileira, tornando assim uma grande parte de indivíduos provenientes destas regiões muito susceptíveis aos riscos inerentes destes agentes e, por sua vez levando a uma probabilidade aumentada de poderem desenvolver SMD. Pelo exposto, são esperadas taxas crescentes de número de casos de indivíduos com este diagnóstico por alguns anos vindouros, já que pelo menos no tocante ao fator idade avançada, a proporção de idosos no Brasil em relação à população geral estimada deve continuar a se elevar no mínimo até as próximas décadas.

1.2 Epigenética e Síndrome Mielodisplásica (SMD)

Epigenética é termo que se refere a um grande número de modificações bioquímicas da cromatina que, preservando a sequência primária do DNA, tem um importante papel na regulação genômica e, particularmente, no controle da expressão gênica (GARCIA-MANERO, 2007). Este processo é o que permite explicar como, a partir de um genoma simples, são constituídas mais de duas centenas de tecidos sem alterações substanciais na sequência subjacente do DNA. Sendo assim, o epigenoma pode ser conceituado de duas formas diversas: uma infinidade de alterações epigenéticas em larga escala do genoma como um todo ou a compreensão de que estas alterações diferentes conhecidas não funcionam de modo isolado, mas interagem do ponto de vista molecular para controlar vários outros processos nos quais estão envolvidos. Destes processos, a metilação do DNA (modificação covalente) é o mais estudado, mas outros estão envolvidos, como as alterações alternativas de bases (hidroximetilação); modificações covalentes das histonas, o nomeado código de histonas (acetilação, metilação e ubiquitinação) e micro-RNAs (miRNA). Em termos gerais, estas alterações covalentes, sejam no DNA ou nas histonas, afetam a acessibilidade à cromatina e a expressão de genes, silenciando ou ativando-os.

As síndromes mielodisplásicas são consideradas um modelo de doença epigenética (ISSA, 2013). A sua própria denominação espelha o defeito clássico que a caracteriza: displasia, que é essencialmente uma diferenciação anormal, que pode ser evidenciada pela detecção em termos histopatológicos de alterações na relação núcleo-citoplasmática, na forma do núcleo e variações no conteúdo de grânulos citoplasmáticos das células; são percebidas também repercussões funcionais decorrentes desta anormalidade, a partir do momento que pacientes se tornam susceptíveis a processos infecciosos graves, mesmo com contagem normal de neutrófilos, e eventos hemorrágicos intensos, apesar de uma contagem plaquetária não tão reduzida.

Ao mesmo tempo, é sabido que as células de pacientes com SMD carregam defeitos de expressão de genes, que frequentemente estão relacionados às vias de diferenciação das células, sendo assim, a hiperplasticidade em medula óssea, vista em cerca de 90% dos casos, poderia até sugerir um erro de proliferação celular anormal, como o que ocorre com as leucemias, entretanto, na SMD o defeito atual parece estar mais relacionado à diferenciação anômala, que por sua vez, deflagraria uma proliferação compensatória, ou seja, esta parece ser consequência daquela e não o oposto. Outra característica que também está presente na SMD e não em outras neoplasias proliferativas clássicas, como a LMA, é a

elevada frequência de apoptose, presumidamente resultante destes defeitos de diferenciação, daí resultam as citopenias periféricas. Apesar de clinicamente a SMD se comportar como uma síndrome de falência medular, paradoxalmente, ela possui fenótipos característicos e compartilhados com neoplasias clonais, como a hiperplasticidade ao nível medular, clonalidade, capacidade de evoluir para um estágio mais avançado, como a leucemização etc.

Vale destacar, porém, que a síndrome mielodisplásica envolve na realidade um grupo de doenças distintas entre si e que possuem etiologias diversas, por exemplo, o seu subtipo síndrome 5q-, tem, em uma parcela dos casos, como marca patológica uma alta taxa de expressão do P53, deflagrada por uma haploinsuficiência de vários genes, incluindo o Rps14 ribossômico, deste modo, a SMD pode, em alguns casos, apresentar-se sem decorrer de defeitos da diferenciação, mas estes estão presentes na grande maioria como o fator original e, sem sombra de dúvidas, é percebido cada vez mais que a diferenciação celular é um processo nitidamente epigenético, caracterizado molecularmente e controlado pelas etapas de modificações covalentes já citadas: metilação do DNA, modificações translacionais da parte terminal da histona e expressão de micro-RNA, sendo a primeira o mecanismo mais representativo deste processo, mas vejamos as linhas básicas de cada um destes processos.

Em termos gerais, a metilação do DNA consiste no acréscimo de um grupo metil a um resíduo citosina (C) (5 - metilcitosina (5mC) (ITZIKSON, 2014). Isto só ocorre quando esta citosina está seguida de uma guanina (G), formando os assim denominados pares de CpG. Estes estão pouco representados no genoma humano, mas estão unidos em agregados, as ilhas de CpG (CpGi), que podem estar localizadas nas proximidades de regiões promotoras de genes (ilhas CpG promotora - associadas) ou em regiões entre os genes. Em células normais, a maior parte do DNA destas áreas intergênicas repetitivas está metilada, enquanto a maioria associada às regiões promotoras, exceto para raras áreas de *imprinting* de genes ou os localizados no cromossomo X das mulheres, não se encontra metilado. Acredita-se que estes locais metilados entre os genes, fisiologicamente, servem para a estabilização do genoma, mas a metilação destas regiões promotoras, que tem como resultado o silenciamento de genes, tanto pode ser fisiológica, como no citado cromossomo X, como pode resultar em inativação aberrante dos mesmos, silenciando-os, equivalendo em termos funcionais a uma deleção ou mutação inativadora, servindo como um passo adicional aos mecanismos de inativação de genes supressores tumorais, um exemplo clássico é o silenciamento do regulador do ciclo celular p15/INK4B, o qual é encontrado em um terço dos pacientes com SMD.

Este processo de metilação do DNA resulta em um fenótipo hipermetilado, sendo regulado por enzimas, as DNA metiltransferases (DNMT), que se constituem em 03 tipos:

DNMT3A, DNMT3B e DNMT1. Perda de função ou mutações dominantes negativas prejudicando os processos destas enzimas têm sido relatados na DNMT3A, mas não na DNMT3B, em até dois a oito por cento dos casos de SMD. Em relação à demetilação do DNA, este processo tem começado a ser melhor investigado agora, impulsionado pela descoberta de mutações recorrentes no gene TET2. Esta e outras enzimas TET catalisam a conversão de 5mC para 5-hidroximetilcitosina (5hmC) e adicionalmente de 5hmC a 5-formilcitosina (5fc) e 5-carboxilcitosina (5caC). O primeiro componente gerado é um intermediário que leva à demetilação ativa do DNA, estimulando várias outras vias moleculares para isto, mas causa também demetilação passiva deste, pois não é reconhecida pela DNMT1. A 5hmC representa um por cento do total de 5mC das células diferenciadas e cinco a dez por cento nas células-tronco. Mutações das TET2 heterozigóticas ou homozigóticas com perda de função ocorrem em até 35% das SMD e levam a um conteúdo de 5hmc reduzido, ou seja, repercutindo sobre estes processos de demetilação do DNA (KO et al., 2010).

A partir da geração de todo este conhecimento é que se possibilitou o desenvolvimento dos inibidores das DNA metiltransferases (DNMT), atualmente existem dois em amplo uso clínico: os chamados agentes hipometilantes (AHM) 5-Azacitidina (AZA) e a Decitabina (5-aza-2'-deoxicitidina ou DAC), que se tornaram componentes importantíssimos do arsenal terapêutico, até então muito escasso, para o tratamento das síndromes mielodisplásicas, tornando-se primeira linha de tratamento atualmente em grupo específico de pacientes (GRFFITHS, 2013).

Estes agentes hipometilantes serão o foco principal de avaliação deste projeto de pesquisa, dada a importância que assumiram a partir do seu uso clínico mais ampliado, portanto, é importante abordarmos em linhas gerais como eles atuam interferindo nos processos moleculares-celulares, daí constituírem o que se chama muitas vezes de terapia epigenética da SMD. Azacitidina e Decitabina inibem de forma muito potente as DNMT, resultando em hipometilação dos dinucleotídeos CpG nas regiões promotoras de genes e promovendo a reativação daqueles previamente silenciados, se for o caso de alguns destes genes, agora recém-ativados, codificarem supressores tumorais ou promotores de uma diferenciação celular saudável, as consequências desta reativação de expressão serão muito benéficas na SMD, desde que é doença clonal da hematopoese que se caracteriza precipuamente por estes defeitos de diferenciação celular, como já exposto acima, portanto, possibilita-se atuar em um dos cerne do defeito molecular por trás desta doença.

Em acréscimo a estes efeitos epigenéticos, tanto AZA quanto DAC, possuem atividade citotóxica similar ao análogo de nucleosídeo Citarabina, manifestado pela formação de focos de gama-H2AX, um marcador da quebra do DNA de fita-dupla, este mecanismo induz a apoptose de células, que está comprometida nas células de SMD e parece ser responsável pela melhora da atividade imune de pacientes vista com o uso destes agentes em ensaios clínicos (STEESMAN, 2010).

Código de histonas se refere a uma combinação potencial de múltiplas alterações bioquímicas que podem ocorrer na estrutura das partes terminais das histonas, que podem causar efeitos repressivos ou permissivos sobre a transcrição genética. Em particular a acetilação das histonas pode afetar tanto as histonas H3 quanto as H4 em resíduos lisina-específicos, processo controlado por dois diferentes conjuntos enzimáticos: as histonas-acetiltransferases (HAT) e as histonas-deacetilases (HDAC). Estas últimas possuem três subclasses (classes I a III). A atuação destas enzimas promove alteração arquitetural da parte terminal das histonas por conta da mudança de cargas que surge em sua estrutura. Quando a mesma é acetilada, sua estrutura fica relaxada, no caso de sofrer desacetilação fica compacta, daí resulta uma promoção de expressão gênica ou uma repressão, respectivamente. Entretanto, ainda não se sabe se este é um processo que pode ser autonomamente transmitido durante a divisão celular e assim representaria um processo epigenético verdadeiro, como a metilação do DNA. A trimetilação da lisina 4 (H3K4me3) e da lisina 27 (H3K27me3) das histonas H3 são um protótipo de modificações covalentes da histona ativadoras e repressivas, sendo esta última, catalisada por um complexo multiprotéico denominado PRC2, que, ao que tudo indica, tem um papel-chave na patogênese da SMD e mutações de perda de função na EZH2, a qual codifica a subunidade catalítica deste complexo, são observadas em aproximadamente cinco por cento das SMD.

Atualmente, sabe-se que existem outros complexos protéicos modificadores e a identificação de mutações inativadoras e o silenciamento genético resultante tem sido cada vez mais identificado, apenas para citar algumas importantes: inativação de genes relacionados ao complexo PR-DUB e de suas subunidades, em especial, as mutações em ASXL1, que tem sido relatada em quinze a vinte e cinco por cento dos casos de SMD e carregam um prognóstico ruim; alterações da BCOR/11 e STAG2 em cerca de seis por cento e perda de função de EED, JARID2, BAP1 estas vistas em menos de um por cento dos pacientes. Atualmente, existem inibidores das HDAC que atuam nas classes I e II, utilizados no momento, com sucesso modesto, para tratamento de leucemias e alguns linfomas cutâneos (GORE et al., 2006). O único testado, em vários estudos, isoladamente, nas SMD foi o Ácido

Valpróico, que parece ser inibidor de baixa potência, com resultados aparentemente pouco significativos, daí a busca por inibidores mais potentes, como o Vorinostat e o Entinostat, mas o foco atual das pesquisas tem buscado comprovar a efetividade destas drogas, associando-os aos inibidores de DNMT, parecendo exercer efeito sinérgico sobre a ação dos mesmos (GARCIA-MANERO et al., 2008).

O principal papel dos micro-RNA na fisiopatologia das SMD tem sido demonstrado pela sua relação com o fenótipo da síndrome 5q-. (miRNA) (SANTAMARIA et al., 2012). A relação destes miRNA com os processos epigenéticos ocorre de duas formas. Primeiro, os mesmos podem estar desregulados por silenciamento aberrante, independente de deleções cromossômicas recorrentes. Ao mesmo tempo, podem, contrariamente, regular o maquinário epigenético, promovendo superexpressão, por exemplo, do miR-29b na LMA, que induz regulação negativa sobre as DNMT3 e deste modo hipometilação. A síntese prejudicada de miRNA nas células estromais mesenquimais da SMD pode também contribuir para a patogênese da mesma. Os LncRNA tem sido recentemente ligados às SMD, em especial, o seu principal representante, Xist, que ao ser inativado em células hematopoéticas femininas causa uma desrepressão coordenada de vários genes do cromossomo-X, levando a um fenótipo agressivo de síndrome mielodisplásica/síndrome mieloproliferativa; outros componentes importantes desta classe incluem a família HOTAIR que diretamente regula a expressão de genes HOX através do recrutamento do referido complexo PRC2. Considerando que estes miRNA estão naturalmente expressos em vários loci, incluindo genes supressores tumorais, portanto, podem iniciar o silenciamento epigenético, contribuindo para a metilação aberrante de p15/INK4B na SMD, como já dito, um regulador muito importante do ciclo celular.

1.3 Classificações, Prognóstico e Comorbidades

As SMD foram, desde 1982, tradicionalmente classificadas de acordo com perfis citopatológicos aliados à contagem de blastos (classificação Franco-Americano-Britânica – FAB) vide Quadro 1 (BORTOLHEIRO, 2006). No final da década de 90, foi proposto o IPSS (International Prognostic Scoring System) sistema de escore de prognóstico com base exclusivamente em SMD primária (vide Quadro 2) (GREENBERG et al., 1997). Este propõe considerar o percentual de blastos, a presença do tipo de anomalia citogenética e o número das citopenias, estratificando quatro subgrupos de risco com relação à sobrevida global e transformação leucêmica para pacientes com esta doença.

Quadro 1 - Classificação das Síndromes Mielodisplásicas (SMD) pela FAB.

Tipo	Sangue Periférico	Medula Óssea
Anemia Refratária (AR)	Blastos \leq 1%	Blastos \leq 5%
Anemia Refratária com sideroblastos em anel (ARSA)	Blastos \leq 1%	Blastos \leq 5% Sideroblastos em anel > 15%
Anemia Refratária com excesso de Blastos (AREB)	Blastos < 5%	Blastos > 5% e <20%
Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC)	Blastos < 5% Monócitos >1000/mm ³	Blastos <20%
Anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB – T)	Blastos \geq 5%	Blastos entre >20% e <30% ou com bastonetes de Auer

Fonte: adaptado pelo autor de BORTOLHEIRO, TC et al.

Quadro 2 - Índice de avaliação de risco IPSS.

SMD-Achados Citogenéticos					
Grupo de Risco	Baixo Risco		Risco Intermediário	Risco Elevado	
Cariótipo	Normal, del Y, 5q-, 20q-		As demais alterações	Complexas(>3), Crom. 7, i(17q)	
International Prognostic Scoring System(IPSS)					
Varição de Prognóstico	Escore				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
% de blastos na MO	<5	5-10	-	11-20	21-30
Cariótipo	Bom	Intermediário	Ruim	-	-
Nº de citopenias**	0 ou 1	2 ou 3	-	-	-
IPSS Categorias de Risco					
Categoria	Baixo	Intermediário-1	Intermediário-2	Alto	
Escore (pontos)	0	0,5-1,0	1,5-2,0	>2,0	
Sobrevida média em anos	5,8	3,5	1,2	0,4	

Fonte: adaptado pelo autor de GREENBERG et al. **Hemoglobina (Hb) <10 g/dl. Neutrófilos <1500 /mm³. Plaquetas <100.000 /mm³.

Em 2001, a Organização Mundial de Saúde (OMS) adotou uma nomenclatura para casos de SMD (Quadro 3) que já considera o número de linhagens hematopoiéticas acometidas (uma ou múltiplas linhagens), reconhece a síndrome 5q- e reduz o percentual de blastos para o diagnóstico de LMA para 20%. Além disso, pela OMS a leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) passa a ser categorizada no grupo com perfis mielodisplásicos/ mieloproliferativos. No entanto, uma revisão desta ocorreu em 2008 (vide Quadro 4), incluindo, desde então, os seguintes subtipos: citopenia refratária com displasia em uma linhagem (CRDU) e cujo percentual de blastos na medula óssea (MO) é inferior a 5%; anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA) com percentual de blastos em MO menor que 5% e com sideroblastos anelados maior ou igual a 15% e alterações displásicas restritas à linhagem eritróide; citopenia refratária com displasia multilinhagem (CRDM), em que o percentual de blastos está abaixo de 5%, alterações displásicas são vistas em pelo menos 10% das células de, no mínimo, duas linhagens envolvidas, podendo ou não haver sideroblastos em anel (SA) em 15% ou mais; anemia refratária (AR) com excesso de blastos (AREB), sendo as alterações displásicas observadas em uma ou mais linhagens, subdividindo-se em tipo 1 quando o percentual medular de blastos na medula variar de 5% a 9% e em tipo 2 quando este percentual for de 10% a 19%; SMD associada com deleção isolada do braço longo do cromossomo 5, o percentual de blastos na MO é inferior a 5%; SMD não classificada com alterações displásicas observadas em <10% de uma ou mais linhagens, acompanhadas de alteração citogenética recorrente e cujo percentual de blastos em MO esteja <5% (MALCOVATI, 2007). Entretanto, os casos com citopenias inexplicadas e persistentes acima de 6 meses, que não preenchem os critérios diagnósticos mínimos morfológicos e citogenéticos propostos são denominados citopenia refratária de significado indeterminado (CRSI), mas não fazem parte dos subtipos definidos.

Quadro 3 - Classificação da OMS, 2001, das Síndromes Mielodisplásicas (SMD).

Tipo	Sangue Periférico	Medula Óssea
Anemia Refratária (AR)	Anemia blastos < 1%	Displasia apenas na linhagem eritroblástica, blastos < 5%
Anemia Refratária com sideroblastos em anel (ARSA)	Anemia ausência de blastos	Displasia apenas na linhagem eritroblástica, blastos < 5% Sideroblastos em anel < 15%
Citopenia refratária com displasia multilinhagem (CRDM)	Bi ou pancitopenia <1% blastos	Displasia em ≥10% das células de duas ou mais linhagens blastos < 5%
Citopenia refratária com displasia multilinhagem e sideroblastos em anel (CRDMSA)	Bi ou pancitopenia <1% blastos	Displasia em ≥10% das células de duas ou mais linhagens blastos < 5% Sideroblastos em anel ≥ 15%
Anemia Refratária com excesso de blastos – tipo 1 (AREB-1)	Bi ou pancitopenia blastos < 5% monócitos <1000/mm ³	Displasia uni ou multilinhagem blastos de 5% - 9%
Anemia Refratária com excesso de blastos – tipo 2 (AREB-2)	Bi ou pancitopenia blastos 5% - 19% monócitos <1000/mm ³	Displasia uni ou multilinhagem blastos de 10% - 19%
Síndrome mielodisplásica Inclassificável	Neutropenia ou plaquetopenia blastos raros ou ausentes	Displasia unilinhagem blastos < 5%
Síndrome mielodisplásica com deleção (5q) isolada	Anemia plaquetas normais ou elevadas blastos <5%	Megacariócitos em número normal ou elevado com núcleos unilobulados, blastos <5%, Del 5q-

Fonte: adaptado pelo autor de BORTOLHEIRO, TC e al.

Quadro 4 - Classificação revisada das Síndromes Mielodisplásicas (SMD) OMS, 2008.

Tipo	Sangue Periférico	Medula Óssea
Citopenia Refratária displasia em uma linhagem (CRDU)	Uni ou bicitopenia blastos < 1%	Displasia apenas em uma linhagem, blastos < 5%
Anemia Refratária com sideroblastos em anel (ARSA)	Anemia ausência de blastos	Displasia apenas na linhagem eritróide, blastos < 5% Sideroblastos em anel $\geq 15\%$
Citopenia refratária com displasia multilinhagem (CRDM)	Citopenia (s), <1% blastos monócitos <1000/mm ³ Ausência de bastão de Auer	Displasia em $\geq 10\%$ das células em ≥ 2 linhagens blastos < 5% sem bastão de Auer Sideroblastos em Anel +/-
Anemia Refratária com excesso de blastos – tipo 1 (AREB-1)	Citopenia (s), blastos < 5% Ausência de bastão de Auer monócitos <1000/mm ³	Displasia uni ou multilinhagem blastos de 5% - 9% Ausência de bastão de Auer
Anemia Refratária com excesso de blastos – tipo 2 (AREB-2)	Citopenia (s), blastos 5% - 19% bastão de Auer +/- monócitos <1000/mm ³	Displasia uni ou multilinhagem blastos de 10% - 19% bastonetes de Auer +/-
Síndrome mielodisplásica não – classificável (SMD – N)	Citopenias, blastos $\leq 1\%$ Ausência de bastão de Auer	Displasia inequívoca em < de 10% das células em uni ou multilinhagens, anormalidades citogenéticas sugestivas de SMD blastos < 5%
Síndrome mielodisplásica com deleção (5q) isolada (SMD – 5q-)	Anemia plaquetas normais ou elevadas blastos < 1%	Megacariócitos em número normal ou elevado com núcleos hipobulados blastos <5%, Del (5q-) isolada Ausência de bastão de Auer
Citopenia refratária da criança (CRC; provisório)	Citopenias, <2% de blastos	Displasia em múltiplas linhagens, blastos < 5%

Fonte: adaptado pelo autor de VARDIMAN et al.

Em 2005, com a proposta de integrar o IPSS com a classificação da Organização Mundial de Saúde de 2001 – o WPSS (WHO prognostic scoring system) (vide Quadro 5), leva-se em consideração a dependência transfusional como fator de impacto prognóstico negativo na sobrevida global, especialmente, em pacientes de baixo risco, e propõe-se um modelo de estratificação de risco em cinco categorias com sobrevida mediana que varia de 8 meses a 136 meses (VARDIMAN et al., 2009). Esse refinamento, além de estabelecer um sistema dinâmico, ao contrário do IPSS que só pode ser avaliado à época do diagnóstico, beneficia em especial o grande e heterogêneo grupo de baixo risco.

Quadro 5 - Classificação de risco de prognóstico das SMD pelo WPSS da OMS, 2012.

	Valor dos escores			
Por WPSS ^a	0	1	2	3
Categoria OMS 2001	AR, ARSA, 5q-	CDDM, RCDM-SA	AREB-1	AREB-2
Cariótipo ^b	Bom	Intermediário	Ruim	-
Dependência Transfusional ^c	Nenhuma	Regular	-	-

Fonte: adaptado pelo autor de VARDIMAN et al.. ^aWPSS: Classificação proposta pela OMS. Baseada no Sistema de Escore Prognóstico. Grupos de Riscos WPSS (Valor das somas dos escores): Muito baixo=0; Baixo=1; Intermediário=2; Alto=3-4; Muito alto=5-6. ^bCariótipo: Bom: del(5q), del(20q), -Y; Ruim: cromossomo 7 e/ou >3 anormalidades; Intermediário: outras. ^cDependência Transfusional: ≥ 1 unidade de concentrado de hemácias cada 8 semanas durante 4 meses.

Em 2008, estudiosos propuseram um escore para estratificar pacientes de baixo risco, considerando os parâmetros que, à análise multivariada, associaram-se com menor sobrevida: plaquetopenia, anemia, idade avançada, excesso de blastos e alterações citogenéticas desfavoráveis (GARCIA-MANERO et al., 2008). Níveis elevados de ferritina e beta 2-microglobulina, embora não incluídos no modelo também estavam associados a pior prognóstico. Dentre os pacientes neste grupo foi possível identificar três categorias com diferenças incríveis em sobrevida global: 80,3 meses; 26,6 meses e 14,2 meses.

Por volta do ano de 2012, foi estabelecida uma revisão do IPSS para síndromes mielodisplásicas (Revisited Internacional Scoring System for Myelodysplastic Syndromes – R-IPSS) (vide Quadro 6), onde os parâmetros da citogenética da medula óssea (MO), percentagem de blastos e citopenias se mantiveram como a base deste escore, mas com refinamento dos limiares de cada categoria e o acréscimo da idade, estado de performance, ferritina sérica e do LDH (GREENBERG et al., 2012). Sendo assim, a composição completa deste índice está distribuída da seguinte forma: 1) Idade; 2) percentual de blastos (0 - a 2%, >2 a <5%, 5 a 10%, >10%); 3) citogenética (cariótipo: muito bom, bom, intermediário, ruim e muito ruim); 4) Hemoglobina (≥ 10 g/dl, 8 a <10 g/dl, <8 g/dl); 5) Neutrófilos ($\geq 800/\text{mm}^3$, < 800/ mm^3); 6) Plaquetas (≥ 100 mil/ mm^3 , 50 a 100 mil/ mm^3 , <50 mil/ mm^3). Ao final, podemos obter cinco categorias prognósticas de risco quanto ao tempo de sobrevida e de evolução para transformação em uma LMA, que são: risco muito baixo (sobrevida média de 5,4 anos e tempo para evolução para LMA não obtido), risco baixo (sobrevida média de 4,8 anos e

tempo médio de evolução para LMA de 9,4 anos), risco intermediário (sobrevida média de 2,7 anos e tempo médio para evolução para LMA de 2,5 anos), risco alto (sobrevida média de 1,5 anos e tempo médio para evolução para LMA de 1,7 anos), risco muito alto (sobrevida média de 0,7 anos e tempo médio para evolução para LMA de 0,7 anos).

Quadro 6 - Índice de avaliação de risco revisado – IPSS (R- IPSS).

SMD-Achados Citogenéticos								
Subgrupo Prognóstico	Muito bom	Bom	Intermediário		Ruim	Muito Ruim		
Cariótipo	- Y, Del 11q-	Normal, Del (5q), Del (12q), Del (20q), dupla incluindo Del (5q)	Del (7q), +8, +19 i(17q), qualquer outra única ou dupla independente do clone		-7, inv(3)/t(3q), dupla incluindo - 7/Del(7q), Complexas: (3 anorm)		Complexas (>3anorm.)	
Variável do Prognóstico	Escore (Pontos)							
		0	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0
% de blastos na MO		≤ 2	-	>2 a <5	-	5 a 10	>10	
Citogenética		Muito Bom	-	Bom	-	Intermediário	Ruim	Muito Ruim
Hemoglobina (g/dl)		≥10	-	8 a <10	<8	-	-	-
Plaquetas (x10 ³ / mm ³)		≥ 100	50 a <100	<50	-	-		
Neutrófilos (x 10 ³ /mm ³)		≥ 0,8	<0,8	-	-	-	-	-
Escore (Total pontos)		≤ 1,5		>11,5 a 3	>3-4,5	>4,5-6	>6	
Categoria de Risco		Muito Baixo		Baixo	Intermediário	Alto	Muito Alto	

Fonte: adaptado pelo autor de GREENBERG et al.

Com os constantes refinamentos destes índices, um fato fica bastante evidente, a inclusão cada vez maior de diferentes perfis das alterações citogenéticas, quando associada à análise citomorfológica e contagem categorizada de citopenias e blastos, agrega muito valor na estratificação prognóstica. Por sua vez, segundo a própria avaliação do IPSS revisado, a desidrogenase láctica (LDH), ferritina e beta-2-microglobulina têm também impacto aditivo sobre prever a sobrevida (frequentemente deslocando os pacientes tanto de uma categoria de risco mais alto quanto para mais baixo, baseado em valores dicotomizados) embora não para a evolução para LMA, mas este efeito foi relativamente menor comparado aos cinco parâmetros que foram incluídos no cálculo direto deste índice, daí o fato destas três variáveis não tomarem parte do mesmo.

Em maio de 2016, a OMS publicou uma nova revisão da classificação de neoplasias mielóides e leucemia aguda– vide Quadro 7, portanto, atualizando a classificação das SMD, determinando que os seus subtipos passem a ser estratificados com o termo síndrome mielodisplásica (SMD), ao invés de citopenia, especificando-se em seguida se há apenas displasia de uma ou multilinhagem (SMD–DUL ou SMD–DML); foi incluída a mutação SF3B1 e se há presença de sideroblastos em anel (SA) com displasia em uma ou multilinhagem, para definir a SMD com SA (SMD–SA–DUL ou SMD–SA–DML); se há critérios para uma SMD cuja anormalidade citogenética isolada é a deleção (5q-); se há excesso de blastos (EB), subdivididos em 02 subgrupos o SMD–EB–1 e o SMD–EB– 2; os casos de SMD que não se enquadram em nenhuma outra categoria devem compor o grupo de SMD não–classificável (SMD – NC), subdividido em 03 subcategorias; por final, esta revisão mantém a terminologia citopenia, para especificar o grupo citopenia refratária da infância (CRI) e reconheceram como provisória a entidade anemia refratária com sideroblastos em anel e trombocitose (ARSA–T) (ARBER et al., 2016). Os autores desta proposta de nova classificação destacam o desafio de se conseguir separar casos de SMD daquelas de citopenias e displasias de cunho reacional, destacando sempre avaliação neste sentido e o cuidado a fim de excluir todos os possíveis diagnósticos alternativos.

Quadro 7 - Classificação revisada das Síndromes Mielodisplásicas (SMD) da OMS, 2016.

Nome	Linhagens Displásicas	Citopenia.+	Sideroblastos em Anel(S.A.) M.O. (%)	Blastos M.O. e Sangue Periférico (S.P.)	Citogenética Cariótipo
SMD com displasia em uma inagem (SMD - DUL)	1	1 ou 2	<15%/ <5% #	M.O. <5%, S.P. < 1% Sem bastonetes de Auer (B.A.)	Qualquer um *
SMD com displasia Multilinhagem (SMD – DML)	2 ou 3	1 – 3	<15%/ <5%#	M.O. <5%, S.P. < 1%. Sem B.A	Qualquer um *
SMD com sideroblastos em anel e displasia em uma linhagem (SMD – SA - DUL)	1	1 ou 2	≥ 15%/ ≥ 5%#	M.O. < 5%, S.P. < 1% Sem B.A.	Qualquer um *
SMD com sideroblastos em anel e displasia em Multilinhagem (SMD – SA - DML)	2 ou 3	1 – 3	≥ 15%/ ≥ 5%#	M.O. < 5%, S.P. < 1% Sem B.A.	Qualquer um *
SMD com excesso de blastos – tipo 1 (SMD - EB-1)	0 - 3	1 – 3	Nenhum ou algum	M.O. 5% - 9% ou S.P. 2% - 4% ou B.A.	Alguma
SMD com excesso de blastos – tipo 2 (SMD - EB-2)	0 - 3	1 – 3	Nenhum ou algum	M.O.10% - 19% ou S.P. 5%-19% ou B.A.	Alguma

Síndrome mielodisplásica não – classificável (SMD – N) com 1% blastos sangue	1 - 3	1 - 3	Nenhum ou algum	M.O. < 5%, S.P. < 1% (02 análises) Sem B.A	Alguma
Síndrome mielodisplásica não – classificável (SMD – N) com DUL e pancitopenia.	1	3	Nenhum ou algum	M.O. < 5%, S.P. < 1% Sem B.A.	Alguma
Síndrome mielodisplásica não – classificável (SMD – NC) baseada em anormalidade citogenética definidora	0	1 - 3	< 15% ∇	M.O. < 5%, S.P. < 1% Sem B.A.	Anormalidade definidora de SMD
Síndrome mielodisplásica com deleção (5q-) isolada (SMD – 5q-)	1 - 3	1 - 2	Nenhum ou algum	M.O. < 5%, S.P. < 1% Sem B.A.	Del (5q-) isolada ou com uma anormalidade adicional, exceto -7 ou Del (7q)
Citopenia refratária da criança	1 - 3	1 - 3	Nenhum	M.O < 5%, <2% S.P.	Alguma

Fonte: adaptado pelo autor de ARBER et al. +Citopenias: hemoglobina < 10 g/dL, plaquetas < 100 x 10⁹/L e neutrófilos absolutos < 1.8 x 10⁹/L. Raramente, SMD pode se apresentar com anemia leve ou trombocitopenia acima destes níveis. Monócitos no S.P. devem estar < 1 x 10⁹/L. B.A.: Bastonetes de Auer #Se mutação SF3B1 está presente. ∇ Casos com ≥ 15% sideroblastos em anel (S.A.) por definição tem displasia eritróide significante e são classificados como SMD – SA – DUL.

O prognóstico dos pacientes com SMD, além das variáveis expostas anteriormente que compõem os diversos índices, é certamente afetado pelas comorbidades clínicas que o mesmo apresenta no momento do diagnóstico ou no decorrer do seu seguimento clínico, entretanto, estas não são contempladas de forma direta nas classificações ou sistemas de escore acima relatados, destacando-se apenas o uso da idade no IPSS revisado e a dependência transfusional como praticamente os únicos fatores diferentes dos parâmetros de hemograma-histopatologia-citogenética a serem avaliados; sendo assim, no que se concerne à presença de outras doenças simultâneas e independentes da SMD, apresentadas por um paciente, existem várias tentativas de se criar metodologias de como aferi-las de forma agrupada e avaliar quais seriam importantes, para se obter índices que possam representar o grau de impacto das mesmas em relação aos diagnósticos de base dos doentes, somando-se à gravidade dos mesmos, e, muito provavelmente, influenciando o seu prognóstico final.

Considerando este parâmetro, vale destaque o índice de comorbidade de Charlson (ICCA), vide Quadro 8, em especial, a sua versão corrigida ou ajustada para a idade, pois esta é variável de extrema importância por tudo aquilo já relatado anteriormente ao se levar em consideração a faixa etária de maior prevalência de portadores de SMD, este índice já foi

validado em diversos estudos e aplicado tanto para avaliar indivíduos em situações clínicas específicas, como em clínicas de hemodiálise, como para portadores de tumores sólidos ou hematológicos (CHARLSON et al., 1987). Este escore tem sido utilizado tanto para ajudar a prever sobrevida quanto para limitar ou não as opções terapêuticas. Sendo assim, compõem o ICCA as seguintes comorbidades clínicas, atribuindo-se pesos diferentes de acordo com cada grupo de doenças que promove impacto maior ou menor sobre a mortalidade, vejamos: Peso 1 – infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença vascular periférica (DVP), doença vascular cerebral (DVC), demência, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença do tecido conectivo, doença ulcerosa, doença hepática leve, diabetes; Peso 2 – hemiplegia, doença renal moderada/severa, diabetes com lesão de órgão-alvo, qualquer tumor, leucemia/linfoma; Peso 3 – doença hepática moderada/severa; Peso 6 tumor sólido metastático, AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*); Peso 1 – para cada década acima dos 40 anos, até o limite de 4 pontos (adicionar um ponto para o grupo etário de 41–50, dois pontos para o grupo de 51–60, três pontos para 61–70, quatro pontos para 71 anos ou mais velhos). Vale ressaltar que este último só faz parte da versão corrigida para a idade. Depois, dependendo do valor obtido teremos uma relação direta entre a pontuação obtida e o grau de comorbidades clínicas e, por sua vez, inversa quando considerado em relação a tempo de sobrevida geral de cada indivíduo, ajustada para sua faixa etária.

Quadro 8 - Índice de Escore de Comorbidades de Charlson, ajustado pela Idade (ICCAI).

Condição								
Infarto do Miocárdio	Hemiplegia		Doença hepática de moderada a severa			Tumor sólido com metástase		
Insuficiência Cardíaca Congestiva	Doença renal de moderada a severa					AIDS		
Doença Vascular periférica	Diabetes com disfunção orgânica							
Doença cérebro-vascular	Algum tumor com mais de 5 anos							
Demência	Linfoma							
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	Leucemia							
Doença do tecido conjuntivo								
Doença Ulcerosa Péptica								
Doença Hepática								
Diabetes								
Idade	0-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	>100	

Fonte: adaptado pelo autor de HUDE et al. Legenda: - Peso 1 (Somar 1 ponto); - Peso 2 (somar 2 pontos); - Peso 3 (somar 3 pontos); - Peso 6 (Somar 6 pontos); - Peso 1 (somar 1 ponto, a cada década acima de 40 anos até limite de 4 pontos).

Algumas dificuldades inerentes ao ICCAI são a não-padronização dos códigos internacionais de doenças (CID) que, por vezes, cada país utiliza-se de ferramentas diferentes, como CID-9, CID-9 modificado ou CID-10 e outras, portanto, a mesma doença recebe diferentes códigos, dificultando uma linguagem padronizada das comorbidades que são contempladas neste índice, daí surgiram tentativas de desenvolver algoritmos de validação dos mesmos utilizando, especificamente cada um destes codificadores diferentes de doenças, já que em 1984, época em que Charlson realizou seus estudos, publicando seu artigo original em 1987, estes não foram os códigos utilizados, dificultando assim estudos comparativos de diferentes países. (HUDE et al., 2011). Outra crítica que se faz é a não especificação clara e uniforme de algumas comorbidades incorporadas, por exemplo: qual a definição de doença renal leve, moderada ou severa? Cabendo a mesma ponderação para doença hepática leve, moderada e severa, até porque estes critérios mudaram e foram aperfeiçoadas estas classificações diferindo das utilizadas na década de oitenta. Ainda mais, com a evolução da medicina e o desenvolvimento de novas terapêuticas, o peso atribuído por Charlson em relação a cada comorbidade clínica na carga total da doença e sua associação com a mortalidade em um ano, pode não refletir a atualidade, apenas considerando as novas abordagens de tratamento do IAM, da ICC, dos cânceres, da AIDS, para citar alguns. Portanto, existem inúmeras tentativas de atualização deste índice de comorbidades, procurando atribuir pesos diferentes dos utilizados na publicação original, mas estes dados ainda necessitam de maior validação em diferentes populações de várias regiões e uso mais disseminado por parte dos pesquisadores.

Em relação às síndromes mielodisplásicas, tem se percebido a importância de se valorizar e avaliar as influências das doenças mórbidas crônicas, que o paciente porventura apresente no momento em que recebe seu diagnóstico, ou até mesmo ao longo do tempo de sua evolução clínica, neste sentido, merecem ser destacados, em especial, alguns estudos que têm desenvolvido e validado em grandes séries de pacientes, critérios de prognóstico específicos para SMD, levando em conta suas comorbidades, como o MDS-CI (*Myelodysplastic Disease Syndrome-specific Comorbidity Index*), vide Quadro 9, que tem sido comparado ao WPSS em diversos outros estudos, mostrando utilidade de diferenciação de risco, especialmente na população de risco muito baixo/baixo e intermediário, em termos de sobrevida geral e risco de morte não relacionado à evolução para leucemia (DELLA PORTA et al., 2011). Em termos gerais, para o cálculo deste índice, atribuem-se dois pontos para presença de doença cardíaca, e apenas um ponto para as comorbidades seguintes: doença hepática moderada a severa, doença pulmonar severa, doença renal, tumor sólido; ao final os

pacientes são divididos em três categorias de risco, que são - baixo risco (zero pontos), risco intermediário (1 – 2 pontos), risco alto (>2 pontos).

Com a análise dos estudos deste pesquisador, podemos inferir que, comorbidades podem estar presentes em uma grande maioria de pacientes com SMD, como assim estavam em 54% da coorte de pacientes do mesmo, sendo as doenças cardíacas as mais frequentes e a principal causa de morte não devido a leucemia; há correlação significativa quando se detecta que cerca de 22% dos pacientes com morte não relacionada a leucemia não possuíam qualquer comorbidade, ao contrário dos pacientes cujo MDS–CI foram do grupo de mais elevada pontuação (>2), devido maior número de comorbidades, que corresponderam a uma taxa de 75% ; esta variável tem um impacto significativo tanto nas taxas de óbito não relacionada à leucemia quanto na sobrevida geral de portadores de SMD; indivíduos também estratificados pelo MDS–CI tiveram melhor definição de sua expectativa de vida quando comparados ao WPSS.

Quadro 9 - Myelodysplastic Disease Syndrome - specific comorbidity index (MDS – CI)^a

Comorbidade	Pontuação
Doença cardíaca	2
Doença hepática moderada a severa	1
Doença pulmonar severa	1
Doença Renal	1
Tumor sólido	1
Categoria de Risco MDS – CI ^a	Soma dos escores
Risco baixo	Zero
Risco intermediário	1 – 2
Risco alto	>2

Fonte: adaptado pelo autor de DELLA PORTA et al. a:Índice de comorbidades específico para Síndrome Mielodisplásica (SMD)

Em outro estudo também se percebe a validade deste escore proposto, pois seu somatório e categorização de grupos, permite-nos verificar adicionalmente que estratificar pacientes quanto às características da doença em si pelo WPSS e acrescentar avaliação das comorbidades pelo MDS–CI consideravelmente tem um impacto significativo no desfecho de pacientes com SMD, já que se percebe uma significância de diferença de sobrevida geral e relevância prognóstica quando se faz esta estratificação, pois se demonstrou que pacientes de

risco muito baixo/baixo pelo WPSS, tiveram sobrevida média de 48,5 meses quando receberam o menor escore possível (zero) pelo MDS–CI, e foi de 20,4 meses para pacientes com os maiores valores (>2); este mesmo resultado favorável foi observado para aqueles de risco intermediário pelo WPSS, com taxas de sobrevida geral de 32,3 meses para o escore zero do MDS–CI e de 18,3 meses para os com escore maior que dois, entretanto, esta diferença não foi detectada quando comparada à categoria de risco alto/muito alto do WPSS, destacando, entretanto, a validade deste escore em ajudar na tomada de decisões terapêuticas em especial em pacientes de risco muito baixo/baixo e intermediário, sendo de grande valia para uso do médico em geral (BRECCIA et al., 2011). Outro destaque em relação a este escore é devido ser dinâmico, possibilitando acompanhar o impacto de comorbidades adquiridas pelo próprio tratamento da SMD, como o suporte transfusional e os seus efeitos de sobrecarga de ferro, que impactam em diversos órgãos, desencadeando independentemente, em especial, doenças cardíacas, tipo ICC e doença hepática crônica, como hemocromatose–símile.

1.4 Tratamento das Síndromes Mielodisplásicas e Agentes Hipometilantes (AHM).

O tratamento das SMD apesar de ter obtido avanços importantes ultimamente, ainda é bastante desafiador, por conta das peculiaridades de suas complexas formas de apresentação e, notadamente, pelo fato de acometer uma população de faixa etária muito avançada, muitas vezes impactando negativamente na escolha da única opção curativa até o momento que é o transplante alogênico de células–tronco da medula óssea (TMO alogênico) e impossibilitando a utilização de esquemas quimioterápicos de maior intensidade. Até o momento, segundo as últimas diretrizes de tratamento de câncer das sociedades europeia (*European Society for Medical Oncology - ESMO*, julho de 2014) e americana (*National Comprehensive Cancer Network - NCCN* versão 2018.2 , fevereiro de 2018) a escolha da terapêutica vai se basear no risco relacionado a cada paciente, avaliado pelos critérios de prognóstico clássicos: IPSS, IPSS-R, utilizados no planejamento da terapia ao diagnóstico inicial, enquanto o WPSS, por permitir uma avaliação dinâmica do prognóstico pode ser realizado em qualquer momento durante o curso da doença (FENAUX et al., 2014) (GREENBERG et al., 2018).

Em acréscimo, também se deve considerar a idade, o estado de performance e presença de comorbidades clínicas, pois elas serão variáveis críticas em avaliar a capacidade de o paciente tolerar os tratamentos mais intensos e suas consequências. Todos os pacientes

devem sempre receber o melhor cuidado de suporte possível e, em seguida, a partir de sua estratificação de risco, surgem dois grupos de abordagens terapêuticas, os de risco relativamente mais baixo (categorias de risco no IPSS baixo, intermediário-1; IPSS-R muito baixo, baixo e intermediário; WPSS muito baixo, baixo e intermediário) e os de risco mais alto (categorias no IPSS intermediário-2, alto; IPSS-R intermediário, alto, muito alto; WPSS alto e muito alto). A categoria de risco intermediário pelo IPSS-R faz parte de ambas os grupos, mas o que vai colocar os pacientes em um ou outro será avaliação das outras variáveis citadas, ou seja, idade, estado de performance, comorbidades e até ferritina sérica e desidrogenase láctica (LDH).

Este tipo de estratificação é realizado pelo simples fato de que os pacientes em grupo de maior risco possuem uma sobrevida mediana, se não tratados, de somente doze meses, sendo assim, os esquemas terapêuticos devem ter como objetivo modificar o curso da doença, evitando uma progressão para leucemia mieloide aguda (LMA) e prolongar a sobrevida, sendo utilizados então os agentes hipometilantes, quimioterapia intensiva e o transplante de medula óssea. Em contraste, aqueles classificados nos grupos de risco mais baixo possuem uma sobrevida maior e muitos deles morrerão de outras causas e não em decorrência da SMD, deste modo, o objetivo do tratamento neste contexto terá fundamentalmente que se direcionar para atenuar as consequências das citopenias e transfusões e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, daí o uso de suporte transfusional e fatores estimulantes de eritropoetina (EPO) e fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF). Entretanto, por vezes, estes pacientes podem se beneficiar de esquemas utilizados no outro grupo, especialmente, os dependentes de transfusão sanguínea. Como o escopo de nosso projeto de pesquisa são as drogas hipometilantes e o impacto do seu uso nas síndromes mielodisplásicas, iremos nos concentrar apenas no uso desta abordagem terapêutica.

Até o momento, dois agentes hipometilantes estão liberados para uso clínico, a Azacitidina (AZA), que foi sintetizada e testada clinicamente pela primeira vez nas décadas de sessenta e setenta, tendo sido aprovada para uso em SMD nos EUA em maio de 2004 e na Europa em março de 2009, e a Decitabina (DAC) aprovada para uso americano em maio de 2006 e na Europa no mesmo ano da AZA. Desde lançadas, estas drogas têm se tornado a primeira linha de tratamento para a maioria dos pacientes em risco mais alto. Após ensaios clínicos terem estabelecido claramente a eficácia de Azacitidina em SMD, com um benefício de sobrevida, obtido quando comparado aos regimes convencionais, que consistiam de melhor cuidado de suporte, Citarabina em baixa dose ou quimioterapia (QT) intensiva,

especificamente em um estudo randomizado de 356 pacientes em risco mais alto, foram obtidos resultados em sobrevida média de pouco mais de vinte e quatro meses no grupo que usou o hipometilante e quinze meses no outro (FENAUX et al., 2009) (GRANT, 2009) (GURION, 2010). Adicionalmente, progressão para LMA foi retardada e a independência de transfusão de hemácias foi significativamente mais comum.

A vantagem percebida na sobrevida com AZA ocorreu independente da idade, porcentagem de blastos da medula óssea (MO) e do cariótipo. Interessante foi a percepção de que parece que esta droga demora um pouco para iniciar a demonstrar seus benefícios, pois em muitos casos o tempo médio para obter resposta foi de dois a três meses; alguns pacientes responderam apenas após seis ciclos até demonstrar claramente suas vantagens com esta terapêutica. Desta observação é que hoje só se deve falar em resistência a esta droga com o uso mínimo de quatro ciclos e, idealmente, pelo menos seis ciclos a não ser que eles evidentemente estejam tendo progressão e agravamento de sua doença. As taxas de resposta clínica foram vistas em 51% dos pacientes (remissão completa em dezessete por cento, remissão parcial em doze por cento) e a maior parte das respostas foi somente melhora de parâmetros hematológicos (menor necessidade de transfusões e aumento no número de plaquetas), entretanto, a obtenção destas, mesmo na ausência de resposta, seja completa ou parcial, esteve associada à melhor sobrevida. A duração média de resposta da Azacitidina foi de treze meses e meio e foi percebida uma necessidade em se manter o tratamento por longo prazo para esta melhora. A recomendação atual é que se mantenha esta droga até que haja progressão da doença ou que a mesma provoque toxicidade inaceitável, ainda não existindo uma opção demarcada de tempo para uso nos respondedores.

Dois ensaios clínicos de fase-III comparando Decitabina (DAC) com o melhor cuidado de suporte mostrou taxas de resposta similares às da Azacitidina, mas sem nenhuma vantagem significativa na sobrevida em relação ao grupo a que foi comparada (KANTARJLAN et al., 2006) (LÜBBERT et al., 2011). Esta diferença de benefício na sobrevida entre AZA e DAC sugere diferenças intrínsecas entre elas, porque os mecanismos de ação não são totalmente idênticos, mas podem resultar também do baixo número de ciclos utilizados (em média três ou quatro ciclos) e o tempo de duração dos mesmos (três dias de Decitabina ao invés de cinco dias de uso). Um estudo com regime de uso de DAC por cinco dias a cada ciclo resultou em remissão completa em 39% dos pacientes, com taxas superiores à dos dois outros ensaios clínicos, mas os efeitos sobre a sobrevida são desconhecidos (PLATLATZBECKER et al., 2012). Uma análise ajustada comparando o uso de Azacitidina em relação a Decitabina não mostrou diferenças na sobrevida obtida por cada uma para

pacientes abaixo de 65 anos, mas a AZA demonstrou uma vantagem nos pacientes acima desta faixa etária.

Agentes hipometilantes estão sendo cada vez mais testados antes do transplante alogênico de medula óssea (TMO alogênico) em pacientes com excesso de blastos ou um cariótipo desfavorável, com o objetivo de reduzir o risco de recorrência após o transplante e para evitar os efeitos tóxicos de uma quimioterapia (QT) intensiva. Uma grande análise retrospectiva mostrou desfechos similares para TMO alogênico com Azacitidina e QT intensiva, mas é necessária uma maior comprovação para confirmação em estudos prospectivos (SILVERMAN et al., 1994).

As reações adversas relacionadas aos agentes hipometilantes (AHM) tendem a ser menos intensas e graves do que as da QT intensiva, mas pode se apresentar em diversos órgãos, como trato gastrointestinal com surgimento de náuseas, vômitos ou diarreia; mas úlceras orais e mucosite são bem mais raras quando comparadas ao que ocorre com a quimioterapia com Citarabina, ocorrendo em taxas de seis a doze por cento dos que receberam Decitabina e em sete por cento para Azacitidina (ADÈS et al., 2014) (SEKERES, 2010). O efeito colateral mais comum destes AHM é o desenvolvimento ou agravamento de citopenias, por exemplo, em relação à Azacitidina uma neutropenia moderada a grave ocorreu em 91% dos pacientes, enquanto uma trombocitopenia moderada a grave esteve presente em 85%, enquanto estes valores naqueles que receberam Decitabina foram de 87% e 85%, respectivamente, necessitando por vezes retardar ciclos, reduzir doses, administrar fatores estimuladores de colônias de granulócitos, transfusões, mas em algumas situações apenas acompanhamento. Quando a Azacitidina é utilizada de forma subcutânea são comuns reações no sítio de injeção, a grande parte é de leve intensidade, mas nos casos severos e em que não se tem opção pela formulação endovenosa torna-se necessária sua suspensão e troca pela Decitabina.

As infecções formam o grupo de complicação adversa mais temida e séria, devido sua grande frequência, tanto que muitos especialistas sugerem antibioticoterapia profilática. Entretanto, é difícil distinguir se as infecções decorrem da doença subjacente ou do tratamento, pois elas são a causa mais comum de óbito em pacientes com SMD que não estão recebendo abordagem terapêutica, exceto cuidados de suporte, ocorrendo em uma frequência média de um episódio por 250 dias após o diagnóstico. Em uma ampla análise de dados do uso subcutâneo de Azacitidina a neutropenia febril não foi significativamente mais comum em pacientes que a receberam comparados aos que estavam apenas recebendo cuidado de suporte. Parece que a chance de uma infecção grave e fatal é mais provável durante os dois

primeiros ciclos da droga, antes que esta tenha tido a chance de atuar sobre a evolução da doença, com restabelecimento da hematopoese normal naqueles que tem a sorte de atingirem uma resposta completa.

Atualmente, a indicação clássica dos agentes hipometilantes é para uso em pacientes com síndrome mielodisplásica do grupo de maior risco e que tenham contra-indicações ao TMO alogênico e que não tenham comorbidades ou estado performance impeditivos. Entretanto, podem vir a ser utilizados em pacientes do grupo de risco mais baixo, desde que analisadas situações específicas, como dependência transfusional, refratariedade a eritropoietina (EPO) dentre outros, porque apesar de não melhorar a sobrevida costumam trazer benefícios na qualidade de vida geral. Podemos concluir que estes agentes trouxeram uma possibilidade de tratamento para muitos pacientes que não suportariam quimioterapias intensas, que tem impossibilidade de serem candidatos a um TMO, associados a um perfil de toxicidade tolerável, portanto, trazendo uma esperança a um grupo muito grande de indivíduos, muitas vezes idosos, que tinham suas vidas abreviadas por indisponibilidade terapêutica adequada.

2 Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Analisar uso da classe de agentes hipometilantes, Azacitidina (AZA) e/ou Decitabina (DAC), sobre a sobrevida dos portadores de síndrome mielodisplásica (SMD), acompanhados em serviços especializados de hematologia de Fortaleza – CE, correlacionando com seus aspectos clínicos, hematológicos, citogenéticos, índices de comorbidades e escores prognósticos.

2.2 Objetivos Específicos

Traçar o perfil epidemiológico, hematológico, citogenético, do índice de comorbidades específico para SMD, o MDS-CI, do escore de Charlson adaptado para idade (ICCAI) e dos escores prognósticos IPSS, IPSS-R, WPSS da amostra estudada, verificando se há associação estatisticamente significativa destas variáveis quanto aos resultados obtidos em termos de resposta terapêutica aos agentes hipometilantes, aos desfechos clínicos e em termos de sobrevida livre de eventos;

Definir as características completas dos pacientes que fizeram uso isolado de AZA, uso isolado de DAC e dos que fizeram uso de AZA e DAC em sequência, incluindo reações adversas e tolerância à terapêutica, além de verificar se há associação estatisticamente significativa em termos de respostas terapêuticas, desfechos clínicos obtidos e resultados de sobrevida geral para cada subgrupo, definindo o número mínimo de ciclos de AHM capaz de promover esta significância;

Estabelecer os desfechos clínicos: remissão completa (RC), remissão parcial (RP), remissão completa medular (RCM), remissão citogenética (RCt), melhora hematológica (MH), doença estável (DE) e falências clínicas por: insuficiência de tratamento (TTO), toxicidade significativa com o uso de AHM, perda de seguimento clínico, morte, progressão para um subtipo mais grave de SMD e evolução para uma leucemia mieloide aguda (LMA) por meio dos critérios do IWG de 2006 (vide a seguir);

Avaliar as respostas hematológicas (eritrocitária, neutrofílica e plaquetária), medulares e citogenéticas, segundo os critérios do IWG de 2006 (vide a seguir) obtidas com o uso de AHM;

Definir as curvas de sobrevida geral, livre de progressão, de evolução para LMA, de evolução a óbito tanto para a época do diagnóstico de SMD quanto para o início do uso terapêutico de um dos AHM, buscando associações significativas do ponto de vista estatístico das variáveis anteriormente citadas em termos de sobrevida livre de eventos.

3 Material e Métodos

3.1 Aspectos Gerais

Trata-se de um estudo retrospectivo, analítico e descritivo, realizado a partir de dados de pacientes portadores de síndrome mielodisplásica (SMD), acompanhados em serviço especializado de ambulatório e/ou enfermaria de hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC) e do Hospital Geral de Fortaleza (HGF) da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (SESA), ambos localizados na cidade de Fortaleza, capital do Estado do Ceará, representando assim os dois principais centros de referência hematológica do nosso Estado.

Estes dados foram acessados através da consulta de prontuários médicos impressos em papel, arquivados nos setores competentes de cada serviço hospitalar citado, cujos dados foram coletados por meio de um instrumento padronizado, ou seja, um questionário em que se contemplam a análise de elementos epidemiológicos, clínicos, hematológicos, citogenéticos, histopatológicos, índices prognósticos, comorbidades e reações adversas dos medicamentos hipometilantes (vide folha em Apêndice).

O universo de pacientes portadores de SMD, acompanhados no HUWC perfaz um total de duzentos pacientes, enquanto este número é de sessenta pacientes no HGF, totalizando um cômputo de duzentos e sessenta pacientes. A partir desta amostragem geral, foram avaliados os dados de todos os pacientes com diagnóstico de SMD e que tinham recebido pelo menos uma dose de um dos agentes hipometilantes disponíveis, seja Azacitidina (AZA) e/ou Decitabina (DAC), não importando a sequência de uso, nem se o mesmo recebeu ambos os agentes em sequência, deste modo, estes pacientes compuseram o assim denominado grupo de estudo (GE). Em casos em que houve a indicação do uso de um AHM, mas por situações relacionadas ao paciente ou independentes do mesmo, por decorrerem de problemas da disponibilidade do medicamento, seja por falta de suprimento do mesmo ou não liberação por falta de determinação judicial, os dados deste tipo de indivíduo não foram computados para análise, devido os mesmos não terem recebido nenhuma dose sequer da droga, foram, portanto, excluídos da pesquisa. Contemplou-se, nesta dissertação, um total de cinquenta e dois pacientes que se encaixaram nestes critérios para o estabelecimento da amostra total (GE).

Utilizou-se como definição de um ciclo terapêutico de agente hipometilante (AHM), a utilização de cinco a sete dias consecutivos de Azacitidina (AZA), subcutânea ou

endovenosa e o uso endovenoso de Decitabina (DAC) por três a sete dias consecutivos, de acordo com as doses estabelecidas pelo médico prescritor, por vezes ajustadas para as condições clínicas do paciente no momento da avaliação. Sendo assim, por fatores inerentes ao paciente ou em decorrência de falta de suprimento da droga a ser prescrita, estes ciclos podem não ter sido utilizados em dias seguidos, tendo intervalos variáveis de solução de continuidade dentro das doses de um ciclo, bem como no intervalo entre o período de um ciclo e outro, cujo período normal seria de apenas vinte e oito dias entre dois ciclos subsequentes.

Utilizaremos o termo tolerância em relação ao uso de AHM para indicar que os pacientes que estão sendo tratados com estes medicamentos estão suportando o seu uso clínico e/ou, se apresentaram reações adversas, as mesmas puderam ser contornadas pelo médico-assistente e não levaram à suspensão do uso dos mesmos. Ao mesmo tempo, a ocorrência de níveis hematimétricos de neutrófilos abaixo dos valores da normalidade, segundo as definições da OMS, seja Grau I, II ou III, serão analisadas de uma forma global e consideradas no cômputo de uma reação adversa hematológica aos AHM, sendo computadas como uma neutropenia decorrente do tratamento.

Vale ressaltar que o uso de pelo menos quatro ciclos completos de um AHM para SMD, segundo as recomendações da literatura disponível é o que se estabelece como sendo o número mínimo a partir do qual é possível se perceber algum efeito clínico-laboratorial desta abordagem farmacológica, portanto, aqueles que por algum motivo não conseguiram receber este número de doses, teoricamente, inferiu-se que os impactos sobre as respostas terapêuticas podiam estar comprometidos por insuficiência de tratamento, portanto, nas conclusões finais a respeito do efeito pleno destes agentes, levamos esta observação em consideração quando foram feitas as análises das respostas clínicas (GURION et al., 2010).

Os critérios de exclusão da presente pesquisa foram baseados no fato de o paciente, apesar de ser portador de SMD, mas, que, por conta de seu quadro clínico atual, não tenha sido cogitada em nenhum momento a implementação de terapêutica com esta classe de hipometilantes, sendo o mesmo tratado apenas com conduta expectante, por suporte transfusional, agentes formadores de colônias (Eritropoetina ou CSF-GM), Lenalidomida, Talidomida e outros tipos de abordagens médicas ou que, como já citado, tenha havido a intenção do uso terapêutico destes agentes, mas por motivos inerentes ao paciente ou impossibilidade de obtê-los não se prescreveu uma dose sequer dos mesmos.

Quando foram feitas análises em relação aos parâmetros citogenéticos, definidos pela análise de cariótipo por coloração banda – G, para facilitação destas, procedeu-se à

divisão em apenas duas categorias: favorável e desfavorável, em que a primeira engloba aqueles em que os resultados de citogenética foram muito bom ou bom, enquanto a segunda os que apresentavam os resultados intermediário, ruim e muito ruim. Destaca-se que para fins de definição destes resultados de cariótipo, utilizou-se os parâmetros definidos pelo escore prognóstico revisado, o IPSS-R (GREENBERG et al., 2012).

A análise estatística dos índices de prognóstico IPSS, IPSS-R e WPSS, também para uma maior facilidade de avaliar possíveis correlações estatísticas, procedeu-se a uma simplificação de suas subdivisões nas seguintes categorias: baixo risco ou alto risco. Deste modo, para o IPSS a categoria baixo risco engloba os definidos com risco baixo e intermediário-1, os de alto risco os definidos como de risco intermediário-2 e alto. Para o IPSS-R aqueles definidos como baixo risco envolvem os originalmente classificados em risco muito baixo ou baixo, já os de alto risco são os pertencentes à classificação intermediário, alto e muito alto. Finalmente, em relação ao WPSS, definiu-se baixo risco para aqueles de risco muito baixo e baixo, enquanto os de alto risco definem os classificados em riscos intermediário e alto na análise original.

A influência das comorbidades clínicas apresentadas pelos pacientes foi analisada de acordo com o estabelecido e, posteriormente validado, pelo grupo italiano de Della-Porta, através da publicação do índice de comorbidades específico para portadores de SMD, o MDS-CI anteriormente detalhado (DELLA PORTA et al., 2011). Portanto, foi analisado se o mesmo se mostrava com o mesmo perfil de desempenho em nossa amostra populacional. Também com o intuito de avaliar o grau de influência das comorbidades apresentadas pelos pacientes, analisou-se o índice de comorbidades de Charlson ajustado para a idade (ICCAI), ferramenta amplamente validada em diversas áreas, seja em população oncológica ou não, portanto, analisou-se a influência deste índice sobre a população do GE (HUDE et al., 2011). Deste modo, com o intuito de tornar mais objetivas as análises estatísticas destes índices de comorbidades clínicas, MDS-CI e ICCAI, os mesmos foram categorizados apenas em risco baixo (risco baixo na subdivisão original) ou risco não-baixo (riscos intermediário e alto na divisão original) para o primeiro índice, enquanto os termos escore baixo (pontuação zero, um ou dois para comorbidades e idade) e escore alto (pontuação três, quatro ou acima de quatro nos subtipos originais) foram utilizados para categorizar o último índice.

As definições de melhora hematológica, medular ou citogenética dos portadores de SMD, quanto ao uso da abordagem terapêutica aqui analisada, seguiram de modo irrestrito aquelas definidas pela proposta de modificação e revisão dos critérios estabelecidos pelo International Working Group (IWG) para SMD de 2000 e que foi publicada em 2006 no

Blood Journal, para definir remissão clínica completa ou parcial, melhora citogenética, medular e/ou hematológica, estipulando os achados fundamentais para a padronização destas análises nos diversos ensaios clínicos e definir de forma homogênea o que deve ser avaliado quanto a qualquer terapêutica implementada para tratamento das síndromes mielodisplásicas (Cheson et al., 2006).

Seguindo estas diretrizes, será considerado no momento do desfecho como paciente em remissão completa (RC) aquele que apresentar por um período mínimo de quatro semanas todos os seguintes achados: cinco por cento ou menos de blastos em exame de medula óssea (MO), ausência de blastos em sangue periférico, níveis de hemoglobina (Hb) maiores ou iguais a onze g/dL, os de neutrófilos (Nt) iguais ou maiores que mil por mm^3 e que a contagem de plaquetas (Pt) seja de no mínimo cem mil por mm^3 , destacando-se que estes valores devem estar abaixo destes níveis previamente ao tratamento. A ocorrência de displasia em estudo de MO deve ser anotada, mas não impedirá que seja estabelecida a remissão completa. Os classificados como remissão parcial (RP) devem apresentar estes mesmos parâmetros da RC, exceto, presença de mais de cinco por cento de blastos em exame de MO, embora seja necessário que tenha havido uma redução de pelo menos cinquenta por cento do valor de blastos comparado com o obtido antes do tratamento. Novamente, alterações de morfologia e de celularidade não devem ser consideradas relevantes.

A remissão completa medular (RCM) ocorre quando um indivíduo apresenta além de um valor de porcentagem de blastos ao exame de MO menor ou igual a cinco por cento, perceber-se redução de pelo menos cinquenta por cento neste valor em relação aos presentes previamente ao tratamento. Ressalta-se que estes achados devem permanecer presentes por um tempo mínimo de quatro semanas e que, se há melhora hematológica (MH), esta deve ser anotada de forma adicional.

Em termos de citogenética, a resposta será considerada resposta completa citogenética (RCCt) quando ocorrer o total desaparecimento das anormalidades cromossômicas sem surgimento de novas. Resposta parcial citogenética (RPCt) dar-se-á quando houver cinquenta por cento de redução destas anormalidades existentes antes do início do tratamento. Tanto do ponto de vista citogenético quanto medular estas respostas deverão perdurar por no mínimo quatro semanas.

Portadores de doença estável (DE) são aqueles em que apesar de não conseguirem preencher sequer os critérios de remissão parcial (RP), não houve progressão da doença por um período de observação acima de oito semanas. Neste momento vale uma ressalva importante: pacientes enquadrados como doença estável em relação ao seu desfecho serão

denominados no grupo dos bem-sucedidos (sucesso), entretanto, isto não significa uma resposta à terapêutica hipometilante, portanto, neste quesito serão considerados não-respondedores aos AHM.

Considerar-se-á falência clínica todo indivíduo que morreu durante o tratamento ou que houve progressão da doença caracterizada por piora das citopenias, aumento na porcentagem de blastos da MO ou progressão para um subtipo mais avançado da classificação FAB, segundo o estabelecido pelo IWG à época, mas para fins desta pesquisa, os subtipos estão de acordo com a classificação da OMS 2016, em relação ao pré-tratamento.

Será utilizada a definição de recaída após RC ou RP todo aquele do GE que apresentar pelo menos um dos seguintes: retorno do nível percentual de blastos da MO ao que apresentava previamente ao TTO; queda de pelo menos cinquenta por cento dos níveis máximos de resposta/remissão em granulócitos ou plaquetas; redução na concentração de Hb de pelo menos 1,5 g/dL ou dependência transfusional.

Progressão da doença (PD) será utilizada para definir o desfecho daqueles pacientes que apresentem uma elevação no seu valor percentual de blastos de pelo menos cinquenta por cento quando comparados ao valor anterior ao TTO e também para os que apresentarem queda de pelo menos cinquenta por cento dos níveis máximos de resposta/remissão em granulócitos ou plaquetas, redução na concentração de Hb de pelo menos dois g/dL ou dependência transfusional. Esclarecemos que à época desta proposta de revisão de critérios, a definição de leucemia mieloide aguda pela OMS considerava uma porcentagem de blastos de trinta por cento ou mais, entretanto, hoje o valor utilizado é de vinte por cento ou mais, deste modo, os indivíduos em que se observou um valor percentual neste nível ao longo do acompanhamento foram classificados na categoria de falência clínica, devido progressão da doença para uma LMA (CHESON et al., 2006).

Destaca-se que o principal componente para enquadrar cada paciente em uma das categorias anteriormente mencionadas fundamentou-se nas respostas terapêuticas por meio do grau de melhora nos níveis dos parâmetros hematológicos (eritrocitário, neutrofílico e plaquetário), já que estes estavam disponíveis completamente ou por vezes de modo incompleto para os cinquenta e dois componentes do GE. As respostas medulares e citogenéticas, puderam ser avaliadas apenas para uma menor parcela de pacientes do total da amostra, ou seja, apenas vinte e nove (55,7%) pacientes dispunham de estudo de MO e oito (15,3%) pacientes possuíam este parâmetro citogenético. Conseqüentemente, como exposto anteriormente, as definições de ocorrência de desfecho clínico tipo remissão completa ou

parcial só podem ser estabelecidas para esta parcela de vinte e sete (51,9%) pacientes do universo total.

Todos os critérios desta proposta de modificação em relação a como se deve considerar uma resposta em relação a cada parâmetro hematológico individualmente, aos indicadores de estudo de MO e de citogenética e o que se considera progressão e recaída estão detalhados a seguir no Quadro 10 (CHESON et al., 2006). O Quadro 11 por sua vez expõe os critérios que devem ser preenchidos a fim de se classificar o paciente em termos de desfechos clínicos, como remissões, falências e recaídas clínicas dentre outros.

Quadro 10 - Proposta de revisão de melhora hematológica dos critérios do International Working Group (IWG)^a

Melhora Hematológica (M.H.) [*]	Critério de Resposta (respostas por pelo menos 8 semanas) ⁺
Resposta Eritróide pré – Tratamento (TTO) < 11g/dL	Hb aumento de ≥ 1.5 g/dl Redução relevante de unidade de transfusões de Hemácias (TH) de um número absoluto de pelo menos 04 TH/8 sem. comparado com o número de transfusões pré-TTO nas 8 sem. prévias. Somente TH dadas para uma Hb ≤ 9.0 g/dL pré-TTO irão contar na avaliação de resposta à TH ⁺
Resposta Plaquetária pré –TTO < 100 x 10⁹/L	Aumento absoluto de $\geq 30 \times 10^9/L$ para pacientes iniciando com $> 20 \times 10^9/L$ plaquetas Aumento de $< 20 \times 10^9/L$ para $> 20 \times 10^9/L$ e de pelo menos 100% ⁺
Resposta Neutrofílica pré –TTO^a < 1.0 x 10⁹/L	Aumento de pelo menos 100% e um aumento absoluto de $> 0.5 \times 10^9/L$ ⁺

Progressão ou recaída após MH[∇]

Pelo menos 1 dos seguintes:

Decremento de pelo menos 50% dos níveis de resposta máxima em granulócitos ou plaquetas

Redução na Hb de ≥ 1.5 g/dL

Dependência transfusional

Fonte: adaptado pelo autor de Cheson et al. a – O IWG definiu critérios de resposta clínica às terapêuticas para SMD em 2000, tendo sido proposta uma modificação destes critérios em 2006. Hb: indica Hemoglobina; MH: Melhora Hematológica; TH: Transfusão de Hemácias; TTO: indica Tratamento *Média de contagens pré-TTO de pelo menos 02 medidas (não influenciada por transfusões) ≥ 1 semana de intervalo entre as mesmas (modificação); + Modificação do critério IWG; [∇] na ausência de outra explicação, como infecção aguda, cursos repetidos de quimioterapia (modificação,) sangramento gastrointestinal, hemólise e outros. É recomendado que os dois tipos de respostas eritróide e plaquetária sejam relatadas tanto em relação ao geral bem como pelo padrão de resposta individual.

Quadro 11 - Proposta de revisão dos critérios de resposta do IWG^A para alterar a história natural de SMD^A

Categoria	Critério de Resposta (respostas devem durar pelo menos 04 semanas)
Remissão Completa (RC)	Medula Óssea (MO): $\leq 5\%$ mieloblastos com maturação normal de todas as linhagens celulares* Displasia persistente será notada* ⁺ . Sangue periférico [#] : Hb ≥ 11 g/dL, Plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, Neutrófilos $\geq 1.0 \times 10^9/L$ ⁺ . Blastos 0%.
Remissão Parcial (RP)	Todos os critérios de RC se anormais antes do tratamento, exceto: Blastos de M.O. redução de $\geq 50\%$ em relação ao pré-tratamento ⁺ , mas ainda $> 5\%$. Celularidade e morfologia não são relevantes.
RC Medular⁺ (RCM)	MO: $\leq 5\%$ mieloblastos e redução de $\geq 50\%$ em relação ao pré-tratamento ⁺ Sangue periférico: se há melhora hematológica (MH) elas serão anotadas em acréscimo à RC medular. ⁺
Doença Estável (DE)	Falha em atingir pelo menos RP, mas sem evidência de progressão por $>$ de 08 semanas.
Falência Clínica (FC)	Morte durante tratamento ou progressão da doença caracterizada por piora das citopenias, aumento na porcentagem de blastos da MO ou progressão para um subtipo mais avançado da classificação da FAB de SMD em relação ao pré-tratamento.
Recaída após RC ou RP	Pelo menos um dos seguintes: Retorno à porcentagem de blastos da MO pré-TTO; queda de $\geq 50\%$ dos níveis máximos de resposta/remissão em granulócitos ou plaquetas; redução na concentração de Hb de ≥ 1.5 g/dL ou dependência transfusional.
Resposta Citogenética (RCt)	Completa: Desaparecimento de anormalidade cromossômica sem surgimento de novas. Parcial: Pelo menos 50% de redução das anormalidades cromossômicas.
Progressão da Doença (PD)	Para pacientes com: -Menos que 5% de blastos: $\geq 50\%$ de aumento nos blastos para $>5\%$. -5%-10% de blastos: $\geq 50\%$ de aumento nos blastos para $>10\%$. -10%-20% de blastos: $\geq 50\%$ de aumento nos blastos para $>20\%$. -20%-30% de blastos: $\geq 50\%$ de aumento nos blastos para $>30\%$. Qualquer um dos seguintes: queda de pelo menos 50% dos níveis máximos de resposta/remissão em granulócitos ou plaquetas; redução na concentração de Hb de ≥ 2 g/dL ou dependência transfusional.

Sobrevida	Desfechos: Geral: Morte de qualquer causa. Livre de eventos: Falência ou morte de qualquer causa. Sobrevida Livre de Progressão (SLP): progressão da doença ou morte de SMD Sobrevida Livre da Doença (SLD): tempo para recaída. Morte de causa específica: Morte relacionada à SMD.
------------------	---

Fonte: adaptado pelo autor de Cheson et al. ^A**IWG**: International Working Group. ^A**SMD**: Síndrome Mielodisplásica. **Hb**: Hemoglobina; **RC**: Remissão Completa; **RP**: Remissão Parcial; **MH**: Melhora Hematológica. **FAB**: French-American-British; **TTO**: tratamento; **SLP**: Sobrevida Livre de Progressão; **SLD**: Sobrevida Livre de Doença; * Alterações displásicas devem considerar a faixa normal de alterações displásicas (modificação). + Modificação do critério de resposta do IWG. # Em algumas circunstâncias, o protocolo terapêutico pode requerer o início de tratamento adicional (exemplo: consolidação, manutenção) antes do período de 04 semanas. Tais pacientes podem ser incluídos na categoria de resposta na qual se adequa no momento que a terapia é iniciada. Citopenias transitórias durante os cursos repetidos de quimioterapia não devem ser considerados como interrupção duradoura da resposta, tanto que se recuperem para contagens melhoradas em relação aos cursos terapêuticos prévios.

A partir dos critérios expostos nos Quadros 10 e 11 é que estabelecemos os termos descritores dos desfechos clínicos que serão definidos e especificados nas seguintes categorias, para fins desta pesquisa: remissão completa (RC), remissão parcial (RP), remissão completa medular (RCM), remissão completa ou parcial citogenética (RCCt/RPCt), melhora hematológica (MH), RCM e MH, doença estável (DE), recaída ou progressão após RC ou RP e falências clínicas por insuficiência de tratamento (TTO), toxicidade significativa com o uso de AHM, perda de seguimento clínico, morte, progressão para um subtipo mais grave de SMD, além de evolução para uma leucemia mieloide aguda (LMA). Para fins desta tese, adicionou-se aos desfechos estabelecidos pelo IWG de 2006 estas três últimas categorias de falência clínica: por perda de seguimento, toxicidade significativa ao AHM e também por insuficiência de tratamento, ou seja, para representar aquele grupo de pacientes que recebeu no máximo três ciclos terapêuticos, abaixo daquele que a literatura coloca como o ideal para se avaliar respostas, que é um mínimo de quatro ciclos completos (Cheson et al., 2006) (GURION et al., 2010).

Com o intuito de facilitar as análises estatísticas, especialmente em termos de definições das estimativas de sobrevida, procedemos muitas vezes a uma simplificação em termos de denominar os desfechos clínicos apenas em duas categorias: sucesso (S) ou falha ao AHM, sendo o primeiro grupo composto pelos enquadrados em algum tipo de remissão completa (RC), remissão parcial (RP), remissão completa ou parcial medular (RCM/RPM), remissão completa ou parcial citogenética (RCCt/RPCt), melhora hematológica (MH) ou de doença estável (DE), enquanto os definidos como falha ao AHM envolvem os em que se

verificou algum dos subtipos de falências clínicas ou recaída após algum tipo de remissão verificados na época da determinação dos respectivos desfechos.

Gostaríamos de esclarecer como se deu a determinação dos desfechos. Definiu-se como último marco temporal de acompanhamento clínico para fins desta dissertação a data de vinte e oito de fevereiro de 2018. Portanto, ao se analisar retrospectivamente o prontuário médico de cada paciente, procedia-se ao estabelecimento da data em que foi concluído o diagnóstico clínico de síndrome mielodisplásica e de seu respectivo subtipo, além de quando foi prescrito cada ciclo terapêutico de hipometilante, desde o primeiro ao último. Posteriormente, seguia-se a verificação de todas as suas anotações médicas, daí, se o mesmo apresentasse agravamento para um subtipo mais grave de SMD, evoluísse para uma LMA, fosse detectado óbito do paciente, apresentasse toxicidade significativa que impedisse o uso de AHM ou se fosse verificada uma perda de seguimento clínico, a data em que fosse considerada a ocorrência de uma destas situações é a que foi utilizada como a definidora do desfecho para o paciente em questão, então, os cálculos das curvas de sobrevida foram definidos desde a época do diagnóstico e desde a época de início do uso terapêutico dos AHM até este momento específico. Os pacientes que por conta de apresentarem remissão completa (RC), remissão parcial (RP) e doença estável (DE) estavam vivos e seguindo com seus atendimentos médicos nos respectivos serviços de hematologia, a data que foi considerada para definição de seus desfechos foi a do marco temporal final citado.

Por último, vale o esclarecimento que o uso do termo resposta terapêutica (completa ou parcial), englobará as seguintes situações clínicas: remissão completa, remissão parcial, resposta completa medular, resposta citogenética, melhora hematológica, respostas eritrocitária, neutrófila e/ou plaquetária, segundo os critérios citados do IWG de 2006, mas também qualquer melhora evidente e mantida nestes parâmetros, mas que não preenchem estes critérios (Cheson et al., 2006). A denominação de resposta hematológica, por sua vez, foi utilizada como sinônimo de melhora persistente e mantida apenas em parâmetros do hemograma, em uma e/ou mais séries, mas que também não se enquadram nos limites definidos pelo IWG de 2006 (Cheson et al., 2006).

3.2 Análises estatísticas e dificuldades inerentes à pesquisa:

A análise estatística de todas as variáveis contínuas e não-contínuas foi realizada em software estatístico S.P.S.S para Windows (versão 23.0), sendo sempre utilizado como parâmetro para todos os indicadores o intervalo de confiança de 95% (IC de 95%), com seus

respectivos limite inferior (LI) e limite superior (LS), e o nível de significância estatística um valor de $p < 0,05$.

Quanto às análises de curva de sobrevida, estas foram realizadas por meio de Curvas de Kaplan–Meier e determinação dos testes Log-Rank (Mantel-Cox), estabelecendo-se suas regressões logísticas tipo Cox com o intuito de confirmar achados de significância estatística encontradas nas análises de Kaplan-Meier.

A comparação de médias entre variáveis foi efetuada pelo teste T de Student, testando-se, previamente, se as mesmas estavam dentro de uma curva normal pelo teste de Shapiro-Wilk. Quando não havia normalidade, foram utilizados testes não-paramétricos, além de testes de associação como o Qui-quadrado de Person, teste exato de Fisher, sendo este utilizado quando se encontrou baixo número de representantes para as amostras analisadas nas correlações e outros testes equivalentes.

Todo estudo retrospectivo está sujeito a erros por parte de questões subjetivas de interpretação do pesquisador, dificuldades de análises por uma indisponibilidade de dados encontrados nos arquivos médicos solicitados ou apenas partes dos mesmos serem de difícil acesso por diversas circunstâncias que vão desde dificuldades técnicas quanto à caligrafia das palavras escritas pelos profissionais que escreveram os dados, dificultando sua interpretação, falta de homogeneidade de condutas e avaliações médicas, portanto, muitas vezes prejudicando a análise de fatores clínico-hematológicos-prognósticos pelo fato de as informações não terem sido coletadas.

Devido à crise financeira atual nacional e estadual, impactando na assistência à saúde houve uma maior morosidade de se obter as drogas necessárias por parte dos pacientes, havendo, por vezes, dificuldades de obtenção das mesmas para a realização de todos os ciclos terapêuticos prescritos, solução de continuidade entre os mesmos, às vezes, por meses, podendo inclusive comprometer os efeitos terapêuticos desejados, por falta de suprimento nas farmácias hospitalares ou necessidade de se interpelar novos recursos judiciais, para manutenção desta terapêutica hipometilante.

Estas dificuldades inerentes à pesquisa também são percebidas através da barreira que surge para a obtenção da totalidade de recursos diagnósticos, como exames laboratoriais e de imagem amplos e necessários para uma perfeita definição de um diagnóstico de SMD, por parte das equipes médicas que atendem estes pacientes em ambos os serviços de hematologia, desde que se faz necessário a exclusão de várias outras doenças mimetizadoras, destacando-se notadamente o difícil acesso a um dos exames mais importantes para quem lida com esta doença, que é a análise de cariótipo por métodos de citogenética, exame delicado, caro e que

requer profissionais e laboratório qualificados e experimentados em tal procedimento de análise, que não é custeado pelo poder público estadual, responsável pelo HGF e nem pela UFC, gestora do HUWC, tendo sido obtido por meio do esforço hercúleo de Pinheiro e Magalhães, colaboradores do Laboratório de Citogenômica do Câncer da UFC, porventura o primeiro é orientador desta dissertação.

Outros empecilhos são os atrasos e a falta de insumos de métodos de patologia por meio de imunohistoquímica e, além de tudo a dificuldade e demora de encaminhamento e referenciamento a outros serviços multiprofissionais especializados, como cardiologistas, gastroenterologistas, pneumologistas, nefrologistas, dentre outros, e até de serviços não-médicos, como fisioterapeutas, assistentes sociais, psicólogos e terapeutas ocupacionais, apenas para citar alguns. Todos estes recursos são fundamentais que existam em número suficiente e em perfeita harmonia e interação, para um acompanhamento clínico ideal desta parcela de pacientes, principalmente idosos, fragilizados física e emocionalmente, acometidos por esta doença neoplásica maligna hematológica. Portanto, o número reduzido destes insumos, impossibilitou muitas vezes a coleta de dados, ocasionando lacunas em partes das análises finais realizadas pelos pesquisadores.

3.3 Aspectos Éticos-Médico-Legais:

Quanto aos aspectos éticos-médico-legais antes de qualquer coleta de dados, foi solicitada previamente a aprovação do presente estudo junto aos comitês de ética em pesquisa em seres humanos de ambos os hospitais, HUWC – UFC e HGF – SESA, em que se deram as pesquisas, obtendo-se a aprovação de ambos, devido ao cumprimento de todos os requisitos de documentação necessária, conforme pode ser comprovado pelo número de protocolo de aprovação CAAE: 55081416.1.0000.5045 referente ao HUWC (vide em Anexos) e número de protocolo de aprovação CAAE: 67313617.00000.5040 referente ao HGF (vide em Anexos).

Sabe-se que toda pesquisa científica é passível de risco para os pacientes, entretanto, com o presente estudo estes foram os mínimos possíveis, desde que nenhum exame, intervenção terapêutica ou modificação de estilo de vida foi requisitada ao paciente por conta desta pesquisa, sendo assim, nos trâmites junto aos comitês de ética foi dispensado o uso de termos de consentimentos livres e esclarecidos.

Todas as abordagens diagnósticas e tratamento farmacológico ou não-farmacológico realizados durante o acompanhamento nos serviços especializados, seguiram o fluxo de condutas e decisões normais, decididos pela equipe médica em conjunto com o

paciente e seus familiares em virtude da sua doença de base, do seu quadro clínico no momento das consultas e das opções terapêuticas disponíveis nos locais de atendimento, sem absolutamente nenhuma interferência por conta desta pesquisa.

Entretanto, todos os indivíduos cujos arquivos médicos são acessados por uma ou mais pessoas, incorre-se sempre o risco de perda de páginas dos mesmos, havendo um possível e improvável extravio, desde informações gerais do mesmo ou até de exames diagnósticos importantes, além de que se eleva a probabilidade de compartilhamento e disseminação indevida de informações de dados dos pacientes, resguardados por sigilo médico, sendo estes os maiores riscos para os participantes desta pesquisa e identificados pelos pesquisadores.

3.4 Financiamento da Pesquisa:

Todos os custos decorrentes desta pesquisa foram assumidos pelos autores da mesma, entretanto, constituíram-se basicamente de material de escritório, como: canetas, lápis, borracha, folhas de papel-ofício, tinta de impressora, uso de computadores pessoais, impressoras, com seus respectivos custos de energia, além de gastos relacionados com transporte, carro próprio ou transporte público, para deslocamentos aos locais de pesquisa que detém a guarda dos prontuários médicos, tanto no HUWC, como no HGF, ambos situados na cidade de Fortaleza.

4 Resultados

4.1 Dados epidemiológicos da amostra

O universo de pacientes do grupo de estudo (GE) que fez uso de AZA e/ou de DAC, isoladamente ou ambos em sequência, envolveu cinquenta e dois pacientes, sendo vinte e sete do sexo masculino (51,9%), vinte e cinco do sexo feminino (48,1%). A idade média considerando todos os pacientes foi de 69,7 anos e a mediana foi de 72 anos. Agrupando os pacientes em faixas etárias, divididas em pacientes idosos, portanto, com idade maior ou igual a sessenta anos, obtivemos quarenta e um (78,8%) participantes que se enquadravam nesta categoria, enquanto apenas onze (21,2%) não eram idosos, com idade abaixo de 60 anos.

Considerando a procedência do paciente, vinte e seis indivíduos (50%) eram provenientes da zona urbana, principalmente, da capital do Estado (Fortaleza), sendo a outra metade proveniente da zona rural (interior). Apesar desta distribuição, encontramos taxa de exposição a algum possível agente tóxico para a medula óssea, do tipo contato frequente com agrotóxicos, solventes, benzeno, hidrocarbonetos, inseticidas, tintas de uso doméstico ou ocupacional, em apenas dezenove pacientes (36,5%) da amostra total.

Quanto aos subtipos de SMD pela última classificação da OMS 2016, obtivemos a seguinte distribuição: dois (3,8%) indivíduos pertencentes à categoria Síndrome Mielodisplásica com displasia em uma linhagem (SMD-DUL), nove (17,3%) ao de Síndrome Mielodisplásica com displasia multilinhagem (SMD-DML), um (1,9%) paciente com Síndrome Mielodisplásica com sideroblastos em anel e displasia em uma Linhagem (SMD-SA-DUL), sete (13,4%) com Síndrome Mielodisplásica com sideroblastos em anel e displasia em multilinhagem (SMD-SA-DML), dezesseis (30,8%) com Síndrome Mielodisplásica com excesso de blastos tipo 1 (SMD-EB 1), dezesseis (30,8%) com Síndrome Mielodisplásica com excesso de blastos tipo 2 (SMD-EB 2) e um (1,9%) paciente pertencia ao subgrupo Síndrome Mielodisplásica com deleção no braço longo do cromossomo cinco (SMD 5q⁻). Estratificando-se os subtipos em portadores de SMD com excesso de blastos (EB), portanto, mais graves, temos trinta e dois (61,5%) classificados nesta categoria, enquanto os outros vinte (38,5%) apresentavam um subtipo de SMD sem excesso de blastos (EB).

Em relação à distribuição da amostra de acordo com o tipo de agente hipometilante (AHM) empregado, obtivemos três categorias assim representadas: trinta e um pacientes (59,6%) receberam apenas Azacitidina (AZA) durante todo o seu acompanhamento com média e mediana de idade obtidas de 73,8 anos e 76 anos para este subgrupo. Catorze

pacientes (26,9%) receberam Decitabina (DAC) como terapêutica hipometilante com média e mediana de idade para este subgrupo de 62,7 anos e 69,5 anos. Sete pacientes (13,5%) foram expostos a ambos os agentes de forma sequencial e nunca simultaneamente. No que se refere a este último subgrupo tivemos quatro pacientes que inicialmente receberam AZA e, por falha terapêutica, receberam em seguida a DAC, enquanto três pacientes receberam de início a DAC como tratamento e, por falha ao tratamento, sequencialmente receberam a AZA. A média e mediana de idade para este referido subgrupo foi de 65,7 anos e 66 anos.

Todos estes dados acima expostos podem ser verificados no Quadro 12 logo a seguir, enquanto no Quadro 13, temos as distribuições destas mesmas variáveis categóricas, acrescidas da subdivisão dos subtipos de SMD em apenas dois grupos, com excesso de blastos (EB) ou sem excesso de blastos (EB), de acordo com qual terapêutica hipometilante foi empregada durante todo o curso de tratamento do GE, com suas respectivas frequências (f) absoluta e relativa (porcentagens).

Quadro 12 - Frequências das variáveis sexo, faixa etária, procedência, exposição a substâncias tóxicas, subtipo de SMD e tipo de agente hipometilante utilizado para a amostra do grupo de estudo (GE).

Variáveis	f	%	
Sexo	Masculino	27	51,9
	Feminino	25	48,1
	Total	52	100,00
Faixa Etária	60 anos ou mais	41	78,8
	Abaixo de 60 anos	11	21,2
	Total	52	100
Procedência	Capital	26	50
	Interior	26	50
	Total	52	100,00
Exposição Substâncias Tóxicas	Exposto	19	33,5
	Não exposto	33	63,5
	Total	52	100,00
Subtipo de SMD	SMD-DUL	2	3,8
	SMD - DML	9	17,3
	SMD-SA-DUL	1	1,9
	SMD-SA-DML	7	13,5
	SMD-EB-1	16	30,8
	SMD-EB-2	16	30,8
	SMD-5q-	1	1,9
	Total	52	100,00
Agente Hipometilante utilizado	AZA	31	59,6
	DAC	14	26,9
	AZA e DAC	7	13,5
	Total	52	100,00

Fonte: dados da pesquisa

Quadro 13 - Distribuição da frequência (f) absoluta e relativa (porcentagem) do tipo de AHM empregado de acordo com as variáveis sexo, faixa etária, procedência, exposição a substâncias tóxicas, subtipo de SMD (categorias com excesso de blastos e sem excesso de blastos e depois todos os subtipos originais) para o GE.

		Agente Hipometilante (AHM)					
		Azacitidina (AZA)		Decitabina (DAC)		AZA e DAC	
		f	%	f	%	f	%
Sexo	Masculino	15	48,4	9	64,3	3	42,9
	Feminino	16	51,6	5	35,7	4	57,1
	Total	31	100	14	100	7	100
Faixa etária	≥ 60 anos	27	87,1	8	57,1	6	85,7
	< 60 anos	4	12,9	6	42,9	1	14,3
	Total	31	100	14	100	7	100
Procedência	Urbana	15	48,4	8	57,1	3	42,9
	Rural	16	51,6	6	42,9	4	57,1
	Total	31	100	14	100	7	100
Exposição substâncias tóxicas	Exposto	13	41,9	3	21,4	3	42,9
	Não exposto	18	58,1	11	78,6	4	57,1
	Total	31	100	14	100	7	100
Subtipo SMD	Com EB	17	54,8	13	92,9	2	28,6
	Sem EB	14	45,2	1	7,1	5	71,4
	Total	31	100,0	14	100,0	7	100,0
Subtipo SMD	SMD-DUL	1	3,2	0	0	1	14,3
	SMD - DML	5	16,1	1	7,1	3	42,9
	SMD-SA-DUL	1	3,2	0	0	0	0
	SMD-SA-DML	6	19,4	0	0	1	14,3
	SMD-EB-1	10	32,3	5	35,7	1	14,3
	SMD-EB-2	7	22,6	8	57,1	1	14,3
	SMD-5q-	1	3,2	0	0	0	0
Total	31	100	14	100	7	100	

Fonte: dados da pesquisa

Posteriormente, temos a distribuição das frequências (f) absolutas e relativas (porcentagens) de toda a amostra do GE, estratificados quanto aos subtipos de SMD, com excesso de blastos (EB) ou sem excesso de blastos (EB), e pelo tipo de agente hipometilante utilizado, em relação aos desfechos clínicos especificados em todas as suas categorias (vide Quadro 14).

Quadro 14 - Frequências (f) absoluta e relativa (%) dos desfechos especificados em todas as suas categorias e estratificados quanto aos subtipos de SMD, se com excesso de blastos (EB) ou sem excesso de blastos (EB), bem como pela categoria de agente hipometilante (AHM) utilizado durante todo o acompanhamento clínico.

		Subtipos de SMD					
		Com EB			Sem EB		
		AHM			AHM		
		AZA	DAC	AZA e DAC	AZA	DAC	AZA e DAC
		f / %	f	f	f	f	f
Desfecho IWG modificado	Remissão Completa (RC)	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 1,9
	Remissão Parcial (RP)	0 / 0	1 / 1,9	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
	RC Medular e MH	0 / 0	1 / 1,9	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
	Resposta Citogenética	1 / 1,9	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
	Melhora Hematológica (MH)	0 / 0	1 / 1,9	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
	Doença estável	0 / 0	0 / 0	1 / 1,9	2 / 3,8	1 / 1,9	1 / 1,9
	Falha por Morte	5 / 9,6	3 / 5,8	0 / 0	2 / 3,8	0 / 0	0 / 0
	Falha por perda de seguimento	1 / 1,9	1 / 1,9	1 / 1,9	5 / 9,6	0 / 0	1 / 1,9
	Falha por toxicidade grave AHM	0 / 0	1 / 1,9	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
	Falha por insuficiência de tratamento	2 / 3,8	0 / 0	0 / 0	1 / 1,9	0 / 0	0 / 0
	Falha por piora citopenias	2 / 3,8	1 / 1,9	0 / 0	1 / 1,9	0 / 0	0 / 0
	Falha por LMA	6 / 11,5	4 / 7,7	0 / 0	3 / 5,8	0 / 0	2 / 3,8
	Total	17 / 32,7	13 / 25	2 / 3,8	14 / 26,7	1 / 1,9	5 / 9,6

Fonte: dados da pesquisa

As análises de associação das variáveis sexo, procedência, faixa etária (≥ 60 anos ou < 60 anos) exposição ou não a substâncias tóxicas, subtipo de SMD (todos os subtipos e subdividida apenas em com excesso de blastos – EB ou sem excesso de blastos – EB) e categoria de AHM empregado não evidenciam significância estatística, avaliadas pelo teste de Qui-quadrado de Pearson ou Teste Exato de Fisher, quando indicado, para nenhuma delas, quando avaliadas em relação aos desfechos clínicos de sucesso ou falha ao AHM, vide Quadros 15 e 16.

Quadro 15 - Associação das variáveis sexo, faixa etária, procedência e exposição a substâncias tóxicas com os desfechos clínicos.

				Desfecho		Total
				Sucesso	Falha ao AHM	
Sexo	Masculino	f / % do Total	7 / 13,5	20 / 38,4	27 / 51,9	
	Feminino	f / % do Total	3 / 5,7	22 / 42,3	25 / 48,1	
	Total	f / % do Total	10 / 19,2	42 / 80,8	52 / 100	
Valor		Valor de p				
Qui-quadrado Person	1,621	0,203				
Número de casos válidos	52					
				Desfecho		Total
				Sucesso	Falha ao AHM	
Faixa Etária	≥ 60 anos	f / % do Total	8 / 15,4	33 / 63,5	41 / 78,8	
	< 60 anos	f / % do Total	2 / 3,8	9 / 17,3	11 / 21,2	
	Total	f / % do Total	10 / 19,2	42 / 80,8	52 / 100	
Valor		Valor de p				
Qui-quadrado Person	0,105	0,921				
Número de casos válidos	52					
				Desfecho		Total
				Sucesso	Falha ao AHM	
Procedência	Zona Urbana	f / % do Total	5 / 9,6	21 / 40,4	26 / 50	
	Zona Rural	f / % do Total	5 / 9,6	21 / 40,4	26 / 50	
	Total	f / % do Total	10 / 19,2	42 / 80,8	52 / 100	
Valor		Valor de p				
Qui-quadrado Person	0	1,0				
Número de casos válidos	52					
				Desfecho		Total
				Sucesso	Falha ao AHM	
Exposição a substâncias tóxicas	Expostos	f / % do Total	2 / 3,8	17 / 32,7	19 / 36,5	
	Não-expostos	f / % do Total	8 / 15,4	25 / 48,1	33 / 63,5	
	Total	f / % do Total	10 / 19,2	42 / 80,8	52 / 100	
Valor		Valor de p				
Qui-quadrado Person	1,460	0,227				
Número de casos válidos	52					

Fonte: dados da pesquisa

Quadro 16 - Associação das variáveis subtipo de SMD (todas as divisões e apenas categorizadas em com excesso ou sem excesso de blastos – EB) e tipo de AHM com os desfechos clínicos.

			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
Subtipo SMD	SMD-DUL	f / % do Total	1 / 1,9	1 / 1,9	2 / 3,8
	SMD-DML	f / % do Total	2 / 3,8	7 / 13,5	9 / 17,3
	SMD-SA-DUL	f / % do Total	0 / 0	1 / 1,9	1 / 1,9
	SMD-SA-DML	f / % do Total	2 / 3,8	5 / 9,6	7 / 13,5
	SMD-EB 1	f / % do Total	2 / 3,8	14 / 26,9	16 / 30,8
	SMD-EB 2	f / % do Total	3 / 5,8	13 / 25	16 / 30,8
	SMD-5q ⁺	f / % do Total	0 / 0	1 / 1,9	1 / 1,9
Total		f / % do Total	10 / 19,2	42 / 80,8	52 / 100
Valor			Valor de p		
*Teste Exato de Fisher		3,812	0,760		
N de casos válidos		52			
			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
Subtipo de SMD	SMD com EB	f / % do Total	5 / 9,6	27 / 51,9	32 / 61,5
	SMD sem EB	f / % do Total	5 / 9,6	15 / 28,8	20 / 38,5
Total		f / % do Total	10 / 19,2	42 / 80,8	52 / 100
Valor			Valor de p		
Qui-quadrado Person		0,696	0,404		
N de casos válidos		52			
			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
Agente Hipometilante (AHM)	Azacitidina (AZA)	f / % do Total	3 / 5,8	28 / 53,8	31 / 59,6
	Decitabina (DAC)	f / % do Total	4 / 7,7	10 / 19,2	14 / 26,9
	AZA e DAC	f / % do Total	3 / 5,8	4 / 7,7	7 / 13,5
Total		f / % do Total	10 / 19,2	42 / 80,8	52 / 100
Valor			Valor de p		
*Teste Exato de Fisher		5,200	0,065		
N de casos válidos		52			

Fonte: dados da pesquisa. * Para as variáveis Subtipo de SMD e Tipo de AHM, devido a presença de valores muito baixos nas categorias, o teste de correlação empregado, ao invés do Qui-quadrado de Person foi o Teste Exato de Fisher.

Verifica-se que considerando o tipo de agente hipometilante, a maior parte, precisamente 90,3%, daqueles que utilizaram Azacitidina isoladamente tiveram a falha ao AHM como desfecho. Daqueles que receberam apenas Decitabina durante seu acompanhamento clínico, 71,4% tiveram desfecho de falha ao AHM, bem como o grupo que recebeu AZA e DAC apresentaram a proporção de 57,1% de evolução para este mesmo desfecho, ou seja, para ambos os grupos também obtivemos a maioria de pacientes evoluindo de forma desfavorável. Entretanto, não se detectou significância estatística quando fizemos análises comparativas para estes resultados díspares entre os grupos AZA, DAC e AZA e DAC quanto a estes resultados obtidos, apesar de os valores estarem um pouco próximos do nível de significância estatística.

Estratificando os grupos de uso de hipometilantes por todas as categorias de desfecho consideradas para fins desta tese e adaptados a partir dos critérios modificados do IWG de 2006, buscamos analisar se haveria significância estatística para estas associações, os resultados estão representados no Quadro 17.

Quadro 17 - Associação das categorias específicas de desfechos obtidos quanto ao tipo de agente hipometilante utilizado durante o tratamento (TTO).

	Hipometilante			Total	
	AZA	DAC	AZA e DAC		
	f / %	f / %	f / %	f / %	
Remissão Completa (RC)	0 / 0	0 / 0	1 / 1,9	1 / 1,9	
Remissão Parcial (RP)	0 / 0	1 / 1,9	0 / 0	1 / 1,9	
RC Medular e MH	0 / 0	1 / 1,9	0 / 0	1 / 1,9	
Resposta Citogenética	1 / 1,9	0 / 0	0 / 0	1 / 1,9	
Melhora Hematológica (MH)	0 / 0	1 / 1,9	0 / 0	1 / 1,9	
Desfecho IWG modificado	Doença estável	2 / 3,8	1 / 1,9	2 / 3,8	5 / 9,6
	Falha por Morte	7 / 9,6	3 / 5,8	0 / 0	10 / 19,2
	Falha por perda de seguimento	6 / 11,5	1 / 1,9	2 / 3,8	9 / 17,3
	Falha por toxicidade grave AHM	0 / 0	1 / 1,9	0 / 0	1 / 1,9
	Falha por insuficiência de tratamento	3 / 5,8	0 / 0	0 / 0	3 / 5,8
	Falha por piora citopenias	3 / 5,8	1 / 1,9	0 / 0	4 / 7,7
	Falha por LMA	9 / 17,3	4 / 7,7	2 / 3,8	15 / 28,8
	Total	31 / 59,6	14 / 26,9	7 / 13,5	52 / 100
Teste Exato de Fisher	Valor	p			
	23,490	0,281			
Número de casos válidos	52				

Fonte: dados da pesquisa

Verifica-se pelo Quadro acima que o índice de mortalidade relacionada a cada grupo foi de 22,6% para Azacitidina, 21,4% para Decitabina e não houve mortes entre os usuários de AZA e DAC em sequência. A taxa de progressão para uma LMA dentro destes grupos foi 29% para os usuários de AZA isoladamente e de 28,6% tanto para os usuários de DAC isoladamente quanto para os que utilizaram AZA e DAC em sequência.

4.2 Perfil clínico, avaliado por meio dos índices de comorbidades: MDS-CI e ICCAI

A nomenclatura utilizada nas análises de categorização destes índices de comorbidades, para fins de estatística, foi, respectivamente, risco baixo e risco não-baixo no que se refere ao índice de comorbidades específico de SMD o MDS-CI. Depois foi feita análise para todas as três categorias que compõem este marcador.

Ao analisar o índice de comorbidades de Charlson ajustado para a idade (ICCAI) foram analisadas suas categorias simplificadas, grupos de escore baixo ou escore alto. Posteriormente, procederam-se os cálculos da distribuição dos pacientes para cada uma das categorias originais estabelecidas por este escore, ou seja, pontuação zero, um, dois, três, quatro e acima de quatro.

Os Quadros 18 e 19 logo a seguir trazem um panorama dos resultados das frequências encontradas para estes parâmetros ao longo de seu acompanhamento hematológico por SMD, podendo-se verificar na mesma que pacientes com risco baixo no MDS-CI perfaziam um total de quarenta e dois (80,8%) pacientes enquanto os de risco não-baixo compreendiam dez (19,2%). Segundo este critério há predomínio nítido de pacientes de um risco baixo. Estratificando-se por categorias, obteve-se o mesmo número de quarenta e dois (80,8%) pacientes na categoria risco baixo, mas havia oito (15,4%) que foram classificados em risco intermediário e dois (3,8%) em risco alto na subdivisão desta categoria.

Para o ICCAI, foram considerados com escore baixo dezesseis pacientes (30,8%), enquanto trinta e seis pacientes (69,2%) pertenciam à categoria de escore alto. Percebe-se que para fins desta análise há uma dominância de indivíduos desta última subdivisão para este índice. Quanto à distribuição por cada escore obtido de forma estratificada, verificamos que o zero foi obtido por quatro (7,7%); seis (11,5%) obtiveram um ponto e a mesma quantidade de seis (11,5%) componentes recebeu dois pontos; catorze (26,9%) pacientes obtiveram escore de três, doze (23,1%) de quatro pontos e dez (19,2%) a pontuação recebida foi maior que quatro.

Quadro 18 - Frequência (f) de pacientes com índices de comorbidades disponíveis ao longo da evolução clínica por conta da SMD (MDS-CI).

MDS-CI				
Categoria	f	%	% Válidos	% Cumulativa
Risco baixo	42	80,8	80,8	80,8
Risco não baixo	10	19,2	19,2	100,0
Total	52	100,0	100,0	

MDS-CI				
Categoria	f	%	% Válidos	% Cumulativa
Risco baixo	42	80,8	80,8	80,8
Risco intermediário	8	15,4	15,4	96,2
Risco alto	2	3,8	3,8	100,0
Total	52	100,0	100,0	

Fonte: dados da pesquisa

Quadro 19 – Frequência (f) de pacientes com índice de comorbidade ICCAI

ICCAI				
Escore	f	%	% Válidos	% Cumulativa
Escore Baixo	16	30,8	30,8	30,8
Escore Alto	36	69,2	69,2	100,0
Total	52	100,0	100,0	

ICCAI				
Escore (valor)	f	%	% Válidos	% Cumulativa
zero	4	7,7	7,7	7,7
1	6	11,5	11,5	19,2
2	6	11,5	11,5	30,8
3	14	26,9	26,9	57,7
4	12	23,1	23,1	80,8
>4	10	19,2	19,2	100,0
Total	52	100,0	100,0	

Fonte: dados da pesquisa

Determinou-se também a distribuição das categorias simplificadas de cada um destes índices de comorbidades, quanto ao tipo de agente hipometilante empregado durante o acompanhamento clínico, como se pode averiguar no Quadro 20, destacando-se que o teste de associação utilizado aqui foi o Teste Exato de Fisher, devido baixa representação da amostra para algumas categorias.

Quadro 20 - Distribuição da frequência (f) das categorias dos índices de comorbidades MDS-CI e ICCAI com o tipo de agente hipometilante (AHM) empregado durante o acompanhamento clínico.

Índice de comorbidade específico para SMD – MDS-CI			Agente Hipometilante			Total
			AZA	DAC	AZA e DAC	
MDS-CI	Risco baixo	f / % do Total	25 / 48,1	11 / 21,2	6 / 11,5	42 / 80,8
	Risco não baixo	f / % do Total	6 / 11,5	3 / 5,8	1 / 1,9	10 / 19,2
	Total	f / % do Total	31 / 59,6	14 / 26,9	7 / 13,5	52 / 100
		Valor	Valor de p			
Teste Exato de Fisher		0,245	1,000			
Número de Casos Válidos		52				
Índice de Comorbidades de Charlson ajustado pela Idade - ICCAI			Agente Hipometilante			Total
			AZA	DAC	AZA e DAC	
ICCAI	Escore baixo	f / % do Total	6 / 11,5	6 / 11,5	4 / 7,7	16 / 30,8
	Escore alto	f / % do Total	25 / 48,1	8 / 15,4	3 / 5,8	36 / 69,2
	Total	f / % do Total	31 / 59,6	14 / 26,9	7 / 13,5	52 / 52
		Valor	Valor de p			
Teste Exato de Fisher		5,142	0,087			
Número de Casos Válidos		52				

Fonte: dados da pesquisa

Percebe-se pela análise dos dados acima, que a grande maioria 80,8% do total da amostra apresenta um risco baixo quanto ao índice MDS-CI, bem como a maior parcela dos usuários de cada categoria de hipometilante também se enquadrava nesta. Em relação ao ICCAI, a maioria de 69,2% dos pacientes apresentava escore alto deste índice, observando-se que tanto para os usuários isolados de AZA ou de DAC o maior número de indivíduos também se enquadra neste parâmetro, mas para os usuários de AZA e DAC 57,1% apresentavam um escore baixo.

Buscou-se avaliar alguma possível associação destes indicadores de comorbidades do GE com os desfechos de sucesso ou falha ao AHM, entretanto, como percebemos, expressos nos números do Quadro 21, não se encontrou significância estatística para nenhum destes.

Quadro 21 - Associação das variáveis MDS-CI e ICCAI do GE com os desfechos.

Índice de Comorbidades específico para SMD – MDS - CI			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
MDS-CI	Risco Baixo	f / % do Total	7 / 13,5	35 / 67,3	42 / 80,8
	Risco Não-baixo	f / % do Total	3 / 9,6	7 / 13,5	10 / 19,2
Total		f / % do Total	10 / 19,2	42 / 80,8	52 / 100
			Valor	Valor de p	
Qui-quadrado Pearson			0,924	0,336	
<i>Odds Ratio</i> para o MDS-CI			Intervalo de Confiança de 95% (I.C. 95%)		
(risco baixo/risco não-baixo)		0,467	Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)	
			0,096	2,259	
Número de casos válidos			52		
Índice de Comorbidades de Charlson ajustado pela Idade (ICCAI)			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
ICCAI	Escore Baixo	f / % do Total	3 / 5,8	13 / 25	16 / 30,8
	Escore Alto	f / % do Total	7 / 26,9	29 / 55,8	36 / 69,2
Total		f / % do Total	10 / 19,2	42 / 80,8	52 / 100
			Valor	Valor de p	
Qui-quadrado Pearson			0,003	0,953	
<i>Odds Ratio</i> para o ICCAI			Intervalo de Confiança de 95% (I.C. 95%)		
(escore baixo/escore alto)		0,956	Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)	
			0,213	4,295	
Número de casos válidos			52		

Fonte: dados da pesquisa

A análise do Quadro 21 de associação dos índices de comorbidades com os desfechos demonstra que os mesmos não demonstram influência estatisticamente significativa.

4.3 Distribuição dos pacientes quanto aos parâmetros hematológicos, citogenéticos e histopatológicos

Um dos marcos de apresentação das síndromes mielodisplásicas é a presença de citopenias periféricas, deste modo, analisando-se as frequências (f) absolutas e relativas (%) da ocorrência destas à época em que é iniciado o acompanhamento clínico, obtivemos, para a amostra analisada três pacientes que apresentavam apenas anemia, dois apenas com neutropenia e nenhum que apresentasse apenas plaquetopenia no hemograma inicial. Entretanto, oito pacientes demonstravam bicitopenia às custas de anemia e neutropenia e outros nove às custas de anemia e plaquetopenia. A maioria, ou seja, trinta (57,7%) pacientes da amostra total, como frequentemente detectado nas SMD, já manifestava uma pancitopenia, ou seja, anemia, neutropenia e plaquetopenia concomitantemente no exame do sangue periférico inicial. Vale destacar que o parâmetro de anemia estava presente individual ou

coletivamente em quase todos os casos, desde que este achado ocorreu em cinquenta (96,2%) dos casos. A representação das frequências (f) absoluta e relativa (%) destes dados está disposta no Quadro 22.

Quadro 22 - Tipo(s) de citopenia(s) periférica(s) ao exame de hemograma ao início do acompanhamento clínico por SMD do GE.

Hemograma ao início do acompanhamento (Tipo de citopenia)	f	%	% cumulativa
Anemia	3	5,8	5,8
Neutropenia	2	3,8	9,6
Anemia e Neutropenia	8	15,4	25,0
Anemia e Plaquetopenia	9	17,3	42,3
Anemia, Neutropenia e Plaquetopenia	30	57,7	100,0
Total	52	100,0	

Fonte: dados da pesquisa

Considerando estes parâmetros hematológicos de hemograma, quando da época do início do uso terapêutico de um dos agentes hipometilantes (AHM), Azacitidina (AZA) ou Decitabina (DAC), os resultados obtidos foram os seguintes: havia uma mesma proporção de indivíduos portadores de pancitopenia (anemia, neutropenia e plaquetopenia), ou seja, trinta (57,7%), representando a maior parte da amostra neste momento do acompanhamento, enquanto dois apresentavam-se apenas com anemia, mas, para a associação de anemia e neutropenia ou anemia e plaquetopenia houve a mesma representatividade de nove componentes, respectivamente. Havia um paciente com neutropenia isolada e para um outro verificou-se neutropenia e plaquetopenia concomitantes. Nota-se, portanto, que o parâmetro anemia também apresentou amplo predomínio, com cinquenta (96,1%) pacientes, dentre cinquenta e dois envolvidos no GE, apresentando este achado no início do tratamento clínico com AZA ou DAC. Estes dados estão tabulados no Quadro 23.

Quadro 23 - Tipo(s) de citopenia(s) periférica(s) ao exame de hemograma ao início do tratamento com agente hipometilante(AHM).

Hemograma ao início do uso de AHM (Tipo de citopenia)	f	%	% Cumulativa
Anemia	2	3,8	3,8
Neutropenia	1	1,9	5,7
Neutropenia e Plaquetopenia	1	1,9	7,6
Anemia e Neutropenia	9	17,3	24,9
Anemia e Plaquetopenia	9	17,3	42,2
Anemia, Neutropenia e Plaquetopenia	30	57,7	100,0
Total	52	100,0	

Fonte: dados da pesquisa

Avaliando-se os valores absolutos, ainda melhor, as medianas, ou seja o valor encontrado para cinquenta por cento do total da amostra do GE, quanto aos níveis de hemoglobina, das contagens de neutrófilos e de plaquetas tanto para o início do diagnóstico de SMD quanto para o início do uso terapêutico de AHM, respectivamente, encontramos: mediana de hemoglobina (Hb) de 6,95g/dL e de 7,4g/dL; mediana dos neutrófilos (Nt) de 797,5/mm³ e de 748,5/mm³; mediana das plaquetas (Pt) 86.145/mm³ e de 78.000/mm³. Sendo assim, torna-se mais claro o grau de citopenias apresentado pelos pacientes do grupo de estudo nestes momentos tanto do diagnóstico quanto de intervenção terapêutica. Devido a este perfil encontrado de pelo menos metade da população do GE apresentar um perfil de anemia e neutropenia de moderada a intensa e/ou plaquetopenia moderada, partiu-se para uma avaliação categórica de uma possível influência destes parâmetros quanto aos desfechos de sucesso e falha ao AHM. Deste modo, dividimos os pacientes em dois grupos de cada parâmetro do hemograma, ou seja: aqueles com níveis de hemoglobina, em g/dL, maiores ou iguais a oito e os cujos níveis eram inferiores a este valor; quanto à contagem de neutrófilos, em mm³, a divisão se deu de uma forma a se agrupar os com valores maiores ou iguais a 800 em separado dos com níveis abaixo deste valor e, quanto às plaquetas, em mm³, os dois grupos foram os portadores de contagens maiores ou iguais a 50.000 e os cujos níveis eram inferiores a este valor. Vale destacar que as análises foram feitas para aferir se havia possível associação tanto para o momento do diagnóstico de SMD, a fim de determinar se algum parâmetro hematológico inicial seria capaz de predizer um desfecho clínico, bem como para a época de início do uso terapêutico de um dos agentes hipometilantes, ou seja, se estas variáveis hematimétricas quando do início deste tratamento seriam capazes de repercutir nos desfechos clínicos aferidos de sucesso ou falha ao AHM. Vejamos os dados dos Quadros 24 e 25 logo a seguir.

Quadro 24 - Associação do nível de hemoglobina, contagem de neutrófilos e contagem de plaquetas, ao diagnóstico de SMD, com os desfechos clínicos.

Nível de hemoglobina em g/dL ao diagnóstico de SMD			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
Hemoglobina (Hb)	Hb \geq 8,0 g/dL	f / % do Total	3 / 5,8	16 / 30,8	19 / 36,5
	Hb < 8,0 g/dL	f / % do Total	7 / 13,5	26 / 50	33 / 63,5
Total		f / % do Total	10 / 19,2	42 / 80,8	52 / 100
			Valor	Valor de p	
Qui-quadrado Pearson			0,228	0,633	
Odds Ratio para Hemoglobina (Hb)			Intervalo de Confiança de 95% (I.C. 95%)		
(Hb \geq 8,0 g/dL / Hb < 8,0 g/dL)		0,696	Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)	
			0,157	3,087	
Número de Casos Válidos			52		
Contagem de neutrófilos em mm ³ ao diagnóstico de SMD			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
Neutrófilos (Nt)	Nt \geq 800/mm ³	f / % do Total	6 / 17,3	20 / 51,9	26 / 50
	Nt < 800/mm ³	f / % do Total	4 / 7,7	22 / 42,3	26 / 50
Total		f / % do Total	10 / 19,2	42 / 80,8	52 / 100
			Valor	Valor de p	
Qui-quadrado Pearson			0,495	0,482	
Odds Ratio para Neutrófilos (Nt)			Intervalo de Confiança de 95% (I.C. 95%)		
(Nt \geq 800/mm ³ / Nt < 800/mm ³)		1,650	Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)	
			0,406	6,709	
Número de Casos Válidos			52		
Contagem de plaquetas em mm ³ ao diagnóstico de SMD			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
Plaquetas (Pt)	Pt \geq 50 mil/mm ³	f / % do Total	9 / 17,3	27 / 51,9	36 / 69,2
	Pt < 50 mil/mm ³	f / % do Total	1 / 1,9	15 / 28,8	16 / 30,8
Total		f / % do Total	10 / 19,2	42 / 80,8	52 / 100
			Valor	Valor de p	
Qui-quadrado Pearson			2,507	0,113	
Odds Ratio para Plaquetas (Pt)			Intervalo de Confiança de 95% (I.C. 95%)		
(Pt \geq 50 mil/mm ³ / Pt < 50 mil/mm ³)		5,000	Limite Inferior	Limite Superior	
			0,576	43,366	
Número de Casos Válidos			52		

Fonte: dados da pesquisa

Quadro 25 - Associação do nível de hemoglobina, contagem de neutrófilos e contagem de plaquetas, ao início do uso de AHM, com os desfechos clínicos.

Nível de hemoglobina em g/dL ao início do uso de AHM			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
Hemoglobina (Hb)	Hb \geq 8,0 g/dL	f / % do Total	5 / 9,6	16 / 30,8	21 / 40,4
	Hb < 8,0 g/dL	f / % do Total	5 / 9,6	26 / 50	31 / 59,6
Total		f / % do Total	10 / 19,2	42 / 80,8	52 / 100
		Valor	Valor de p		
Qui-quadrado Pearson		0,475	0,490		
Odds Ratio para Hemoglobina (Hb) (Hb \geq 8,0 g/dL / Hb < 8,0 g/dL)		1,625	Intervalo de Confiança de 95% (I.C. 95%)		
			Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)	
			0,406	6,506	
Número de Casos Válidos		52			
Contagem de neutrófilos em mm ³ ao início do uso de AHM			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
Neutrófilos (Nt)	Nt \geq 800/mm ³	f / % do Total	7 / 13,5	17 / 32,7	24 / 46,2
	Nt < 800/mm ³	f / % do Total	3 / 5,8	25 / 48,1	28 / 53,8
Total		f / % do Total	10 / 19,2	42 / 80,8	52 / 100
		Valor	Valor de p		
Qui-quadrado Pearson		2,833	0,092		
Odds Ratio para Neutrófilos (Nt) (Nt \geq 800/mm ³ / Nt < 800/mm ³)		3,431	Intervalo de Confiança de 95% (I.C. 95%)		
			Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)	
			0,776	15,168	
Número de Casos Válidos		52			
Contagem de plaquetas em mm ³ ao início do uso de AHM			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
Plaquetas (Pt)	Pt \geq 50 mil	f / % do Total	7 / 13,5	26 / 50	33 / 63,5
	Pt < 50 mil	f / % do Total	3 / 5,8	16 / 30,8	19 / 36,5
Total		f / % do Total	10 / 19,2	42 / 80,8	52 / 100
		Valor	Valor de p		
Qui-quadrado Pearson		0,228	0,633		
Odds Ratio para Plaquetas (Pt) (Pt \geq 50 mil/mm ³ / Pt < 50 mil/mm ³)		1,436	Intervalo de Confiança de 95% (I.C. 95%)		
			Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)	
			0,324	6,365	
Número de Casos Válidos		52			

Fonte: dados da pesquisa

Da análise dos Quadros 24 e 25 anteriores, verifica-se que nenhum parâmetro hematológico, seja ao diagnóstico de SMD ou a época do início do uso de AHM, demonstrou qualquer tipo de influência que fosse estatisticamente significativa em relação aos desfechos.

Um outro importantíssimo indicador hematológico pesquisado para os participantes desta dissertação foi avaliar se os mesmos eram dependentes de transfusão de concentrados de hemácias (CH) ou se eram dependentes de transfusão de concentrado de plaquetas (CP). Para a padronização destas definições, utilizou-se o que é estabelecido e definido pelo escore prognóstico WPSS anteriormente descrito (Vardiman et al., 2009). Segundo este escore, o indivíduo dependente de transfusão é aquele que recebe pelo menos um concentrado de hemácias a cada oito semanas durante quatro meses. Utilizamos esta mesma regra no que concerne ao uso de CP. Expresso no Quadro 26 está a frequência geral deste perfil transfusional para o grupo de estudo (GE).

Quadro 26 - Frequência (f) absoluta e relativa (%) de distribuição dos pacientes do GE quanto ao critério de dependência transfusional de concentrado de hemácias (CH) e de concentrado de plaquetas (CP).

Dependência transfusional de CH		f	%	% válidos	% cumulativa
Válidos	sim	43	82,7	82,7	82,7
	não	9	17,3	17,3	100,0
	Total	52	100,0	100,0	
Dependência transfusional de CP		f	%	% válidos	% cumulativa
Válidos	sim	15	28,8	28,8	28,8
	não	37	71,2	71,2	100,0
	Total	52	100,0	100,0	

Fonte: dados da pesquisa

Constatamos que 82,7% dos pacientes de nosso estudo apresentavam dependência de transfusão de concentrados de glóbulos vermelhos, enquanto apenas 28,8% destes eram dependentes de hemocomponentes plaquetários. Em seguida, temos a categorização da variável dependência transfusional, por tipo de concentrado infundido, distribuída de acordo com o agente hipometilante empregado ao longo do tratamento dos participantes desta pesquisa, como demonstrado no Quadro 27. Destaca-se, novamente, que por conta de algumas categorias com pequeno número de amostras, o teste de associação utilizado para definição do “p” foi o Teste Exato de Fisher.

Quadro 27 - Frequência (f) de distribuição da variável dependência transfusional de concentrado de hemácias (CH) e de concentrado de plaquetas (CP) correlacionada ao tipo de AHM empregado.

Dependência transfusional de concentrado de hemácias (CH)			Hipometilante			Total
			AZA	DAC	AZA e DAC	
Dependência Transfusional de CH	sim	f / % do Total	25 / 48,1	12 / 21,2	6 / 11,5	43 / 82,7
	não	f / % do Total	6 / 11,5	2 / 3,8	1 / 1,9	9 / 17,3
Total		f / % do Total	31 / 59,6	14 / 26,9	7 / 13,5	52 / 100,0
			Valor de p			
Teste Exato de Fisher		0,264	1,0			
Número de casos válidos		52				
Dependência transfusional de concentrado de plaquetas (CP)			Hipometilante			Total
			AZA	DAC	AZA e DAC	
Dependência Transfusional de CP	sim	f / % do Total	7 / 13,5	6 / 11,5	2 / 3,8	15 / 28,8
	não	f / % do Total	24 / 46,2	8 / 15,4	5 / 9,6	37 / 71,2
Total		f / % do Total	31 / 59,6	14 / 26,9	7 / 13,5	52 / 100,0
			Valor de p			
Teste Exato de Fisher		2,017	0,415			
Número de casos válidos		52				

Fonte: dados da pesquisa

Avaliamos, posteriormente, se o fato de pacientes serem dependentes transfusionais de hemocomponentes influenciava de forma estatisticamente significativa os desfechos de sucesso ou falha ao AHM. Estes dados, encontram-se disponibilizados no Quadro 28.

Quadro 28 - Associação da variável dependência transfusional de concentrado de hemácias (CH) e de dependência transfusional de concentrado de plaquetas (CP) quanto aos desfechos clínicos.

Dependência transfusional de concentrado de hemácias (CH)			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
Dependência Transfusional de CH	sim	f / % do Total	8 / 15,4	35 / 67,3	43 / 82,7
	não	f / % do Total	2 / 3,8	7 / 13,5	9 / 17,3
	Total	f / % do Total	10 / 19,2	42 / 80,8	52 / 100
	Valor	Valor de p			
Qui-quadrado Pearson	0,063	0,802			
Odds Ratio para Dep. Transf. CH (sim/não)	0,80	Intervalo de Confiança de 95% (I.C. 95%)			
		Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)		
		0,139	4,60		
Número de casos válidos	52				
Dependência transfusional de concentrado de plaquetas (CP)			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
Dependência Transfusional de CP	sim	f / % do Total	1 / 1,9	14 / 26,9	15 / 28,8
	não	f / % do Total	9 / 17,3	28 / 53,8	37 / 71,2
	Total	f / % do Total	10 / 19,2	42 / 80,8	52 / 100
	Valor	Valor de p			
Qui-quadrado Pearson	2,142	0,143			
Odds Ratio para Dep. Transf. CP (sim/não)	0,222	Intervalo de Confiança de 95% (I.C. 95%)			
		Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)		
		0,026	1,933		
N de casos válidos	52				

Fonte: dados da pesquisa

Pudemos constatar pela análise dos dados anteriores, que para o grupo de estudo, não houve significância estatística quando feita a pesquisa de possível associação nem quanto à distribuição das categorias de agentes hipometilantes utilizados nem quanto aos desfechos, quando os indivíduos são avaliados em relação ao fato de serem ou não dependentes de transfusão de hemocomponentes, seja hemácias ou plaquetas.

Um dos principais objetivos deste estudo é analisar o efeito terapêutico dos agentes hipometilantes no tratamento de SMD, portanto, definimos as associações entre as variáveis presença ou ausência de resposta terapêutica (completa ou parcial) no perfil dos parâmetros hematológicos ao hemograma ao longo do acompanhamento clínico em relação ao setor eritrocitário, neutrofílico e plaquetário, comparando-os aos desfechos de sucesso ou falha ao AHM, definindo-se se havia a ocorrência de significância estatística. Esta análise está representada no Quadro 29.

Quadro 29 - Associação da presença ou ausência de resposta terapêutica ao uso de agente hipometilantes quanto às variáveis hematológicas: resposta eritrocitária, neutrofílica e plaquetária quanto aos desfechos clínicos de sucesso ou falha ao TTO.

Associação da ocorrência de resposta eritrocitária com os desfechos			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
Resposta Eritrocitária	Sim	f / % do Total	5 / 10	8 / 16	13 / 26
	Não	f / % do Total	4 / 8	33 / 66	37 / 74,0
Total		f / % do Total	9 / 18,0	41 / 82,0	50 / 100
		Valor	Valor de p		
Qui-quadrado Pearson		4,983	0,026		
Odds Ratio para Resposta Eritrocitária (Sim/ Não)		5,156	Intervalo de Confiança de 95% (I.C. 95%) Limite Inferior (LI) Limite Superior (LS)		
			1,122	23,691	
Número Casos Válidos		50			
Associação da ocorrência de resposta neutrofílica com os desfechos.			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
Resposta Neutrofílica	Sim	f / % do Total	3 / 6,7	8 / 17,8	11 / 24,4
	Não	f / % do Total	5 / 11,1	29 / 64,4	34 / 75,6
Total		f / % do Total	8 / 17,8	37 / 82,2	45 / 100
		Valor	Valor de p		
Qui-quadrado Pearson		0,898	0,343		
Odds Ratio para Resposta Neutrofílica (Sim/ Não)		2,175	Intervalo de Confiança de 95% (I.C. 95%) Limite Inferior (LI) Limite Superior (LS)		
			0,426	11,116	
Número de Casos Válidos		45			
Associação da ocorrência de resposta plaquetária com os desfechos.			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
Resposta Plaquetária	Sim	f / % do Total	4 / 9,1	6 / 13,6	10 / 22,7
	Não	f / % do Total	2 / 4,5	32 / 72,7	34 / 77,3
Total		f / % do Total	6 / 13,6	38 / 86,4	44 / 100
		Valor	Valor de p		
*Teste Exato de Fisher		-	0,018		
Odds Ratio para Resposta Plaquetária (Sim/ Não)		10,667	Intervalo de Confiança de 95% (I.C. 95%) Limite Inferior (LI) Limite Superior (LS)		
			1,582	71,906	
Número de Casos Válidos		44			

Fonte: dados da pesquisa. *O Teste Exato de Fisher foi o utilizado para a variável ocorrência de resposta plaquetária devido ao pequeno número de representantes em algumas células.

Ao analisarmos o perfil de resposta hematológica obtido pelos pacientes, percebemos que os parâmetros de resposta eritrocitária e plaquetária demonstraram associação estatisticamente significativa com os desfechos analisados, embora este resultado não tenha sido similar quanto à variável resposta neutrofílica.

Posteriormente, analisamos a associação destas respostas hematológicas para cada setor eritrocitário, neutrofílico e plaquetário, avaliando sua relação quanto ao tipo de agente hipometilante empregado. Novamente, como demonstrado no Quadro 30, percebemos uma associação estatística significativa para as respostas eritrocitária e plaquetária, enquanto a resposta neutrofílica não demonstrou este mesmo padrão de significância.

Quadro 30 - Associação das respostas terapêuticas hematológicas das séries eritrocitária, neutrofílica e plaquetária quanto ao tipo de Agente Hipometilante utilizado.

Resposta eritrocitária associada ao tipo de Agente Hipometilante.			Hipometilante			Total
			AZA	DAC	AZA e DAC	
Resposta	sim	f / % do Total	3 / 6,0	8 / 16	2 / 4	13 / 26
Eritrocitária	não	f / % do Total	26 / 52,0	6 / 12	5 / 10	37 / 74
Total		f / % do Total	29 / 58,0	14 / 28	7 / 14	50 / 100,0
			Valor	Valor de p		
*Teste Exato de Fisher			10,259	0,003		
Número de Casos Válidos			50			
Resposta neutrofílica associada ao tipo de Agente Hipometilante.			Hipometilante			Total
			AZA	DAC	AZA e DAC	
Resposta	sim	f / % do Total	4 / 8,9	5 / 11,1	2 / 4,4	11 / 24,4
Neutrofílica	não	f / % do Total	24 / 53,3	6 / 13,3	4 / 8,9	34 / 75,6
Total		f / % do Total	28 / 62,2	11 / 24,4	6 / 13,3	45 / 100,0
			Valor	Valor de p		
*Teste Exato de Fisher			4,528	0,095		
Número de Casos Válidos			45			
Resposta plaquetária associada ao tipo de Agente Hipometilante.			Hipometilante			Total
			AZA	DAC	AZA e DAC	
Resposta	sim	f / % do Total	1 / 2,3	7 / 15,9	2 / 4,5	10 / 22,7
Plaquetária	não	f / % do Total	24 / 54,5	6 / 13,6	4 / 9,1	34 / 77,3
Total		f / % do Total	25 / 56,8	13 / 29,5	6 / 13,6	44 / 100,0
			Valor	Valor de p		
*Teste Exato de Fisher			12,526	0,001		
Número de Casos Válidos			44			

Fonte: dados da pesquisa.

Em seguida, fizemos uma distribuição de análise geral de resposta hematológica (resposta eritrocitária e/ou neutrofílica e/ou plaquetária), quanto ao tipo de AHM empregado ao longo do acompanhamento clínico, em busca de se verificar se há associação significativamente estatística com tipo de agente hipometilante prescrito, como se vê representado graficamente no Quadro 31.

Quadro 31 - Associação da ocorrência ou não de melhora hematológica geral (resposta eritrocitária e/ou neutrofílica e/ou plaquetária) quanto ao tipo de agente hipometilante (AHM) utilizado.

Resposta Hematológica (eritrocitária e/ou neutrofílica e/ou plaquetária) correlacionada ao tipo de Agente Hipometilante.		Hipometilante			Total	
		AZA	DAC	AZA e DAC		
Resposta Hematológica	sim	f / % do Total	4 / 7,7	8 / 14,4	3 / 5,8	15 / 28,8
	não	f / % do Total	27 / 51,9	6 / 11,5	4 / 7,7	37 / 71,2
Total		f / % do Total	31 / 59,6	14 / 26,9	7 / 13,5	52 / 100,0
		Valor	Valor de p			
*Teste Exato de Fisher		9,847	0,005			
Número de Casos Válidos		52				

Fonte: dados da pesquisa * O teste estatístico de associação aqui utilizado foi o Teste Exato de Fisher, devido ao baixo número de amostras em algumas categorias.

Percebe-se pelos dados acima que para a ocorrência de uma resposta em pelo menos um dos parâmetros hematológicos quando analisados pelo tipo de categoria de agente hipometilante recebido durante o seu acompanhamento clínico, demonstrou-se uma significância do ponto de vista estatístico.

Tentamos verificar se esta significância estatística de perfil de resposta hematológica permanecia quando pesquisávamos a associação quanto aos desfechos de sucesso ou falha ao AHM, entretanto, como se verifica no Quadro 32, não houve resultados neste sentido.

Quadro 32 - Associação da ocorrência de resposta hematológica (resposta eritrocitária e/ou neutrofílica e/ou plaquetária) quanto ao tipo de Agente Hipometilante utilizado.

Associação da ocorrência de melhora hematológica com os desfechos		Desfecho		Total	
		Sucesso	Falha ao AHM		
Resposta Hematológica	Sim	f / % do Total	5 / 9,6	10 / 19,2	15 / 28,8
	Não	f / % do Total	5 / 9,6	32 / 61,5	37 / 71,2
Total		f / % do Total	10 / 19,2	42 / 80,8	52 / 100
		Valor	Valor de p		
Qui-quadrado Pearson		2,699	0,100		
Odds Ratio para Resposta Eritrocitária (Sim/ Não)		3,200	Intervalo de Confiança de 95% (I.C. 95%) Limite Inferior (LI) Limite Superior (LS) 0,767 13,353		
N Casos Válidos		52			

Fonte: dados da pesquisa.

Definimos também a associação entre a variável de ocorrência ou não de resposta terapêutica (completa ou parcial) ao agente hipometilante quanto aos parâmetros avaliados por meio de mielograma ao longo do tratamento, representando o que se definiu como resposta medular, completa ou parcial, comparado aos desfechos de sucesso ou falha ao AHM. Estabelecemos também se a variável de resposta citogenética (avaliada por cariótipo), seja completa ou parcial, apresentava significância estatística e qual o OR e o IC de 95% quando comparada aos desfechos citados. O Quadro 33 é a representação gráfica destes resultados, merecendo apenas a ressalva que em relação ao parâmetro de resposta medular este só foi possível ser estabelecido para um total de vinte e nove pacientes, ou seja, apenas 55,7% da amostra total do GE, enquanto para a resposta citogenética uma proporção bem menor de oito pacientes, somente 15,3% do total do universo de pacientes apresentava esta variável disponível.

Quadro 33 - Presença de reposta terapêutica (completa ou parcial) dos parâmetros de medula óssea após uso de AHM para um total de 29 pacientes e dos parâmetros de resposta citogenética (completa ou parcial) para um total de 08 pacientes, associados aos desfechos de sucesso ou falha ao AHM.

Presença de reposta terapêutica (completa ou parcial) dos parâmetros de medula óssea após uso de AHM para um total de 29 pacientes.			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
Resposta Medular	sim	f / % do Total	1 / 3,6	7 / 25,0	8 / 28,6
	não	f / % do Total	4 / 14,3	16 / 57,1	20/71,4
Total		f / % do Total	5 / 17,9	23 / 82,1	28/ 100
Teste Exato de Fisher		Valor	Valor de p		
		-	1,0		
Odds Ratio para Resposta Medular (Sim/ Não)		0,571	Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%)		
			Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)	
			0,054	6,079	
N Casos Válidos		28			
Presença de reposta terapêutica (completa ou parcial) dos parâmetros de citogenética (Cariótipo) após uso de AHM para um total de 08 pacientes.			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
Resposta Citogenética	sim	f / % do Total	1 / 12,5	2 / 25	3 / 37,5
	não	f / % do Total	0 / 0	5 / 62,5	5 / 62,5
Total		f / % do Total	1 / 12,5	7 / 87,5	8 / 100
*Teste Exato de Fisher		Valor	Valor de p		
		-	0,375		
Odds Ratio para Resposta Citogenética (Sim/ Não)		0,667	Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%)		
			Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)	
			0,300	1,484	
Número de Casos Válidos		08			

Fonte: dados da pesquisa.* O teste estatístico de associação aqui utilizado foi o Teste Exato de Fisher, devido ao baixo número de amostras nas categorias.

Prosseguindo com as análises de padrão de resposta medular e de citogenética, seja completa ou parcial, buscamos agora verificar a possível associação das mesmas quanto ao tipo de agente hipometilante recebido ao longo de todo o acompanhamento clínico. Os dados estão dispostos no Quadro 34.

Quadro 34 - Associação da ocorrência ou não de resposta medular (completa ou parcial) e de resposta citogenética (completa ou parcial) quanto ao tipo de agente hipometilante (AHM) utilizado.

Resposta Medular (completa ou parcial) associada a um dos Agentes Hipometilantes para uma amostra total de 29 pacientes.			Hipometilante			Total
			AZA	DAC	AZA e DAC	
Resposta Medular	sim	f / % do Total	5 / 17,2	4 / 13,8	0 / 0	9 / 31,0
	não	f / % do Total	9 / 31,0	5 / 17,2	6 / 20,7	20 / 69,0
Total		f / % do Total	14 / 48,3	9 / 31,0	6 / 20,7	29 / 100,0
		Valor	Valor de p			
*Teste Exato de Fisher		3,510	0,219			
Número de Casos Válidos		29				
Resposta citogenética (completa ou parcial) associada ao tipo de Agente Hipometilante utilizado para um total de 08 pacientes			Hipometilante			Total
			AZA	DAC	AZA e DAC	
Resposta Citogenética	sim	f / % do Total	3 / 37,5	0 / 0	0 / 0	3 / 37,5
	não	f / % do Total	3 / 37,5	1 / 12,5	1 / 12,5	5 / 62,5
Total		f / % do Total	6 / 75,0	1 / 12,5	1 / 12,5	8 / 100,0
		Valor	Valor de p			
*Teste Exato de Fisher		1,573	1,000			
N Casos Válidos		08				

Fonte: dados da pesquisa. * O teste estatístico de associação aqui utilizado foi o Teste Exato de Fisher, devido ao baixo número de amostras em algumas categorias.

As síndromes mielodisplásicas são assim denominadas pelos erros de diferenciação das linhagens hematológicas durante os processos de hematopoese medular, sendo estes melhor avaliados e detectados por estudos citopatológicos de medula óssea, sendo um deles o exame de mielograma e outro a biópsia de medula óssea. Portanto, detalhamos os achados relacionados à presença ou não de alterações da diferenciação (displasias) das linhagens sanguíneas, se isoladas e/ou concomitantes, encontrados ao mielograma, à época do diagnóstico desta. Percebe-se que sete pacientes (13,5%) apresentavam alterações displásicas apenas no setor eritróide (diseritropoese), três pacientes (5,8%) demonstravam alterações somente na linhagem granulocitária (disgranulopoese), apenas um paciente (1,9%) tinha alteração isolada do setor megacariocitário (dismegacariopoese), em outros dois (3,8%) pacientes foi verificada alteração simultânea de disgranulopoese com dismegacariopoese, em nove (17,3%) pacientes havia concomitância de diseritropoese e disgranulopoese, outros quatro (7,7%) pacientes cursaram com diseritropoese e dismegacariopoese, enquanto dezenove indivíduos (36,5%) apresentavam alterações nas três linhagens diseritropoese, disgranulopoese e dismegacariopoese concomitantemente. No entanto, não foram encontradas alterações de diferenciação celular em nenhuma linhagem hematológica no exame citológico medular de sete componentes (13,5%) da amostra total à época do estabelecimento de seu

diagnóstico clínico como portador de SMD. Evidencia-se um predomínio de portadores de alterações nas três séries hematológicas em mais de um terço dos casos. A representação de todos estes indicadores está demonstrada no Quadro 35.

Quadro 35 - Achados de alterações hematológicas de displasia, por Mielograma, ao diagnóstico de SMD, para o GE.

Linagem hematológica com displasia	f	%	% Cumulativa
Diseritropoese	7	13,5	13,5
Disgranulopoese	3	5,8	19,2
Dismegacariopoese	1	1,9	21,2
Diseritro e disgranulopoese	9	17,3	38,5
Diseritro e dismegacariopoese	4	7,7	46,2
Disgranulopoese e dismegacariopoese	2	3,8	50,0
Diseritro, Disgranulo e dismegacariopoese	19	36,5	86,5
Ausência de informações de displasias	7	13,5	100,0
Total	52	100,0	

Fonte: dados da pesquisa

Em uma outra análise, procurou-se avaliar a influência do achado deste perfil de alterações displásicas, analisados por estudo de mielograma, à época do diagnóstico de SMD, sobre os desfechos clínicos de sucesso ou falha ao AHM. Pudemos verificar, pela análise dos dados, que nenhuma destas alterações displásicas isoladas ou em combinação vieram a apresentar associação estatisticamente significativa. Todos estes resultados estão demonstrados no Quadro 36.

Quadro 36 - Associação das variáveis do tipo de alteração displásica, por Mielograma, ao diagnóstico de SMD com os desfechos.

Alteração displásica em linhagem hematológica			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
Displasia	Diseritropoese	f / % do Total	1 / 1,9	6 / 11,5	7 / 13,5
	Disgranulopoese	f / % do Total	1 / 1,9	2 / 3,8	3 / 5,8
	Dismegacariopoese	f / % do Total	0 / 0	1 / 1,9	1 / 1,9
	Diseritro e disgranulopoese	f / % do Total	1 / 1,9	8 / 15,4	9 / 17,3
	Diseritro e dismegacariopoese	f / % do Total	1 / 1,9	3 / 5,8	4 / 7,7
	Disgranulo e dismegacariopoese	f / % do Total	0 / 0	2 / 3,8	2 / 3,8
	Diseritro, disgranulo e dismegacariopoese	f / % do Total	6 / 11,5	13 / 25,0	19 / 36,5
	Sem alterações	f / % do Total	0 / 0	7 / 13,5	7 / 13,5
Total		f / % do Total	10 / 19,2	42 / 80,8	52 / 100
Teste Exato de Fisher		Valor	Valor de p		
Número de casos válidos		52	0,674		

Fonte: dados da pesquisa

A análise citopatológica de portadores de SMD também pode ser contemplada por estudos de biópsia de medula óssea (BxMO), sendo um dos parâmetros de interesse as alterações de celularidade da medula óssea (MO), se hipercelular, hipocelular ou normocelular. Entretanto, este dado estava disponível apenas para quarenta (76,9%) dos pacientes do GE. Com o intuito de saber como estes parâmetros citopatológicos estavam distribuídos em termos de frequência à época do diagnóstico de SMD e início do acompanhamento clínico em um dos serviços especializados de hematologia, construímos o Quadro 37 que nos traz a representação gráfica destes dados.

Quadro 37 - Achados de celularidade da medula óssea ao estudo de biópsia óssea ao diagnóstico de SMD.

Celularidade da medula óssea (MO) ao estudo de biópsia óssea		f	% da amostra total	% Válidos	% dos Válidos
Dados disponíveis (Válidos)	Hipercelular	17	32,7	42,5	42,5
	Hipocelular	11	21,2	27,5	70,0
	Normocelular	12	23,1	30,0	100,0
	Total	40	76,9	100,0	
Dados não-disponíveis (Não-válidos)		12	23,1		
Total da amostra do GE		52	100,0		

Fonte: dados da pesquisa

Fizemos avaliação se as variáveis de alteração dos achados de celularidade da medula óssea, das amostras disponíveis (quarenta), por meio de BxMO, à época do diagnóstico de SMD, demonstravam alguma associação estatisticamente significativa com os desfechos clínicos de sucesso e falha ao AHM. A demonstração destes resultados consta do Quadro 38.

Quadro 38 - Associação dos achados de celularidade da medula óssea ao estudo de biópsia de medula óssea, das amostras disponíveis (quarenta pacientes) do GE, à época do diagnóstico de SMD, com os desfechos clínicos.

Grau de celularidade da medula óssea (MO) ao estudo de Biópsia (Bx) das amostras disponíveis (40 pacientes)			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
BxMO	Hipercelular	f / % do Total	4 / 10,0	13 / 32,5	17 / 42,5
	Hipocelular	f / % do Total	3 / 7,5	8 / 20	11 / 27,5
	Normocelular	f / % do Total	2 / 5	10 / 25,0	12 / 30
	Total	f / % do Total	9 / 22,5	31 / 77,5	40 / 100
Valor			Valor de p		
Teste Exato de Fisher	0,502		0,895		
Número de casos válidos	40				

Fonte: dados da pesquisa

A avaliação citogenética, por meio de estudo de cariótipo com análise de metáfases por coloração banda-G, tem importância indiscutível para os pacientes portadores de SMD. Deste modo, analisamos este parâmetro de duas formas. Primeiramente, dividimos os achados do cariótipo quanto às categorias: muito bom, bom, intermediário, ruim e muito ruim, conforme os parâmetros estabelecidos pelo escore de prognóstico revisado, o IPSS-R. Posteriormente, fizemos uma subdivisão em apenas duas categorias: cariótipo favorável ou desfavorável como definidos anteriormente. Destaca-se que este parâmetro foi solicitado pelo menos uma vez ao longo do acompanhamento clínico de todos os pacientes do grupo de estudo (GE), entretanto, por dificuldades inerentes à complexidade do método, vários pacientes não apresentaram metáfases, fundamentais para análise dos cromossomos e daí definir o perfil de cariótipo. Portanto, a parcela de pacientes cujo parâmetro de avaliação citogenética estava disponível foi de trinta e oito (73%) pacientes do total da amostra de cinquenta e dois componentes. Outro ponto importante a se destacar é que dentre os indivíduos com este exame disponível, não havia ninguém que se enquadrasse nas categorias diagnósticas muito bom e muito ruim, mas apenas havia representação dos subtipos bom, intermediário e ruim. A seguir, no Quadro 39 estão estas frequências quanto às categorias favorável e desfavorável para aqueles em que havia disponibilidade de avaliação citogenética por cariótipo.

Quadro 39 - Distribuição da frequência das categorias de cariótipo para as amostras disponíveis (trinta e oito pacientes) do GE.

Avaliação Citogenética (Categorias de Cariótipo)		f	%	% Válida	% Cumulativa
Dados disponíveis (válidos)	Favorável	17	32,7	44,7	44,7
	Desfavorável	21	40,4	55,3	100,0
	Total (válidos)	38	73,1	100,0	
Dados não disponíveis		14	26,9		
Total da amostra		52	100,0		

Fonte: dados da pesquisa.

Sendo assim, verifica-se que uma maior parcela de 55,3% dos componentes da amostra apresenta um perfil de cariótipo desfavorável, ou seja, mais grave.

Posteriormente, como exposto no Quadro 40, encontra-se a distribuição da frequência das categorias de cariótipo, para as amostras disponíveis (trinta e oito), quanto ao tipo de agente hipometilante utilizado durante o acompanhamento terapêutico do GE.

Quadro 40 - Distribuição do perfil de categorias de cariótipo, para as amostras disponíveis (trinta e oito pacientes), quanto ao tipo de AHM do GE.

Categoria de cariótipo das amostras disponíveis (38 pacientes)			Hipometilante			Total
			AZA	DAC	AZA e DAC	
Cariótipo	Favorável	f / % do Total	11 / 28,9	4 / 10,5	2 / 5,3	17 / 44,7
	Desfavorável	f / % do Total	12 / 31,6	6 / 15,8	3 / 7,9	21 / 55,3
Total		f / % do Total	23 / 60,5	10 / 26,3	5 / 13,2	38 / 100,0
			Valor			Valor de p
Teste Exato de Fisher		0,341				0,900
Número de casos válidos		38				

Fonte: dados da pesquisa

Em seguida, procuramos avaliar a possibilidade de ocorrência de significância estatística entre a associação das categorias da variável cariótipo com os desfechos clínicos de sucesso ou falha ao AHM. Estes dados estão expostos no Quadro 41.

Quadro 41 - Associação da variável cariótipo com os desfechos clínicos para aqueles do GE que possuíam este disponível (trinta e oito pacientes).

Perfil citogenético por Cariótipo			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
Cariótipo	Favorável	f / % do Total	4 / 10,5	13 / 34,2	17 / 44,7
	Desfavorável	f / % do Total	4 / 10,5	17 / 44,7	21 / 55,3
Total		f / % do Total	8 / 21	30 / 78,9	38 / 100
			Valor		Valor de p
Teste Exato de Fisher		-	1,0		
<i>Odds Ratio</i> para o Cariótipo			Intervalo de Confiança de 95% (I.C. 95%)		
(favorável/desfavorável)		1,308	Limite Inferior (LI)		Limite Superior (LS)
			0,274		6,240
Número de casos válidos		38			

Fonte: dados da pesquisa

Constatamos que apesar do perfil da nossa amostra ser composto por uma maioria desfavorável, este não influenciou de forma estatisticamente significativa quando avaliada sua associação quanto aos desfechos.

4.4 Estratificação dos pacientes do GE em relação à distribuição dos índices prognósticos: IPSS, IPSS-R e WPSS

A estratificação de risco, ou seja, gravidade clínica de ser portador de uma síndrome mielodisplásica é variável de um paciente para outro. Através dos índices de prognóstico IPSS, IPSS-R e WPSS, definem-se estes riscos para cada indivíduo, entretanto, a base de cálculo destes escores envolve a disponibilidade da análise citogenética por meio dos achados de cariótipo, portanto, os resultados das amostras prognósticas para o nosso grupo de estudo só se tornaram possíveis para trinta e oito (73,1%) pacientes, pois como vimos previamente foi esta a parcela de portadores cujos resultados de cariótipo foram obtidos. Devemos lembrar que no tocante a estas variáveis, utilizou-se apenas duas categorias, englobando os seus subtipos, sendo assim, adotamos a mesma nomenclatura para categorização dos escores prognósticos IPSS, IPSS-R e WPSS: baixo risco ou alto risco conforme definidos em metodologia. Com tudo isto, a distribuição das frequências destas categorias baixo risco ou alto risco destes índices quanto aos tipos de agentes hipometilantes utilizados ao longo do acompanhamento clínico dos pacientes estão definidas no Quadro 42.

Quadro 42 - Distribuição das frequências (f) dos pacientes do GE (trinta e oito indivíduos), avaliando a associação dos índices prognósticos IPSS, IPSS-R e WPSS quanto ao tipo de AHM utilizado.

Índice Prognóstico IPSS (Subtipo) (38 pacientes)			Agente Hipometilante (AHM)			Total
			AZA	DAC	AZA e DAC	
IPSS	Baixo Risco	f	14 / 36,8	4 / 10,5	3 / 7,9	21 / 55,3
	Alto Risco	f	9 / 23,7	6 / 15,8	2 / 5,3	17 / 44,7
Total		f	23 / 60,5	10 / 26,3	5 / 13,2	38 / 100,0
			Valor			Valor de p
Teste Exato de Fisher		1,349				0,646
Número de casos válidos		38				
Índice Prognóstico IPSS-R (Subtipo) (38 pacientes)			Agente Hipometilante (AHM)			Total
			AZA	DAC	AZA e DAC	
IPSS-R	Baixo Risco	f	8 / 21,1	1 / 2,6	2 / 5,3	11 / 28,9
	Alto Risco	f	15 / 39,5	9 / 23,7	3 / 7,9	27 / 71,1
Total		f	23 / 60,5	10 / 26,3	5 / 13,2	38 / 100,0
			Valor			Valor de p
Teste Exato de Fisher		2,478				0,355
Número de casos válidos		38				
Índice Prognóstico WPSS (Subtipo) (38 pacientes)			Agente Hipometilante (AHM)			Total

			AZA	DAC	AZA e DAC	
WPSS	Baixo Risco	f	5 / 13,2	0 / 0	1 / 2,6	6 / 15,8
	Alto Risco	f	18 / 47,4	10 / 26,3	4 / 10,5	32 / 84,2
Total		f	23 / 60,5	10 / 26,3	5 / 13,2	38 / 100,0
		Valor	Valor de p			
Teste Exato de Fisher		2,545	0,288			
Número de casos válidos		38				

Fonte: dados da pesquisa.

Também foi analisada a associação das categorias de IPSS, IPSS-R e WPSS quanto aos desfechos de sucesso ou falha ao AHM. Estes resultados estão demonstrados no Quadro 43 a seguir.

Quadro 43 - Associação das variáveis de índices prognósticos IPSS, IPSS-R e WPSS (trinta e oito pacientes) com os desfechos clínicos de sucesso ou falha ao AHM.

Índice Prognóstico IPSS (Subtipo) (38 pacientes)			Desfecho		Total
			sucesso	Falha ao AHM	
IPSS	Baixo Risco	f / % do Total	6 / 15,8	15 / 39,5	21 / 55,3
	Alto Risco	f / % do Total	2 / 5,3	15 / 39,5	17 / 44,7
Total		f / % do Total	8 / 21,1	30 / 78,9	38 / 100
Valor			Valor de p		
*Teste Exato de Fisher			-		
Odds Ratio para o IPSS (favorável/desfavorável)			Intervalo de Confiança de 95% (I.C. 95%)		
			3,0	Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)
				0,520	17,316
Número de casos válidos			38		
Índice Prognóstico IPSS-R (Subtipo) (38 pacientes)			Desfecho		Total
			sucesso	Falha ao AHM	
IPSS-R	Baixo Risco	f / % do Total	2 / 5,3	9 / 23,7	11 / 28,9
	Alto Risco	f / % do Total	6 / 15,8	21 / 55,3	27 / 71,1
Total		f / % do Total	8 / 21,1	30 / 78,9	38 / 100
Valor			Valor de p		
Qui-quadrado Pearson			0,077		
Odds Ratio para o IPSS-R (favorável/desfavorável)			Intervalo de Confiança de 95% (I.C. 95%)		
			0,778	Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)
				0,131	4,615
Número de casos válidos			38		
Índice Prognóstico WPSS (Subtipo) (38 pacientes)			Desfecho		Total

			sucesso	Falha ao AHM	
WPSS	Baixo Risco	f / % do Total	2 / 5,3	4 / 10,5	6 / 15,8
	Alto Risco	f / % do Total	6 / 15,8	26 / 68,4	32 / 84,2
Total		f / % do Total	8 / 21,1	30 / 78,9	38 / 100
Valor de p					
*Teste Exato de Fisher		-	0,587		
Odds Ratio para o WPSS (favorável/desfavorável)		2,167	Intervalo de Confiança de 95% (I.C. 95%)		
			Limite Inferior (LI) (LS)	Limite Superior	
			0,319	14,712	
Número de casos válidos		38			

Fonte: dados da pesquisa. * Para as variáveis IPSS e WPSS, o teste de associação utilizado para a obtenção do “p” foi o Teste Exato de Fisher, devido baixo número de amostras em algumas categorias.

Os escores de prognóstico analisados em suas categorias, como se verifica pelos quadros anteriores, não influenciaram de forma significativa nem quando analisados por tipo de AHM nem quanto aos desfechos clínicos do ponto de vista estatístico.

4.5 Resultados da frequência de tolerância e efeitos colaterais dos agentes hipometilantes (AHM), número de ciclos terapêuticos utilizados, ocorrência de resposta clínica e correlação com desfechos clínicos.

Avaliamos a frequência com que os pacientes do grupo de estudo (GE) foram capazes de suportar os agentes hipometilantes, apesar de possíveis efeitos colaterais, além da possível intolerabilidade a qualquer um destes medicamentos, tornando inviável a manutenção de sua prescrição. Sendo assim, temos a determinação de quantos pacientes toleraram o uso de Azacitidina e de Decitabina, bem como quantos apresentaram alguma reação adversa, respectivamente, aos mesmos e quais e com que frequência ocorreram estas reações. Vale esclarecer que no concernente à ocorrência de infecção secundária a um dos AHM, este termo engloba qualquer processo infeccioso cutâneo, pulmonar ou gastrointestinal, atribuído diretamente ou conseqüentemente a esta abordagem terapêutica, sendo o mesmo raciocínio empregado para a denominada reação cutânea, que se refere a qualquer tipo de lesão em tegumento decorrente da infusão ou prescrição de quaisquer destes medicamentos pesquisados, enquanto uma reação gastrointestinal, envolve: náuseas, vômitos, dor abdominal e/ou diarreia relacionada a um dos ciclos terapêuticos. Como estes eventos que envolvem o

sistema digestório só foram verificados para a Azacitidina, dentre os indivíduos pesquisados, daí não estarem representadas as mesmas em relação à Decitabina. Estes dados podem ser verificados nos Quadros 44 e 45, primeiramente para a AZA e depois para a DAC.

Quadro 44 - Frequência (f) de tolerância ao uso terapêutico e de reações adversas, bem como detalhamento do perfil das mesmas, em relação à Azacitidina (AZA) (trinta e nove pacientes).

Tolerância ao uso terapêutico de Azacitidina (AZA)			
		f	
		%	
Tolerância	sim	34	87,2
	não	5	12,8
	Total	39	100,0
Reação adversa à Azacitidina (AZA)			
		f	
		%	
Reação adversa	sim	21	53,8
	não	18	46,2
	Total	39	100,0
Neutropenia secundária à Azacitidina (AZA)			
		f	
		%	
Neutropenia	sim	9	23,1
	não	30	76,9
	Total	39	100,0
Infecção secundária à Azacitidina (AZA)			
		f	
		%	
Infecção	sim	15	38,5
	não	24	61,5
	Total	39	100,0
Reação Cutânea secundária à Azacitidina (AZA)			
		f	
		%	
Reação Cutânea	sim	4	10,3
	não	35	89,7
	Total	39	100,0
Reação Gastrointestinal (GI) secundária à Azacitidina (AZA)			
		f	
		%	
Reação Gastrointestinal (GI)	sim	4	10,3
	não	35	89,7
	Total	39	100,0

Fonte: dados da pesquisa

Quadro 45 - Frequência (f) de tolerância ao uso terapêutico e de reações adversas, bem como especificação do perfil das mesmas, em relação à Decitabina (DAC) (vinte e um pacientes).

Tolerância ao uso terapêutico de Decitabina (DAC)			
		f	%
Tolerância	sim	17	81,0
	não	4	19,0
	Total	21	100,0
Reação adversa à Decitabina (DAC)			
		f	%
Reação adversa	sim	12	57,1
	não	9	42,9
	Total	21	100,0
Neutropenia secundária à Decitabina (DAC)			
		f	%
Neutropenia	sim	9	42,9
	não	12	57,1
	Total	21	100,0
Infecção secundária à Decitabina (DAC)			
		f	%
Infecção	sim	6	28,6
	não	15	71,4
	Total	21	100,0
Reação cutânea secundária à Decitabina (DAC)			
		f	%
Reação Cutânea	sim	1	4,8
	não	20	95,2
	Total	21	100,0

Fonte: dados da pesquisa

Os quadros anteriores com o perfil de tolerância e de reações adversas ao uso de AHM demonstram que apesar de a maior parte dos usuários de AZA e de DAC terem desenvolvido alguma reação adversa, estas eram leves e toleráveis, daí o resultado de mais de 80% de tolerância para ambos os AHM.

Estabelecemos a frequência (f) absoluta, a média, a mediana, o desvio-padrão, números mínimo e máximo, os percentis vinte e cinco, cinquenta e setenta e cinco para o número de ciclos terapêuticos de AHM empregados em geral durante o acompanhamento clínico dos pacientes. Posteriormente, descrevemos a distribuição da frequência de ciclos empregados para cada tipo de hipometilante prescrito isoladamente e, também, de quando ambos foram utilizados em sequência. A representação gráfica destes dados citados está exposta nos Quadros 46 e 47.

Quadro 46 - Frequência (f) do número de ciclos terapêuticos de agentes hipometilantes utilizados pelos pacientes do grupo de estudo (GE).

Número de ciclos de AHM utilizados durante o tratamento (TTO)	f (Pacientes)	% (Pacientes)	% Cumulativa (Pacientes)
1,00	8	15,4	15,4
2,00	2	3,8	19,2
3,00	7	13,5	32,7
4,00	6	11,5	44,2
5,00	1	1,9	46,2
6,00	6	11,5	57,7
7,00	3	5,8	63,5
8,00	4	7,7	71,2
9,00	2	3,8	75,0
10,00	3	5,8	80,8
11,00	1	1,9	82,7
14,00	1	1,9	84,6
15,00	1	1,9	86,5
16,00	1	1,9	88,5
17,00	1	1,9	90,4
19,00	1	1,9	92,3
22,00	1	1,9	94,2
29,00	1	1,9	96,2
36,00	1	1,9	98,1
47,00	1	1,9	100,0
Total	52	100,0	

Parâmetro Estatístico	Valor encontrado (número de ciclos)
Média	8,17
Mediana	6,0
Desvio-Padrão	8,95
Mínimo de ciclos	1
Máximo de ciclos	47
Percentis:	
25	3,0
50	6,0
75	9,75

Fonte: dados da pesquisa

Quadro 47 - Frequência (f) absoluta do número de ciclos terapêuticos prescritos de acordo com o tipo de agente hipometilante empregado, isoladamente ou uso de ambos de forma sequenciada.

Número de ciclos terapêuticos de AHM	Tipo de Agente Hipometilante (número de pacientes)			Total de pacientes	
	AZA	DAC	AZA e DAC		
Ciclos	1,00	4	4	0	8
	2,00	2	0	0	2
	3,00	6	1	0	7
	4,00	4	2	0	6
	5,00	1	0	0	1
	6,00	3	1	2	6
	7,00	2	0	1	3
	8,00	2	2	0	4
	9,00	0	1	1	2
	10,00	3	0	0	3
	11,00	1	0	0	1
	14,00	0	1	0	1
	15,00	0	0	1	1
	16,00	0	1	0	1
	17,00	1	0	0	1
	19,00	0	0	1	1
	22,00	1	0	0	1
	29,00	1	0	0	1
	36,00	0	0	1	1
47,00	0	1	0	1	
Média de ciclos	6,6	8,8	14		
Mediana de ciclos	4	5	9		
Total da Amostra	31	14	7	52	

Fonte: dados da pesquisa

Calculou-se também a associação entre a possibilidade de significância estatística entre o número de ciclos terapêuticos de agentes hipometilantes (AHM) utilizados quanto aos desfechos clínicos de sucesso ou falha ao AHM. A partir de uma suposição de que seria necessário um número mínimo de ciclos a serem empregados para se tornar possível uma melhor avaliação em termos de impacto sobre os desfechos, como já referido anteriormente, resolvemos estabelecer esta correlação para duas categorias quanto ao número de ciclos

prescritos: uma que envolve pacientes que receberam pelo menos quatro ciclos de um dos AHM e outra que contém os que receberam menos de quatro ciclos. Deste modo, estão expressos no Quadro 48 estes resultados, podendo-se constatar que mesmo avaliando estas variáveis para níveis de utilização de pelo menos quatro ciclos de tratamento, não se consumou uma significância estabelecida estatisticamente e nem um aumento na razão de chances de probabilidades (OR) entre as duas faixas de ciclos avaliadas e os desfechos analisados.

Quadro 48 - Associação do número de ciclos de agentes hipometilantes (AHM) utilizados, se quatro ou mais ou menos de quatro, com os desfechos clínicos de sucesso e falha ao AHM.

			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
Número de ciclos de AHM utilizados	≥ 4	f / % do Total	9 / 17,3	26 / 50	35 / 67,3
	< 4	f / % do Total	1 / 1,9	16 / 30,8	17 / 32,7
Total		f / % do Total	10 / 19,2	42 / 80,8	52 / 100
			Valor de p		
Qui-quadrado Pearson		Valor	2,897		
Odds Ratio para Número de ciclos de AHM utilizados (≥ 4 / < 4)		5,538	Intervalo de Confiança de 95% (I.C. 95%) Limite Inferior (LI) Limite Superior (LS) 0,640 47,920		
Número de Casos Válidos		52			

Fonte: dados da pesquisa

As frequências (f) absolutas e seus respectivos percentuais de resposta terapêutica aos agentes hipometilantes, avaliadas de forma global (parcial ou completa) foram definidas e se encontram dispostas primeiro para Azacitidina e Decitabina de forma separada e, depois, para avaliar se a análise agrupada de ambos os agentes promovia resultados díspares, determinou-se suas respostas de forma conjunta. Subsequentemente, foram definidas as possíveis associações do ponto de vista de significância estatística e razão de chances, por meio do cálculo do Qui-quadrado de Pearson e do *Odds Ratio* (OR), respectivamente, quanto a existência de associação entre resposta a cada um dos hipometilantes isoladamente e, em seguida, de forma agrupada, quanto aos desfechos clínicos. Podemos encontrar nos Quadros 49, 50 e 51 todos os resultados referentes a estes parâmetros estatísticos citados.

Quadro 49 - Frequência (f) absoluta e percentuais de resposta (completa ou parcial) ao uso terapêutico de cada agente hipometilante isoladamente e, depois, de forma agrupada.

Resposta (completa ou parcial) ao uso terapêutico da Azacitidina (AZA)			
		f	%
Resposta	sim	8	20,5
	não	31	79,5
	Total	39	100,0
Resposta (completa ou parcial) ao uso terapêutico da Decitabina (DAC)			
		f	%
Resposta	sim	8	38,1
	não	13	61,9
	Total	21	100,0
Resposta (completa ou parcial) ao uso terapêutico da Azacitidina (AZA) ou da Decitabina (DAC)			
		f	%
Resposta	sim	14	26,9
	não	38	73,1
	Total	52	100,0

Fonte: dados da pesquisa

Quadro 50 - Associação entre a ocorrência de resposta (completa ou parcial) terapêutica à Azacitidina (AZA) ou à Decitabina (DAC) com os desfechos clínicos.

Resposta terapêutica à Azacitidina (AZA) – 39 pacientes			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
Resposta AZA	sim	f / % Total	1 / 2,6	7 / 17,9	8 / 20,5
	não	f / % Total	5 / 12,8	26 / 66,7	31 / 79,5
Total		f / % Total	6 / 15,4	33 / 84,6	39 / 100
Valor			Valor de p		
Teste Exato de Fisher			-		
Odds Ratio para Resposta terapêutica à AZA (sim/ não)			Intervalo de Confiança de 95% (I.C. 95%)		
0,743			Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)	
			0,074	7,436	
Número de Casos Válidos			39		
Resposta terapêutica à Decitabina (DAC) – 21 pacientes			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
Resposta DAC	sim	f / % Total	4 / 19	4 / 19	8 / 38,1
	não	f / % Total	3 / 14,3	10 / 47,6	13 / 61,9
Total		f / % Total	7 / 33,3	14 / 66,7	21 / 100
Valor			Valor de p		
*Teste Exato de Fisher			-		
Odds Ratio para Resposta terapêutica à DAC (sim/ não)			Intervalo de Confiança de 95% (I.C. 95%)		
3,333			Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)	
			0,502	22,142	
Número de Casos Válidos			21		

Fonte: dados da pesquisa. * O teste de associação utilizado para a obtenção do “p” foi o Teste Exato de Fisher, devido ao baixo número de amostras em algumas categorias.

Quadro 51 - Associação da ocorrência de resposta (completa ou parcial) terapêutica à Azacitidina (AZA) ou à Decitabina (DAC), de forma agrupada, com os desfechos clínicos.

Resposta terapêutica à Azacitidina (AZA) ou à Decitabina (DAC) (52 pacientes)			Desfecho		Total
			Sucesso	Falha ao AHM	
Resposta a AZA ou DAC	sim	f / % Total	5 / 9,6	9 / 17,3	14 / 26,9
	não	f / % Total	5 / 9,6	33 / 63,5	38 / 73,1
Total		f / % Total	10 / 19,2	42 / 80,8	52 / 100
			Valor de p		
Qui-quadrado Pearson		Valor	0,067		
Odds Ratio para Resposta terapêutica à AZA ou DAC (sim/não)		3,667	Intervalo de Confiança de 95% (I.C. 95%)		
			Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)	
			0,867	15,509	
Número de Casos Válidos		52			

Fonte: dados da pesquisa

Percebe-se pela análise dos quadros anteriormente expostos que ao agregarmos o perfil de respostas a ambos os agentes hipometilantes em relação aos desfechos, os resultados obtidos, apesar de próximos de um nível de significância estatística, não o atingem.

Partindo do princípio que o objetivo central desta pesquisa é analisar o efeito terapêutico desta classe de medicamentos hipometilantes, representada por Azacitidina (AZA) e Decitabina (DAC), resolvemos avaliar as associações de diversas variáveis, como: sexo; faixa etária; procedência; exposição a substâncias tóxicas; subtipo de SMD; nível de hemoglobina (Hb), neutrófilos (Nt) e de plaquetas (Pt) ao início do uso de AHM; categoria de cariótipo, IPSS, IPSS-R, WPSS, MDS-CI e ICCAI; dependência transfusional de concentrado de hemácias (CH) e de plaquetas (CP), quanto à possibilidade de ocorrência de uma significância estatística quanto ao fato de existir ou não resposta (completa ou parcial) a AZA ou DAC durante todo o acompanhamento clínico até o momento da determinação dos desfechos em vinte e oito de fevereiro de 2018. Todos estes resultados estão representados no Quadro 52. Estas associações foram avaliadas pela determinação do “p” por meio do teste de Qui-quadrado de Person, exceto para a variável WPSS, com poucos representantes em algumas categorias, em que se empregou o teste exato de Fisher para este cálculo.

Quadro 52 - Associação das variáveis sexo, faixa etária, procedência, exposição a substâncias tóxicas, subtipos de SMD com excesso de blastos (EB) ou sem excesso de blastos (EB), nível de hemoglobina (Hb), neutrófilos (Nt) e de plaquetas (Pt) ao início do uso de AHM, categoria de cariótipo, IPSS, IPSS-R, WPSS, MDS-CI e ICCAI, dependência transfusional de concentrado de hemácias (CH) e de plaquetas (CP), avaliada quanto à ocorrência de resposta (completa ou parcial) a AZA ou DAC.

			Resposta AZA ou DAC		Total	Qui-quadrado Person ou *Teste Exato Fisher	
			sim	não		Valor	p
Sexo	Masculino	f / % do Total	10 / 19,2	17 / 32,7	27 / 51,9	2,920	0,087
	Feminino	f / % do Total	4 / 7,7	21 / 40,4	25 / 48,1		
Faixa etária	≥ 60 anos	f / % do Total	12 / 23,1	29 / 55,8	41 / 78,8	0,542	0,462
	< 60 anos	f / % do Total	2 / 3,8	9 / 17,3	11 / 21,2		
Procedência	Zona urbana	f / % do Total	7 / 13,5	19 / 36,5	26 / 50,0	0	1,0
	Zona rural	f / % do Total	7 / 13,5	19 / 36,5	26 / 50,0		
Exposição Substâncias Tóxicas	Expostos	f / % do Total	4 / 7,7	15 / 28,8	19 / 36,5	0,524	0,469
	Não-Expostos	f / % do Total	10 / 19,2	23 / 44,2	33 / 63,5		
Subtipo de SMD	Com EB	f / % do Total	9 / 17,3	23 / 44,2	32 / 61,5	0,061	0,805
	Sem EB	f / % do Total	5 / 9,6	15 / 28,8	20 / 38,5		
Nível de Hb (g/dL) ao início AHM	≥ 8,0	f / % do Total	2 / 3,8	19 / 36,5	21 / 40,4	5,420	0,020
	< 8,0	f / % do Total	12 / 23,1	19 / 36,5	31 / 59,6		
Nível de Nt (/mm ³) ao início AHM	≥ 800	f / % do Total	7 / 13,5	17 / 32,7	24 / 46,2	0,114	0,736
	< 800	f / % do Total	7 / 13,5	21 / 40,4	28 / 53,8		
Nível de Pt (/mm ³) ao início AHM	≥ 50 mil	f / % do Total	9 / 17,3	24 / 46,2	33 / 63,5	0,006	0,940
	< 50 mil	f / % do Total	5 / 9,6	14 / 26,9	19 / 36,5		
Cariótipo	Favorável	f / % do Total	5 / 13,2	12 / 31,6	17 / 44,7	0,152	0,697
	Desfavorável	f / % do Total	5 / 13,2	16 / 42,1	21 / 55,3		
IPSS	Risco baixo	f / % do Total	8 / 21,1	13 / 34,2	21 / 55,3	3,359	0,067
	Risco alto	f / % do Total	2 / 5,3	15 / 39,5	17 / 44,7		
IPSS-R	Risco baixo	f / % do Total	4 / 10,5	7 / 18,4	11 / 28,9	0,806	0,369
	Risco alto	f / % do Total	6 / 15,8	21 / 55,3	27 / 71,1		
WPSS	Risco baixo	f / % do Total	1 / 2,6	5 / 13,2	6 / 15,8	-	*1,0
	Risco alto	f / % do Total	9 / 23,7	23 / 60,5	32 / 84,2		
MDS-CI	Risco baixo	f / % do Total	12 / 23,1	30 / 57,7	42 / 80,8	0,302	0,583
	Risco não-baixo	f / % do Total	2 / 3,8	8 / 15,4	10 / 19,2		
ICCAI	Escore baixo	f / % do Total	4 / 7,7	12 / 23,1	16 / 30,8	0,043	0,835
	Escore alto	f / % do Total	10 / 19,2	26 / 50,0	36 / 69,2		

Dependência Transfusional de CH	sim	f / % do Total	13 / 25	30 / 57,7	43 / 82,7	1,383	0,240
	não	f / % do Total	1 / 1,9	8 / 15,4	9 / 17,3		
Dependência Transfusional de CP	sim	f / % do Total	2 / 3,8	13 / 25	15 / 28,8	1,979	0,160
	não	f / % do Total	12 / 23,1	25 / 48,1	37 / 71,2		

Fonte: dados da pesquisa * O teste de associação utilizado para obter o valor de “p” foi o Teste Exato de Fisher.

Dentre todas as diversas variáveis do Quadro 52 cuja associação de possível significância estatística em relação aos desfechos foi avaliada, apenas o nível de hemoglobina à época do início do tratamento com AHM revelou uma significância estatisticamente comprovada.

4.6 Resultados das análises das Curvas de Sobrevida, em dias, por Kaplan-Meier, definidas a partir do momento do diagnóstico de SMD e para a época do início do uso terapêutico dos agentes hipometilantes (AHM), avaliando possíveis associações com faixa etária, exposição a substâncias tóxicas, procedência, sexo, subtipo de SMD, índices de comorbidades, perfis hematológicos, citogenéticos, índices prognósticos, tipo de AHM empregado e perfis de respostas terapêuticas.

Buscou-se estimar o tempo de sobrevida, em dias, dos pacientes diagnosticados com SMD, desde o início do seu acompanhamento clínico, utilizando-se da metodologia de Kaplan-Meier para o cálculo das curvas de sobrevida. O evento de interesse do estudo é o óbito do paciente, agravamento clínico para um outro subtipo de SMD diferente do início do diagnóstico, piora das citopenias sanguíneas, evolução para LMA, recaída após remissão completa (RC) ou parcial (RP), perda de seguimento até o dia da última revisão de prontuários em 28 de fevereiro de 2018 ou toxicidade com intolerância ao uso de um dos AHM, impedindo a continuidade desta terapêutica. Da mesma forma que para os desfechos, todos os pacientes do GE que se encaixaram nestas categorias foram considerados falha ao AHM, todos os demais foram considerados sucesso (dado considerado censurado nas análises de Kaplan-Meier). O Quadro 53 abaixo apresenta a média e a mediana do tempo de sobrevida livre de eventos, desde o estabelecimento do diagnóstico de SMD de cada paciente. Pode-se interpretar as informações contidas no mesmo da seguinte forma, respectivamente: em média os pacientes enquadrados como sucesso sobreviveram por 1381,9 dias, equivalente a um pouco mais de três anos e dez meses, também, analisando a mediana, que a metade destes

indivíduos, sobreviveram livres de eventos pelo menos 567 dias, equivalendo aproximadamente a um ano e sete meses.

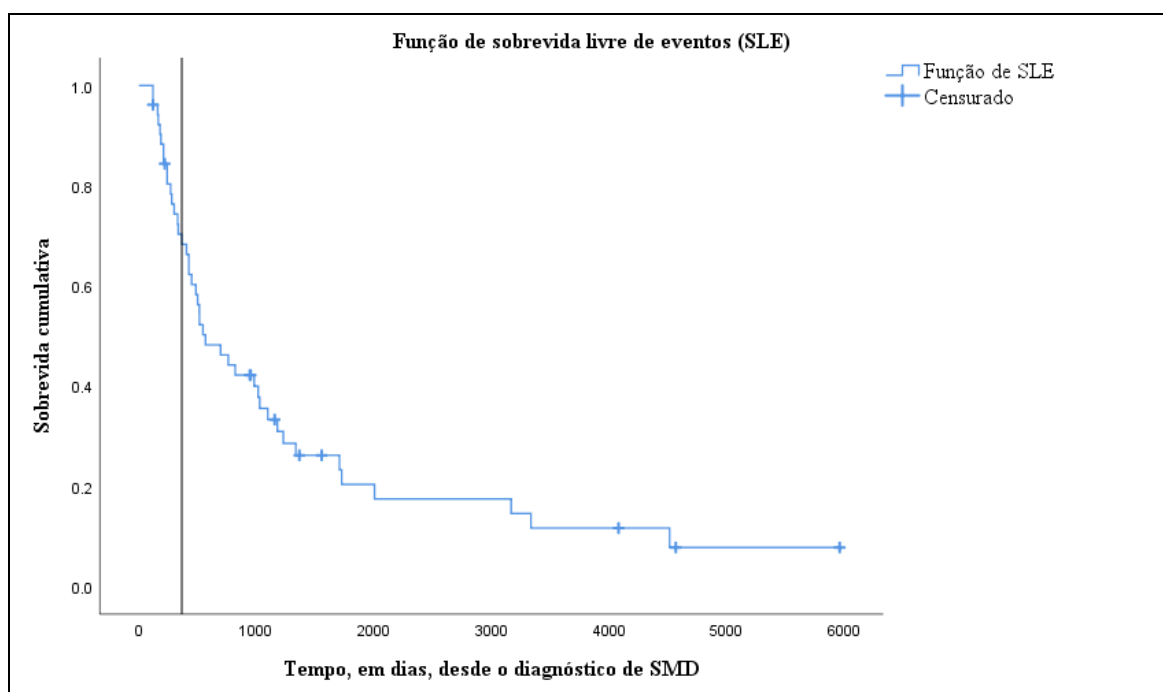
Quadro 53 - Médias e medianas do tempo de sobrevida livre de eventos, em dias, desde o diagnóstico de SMD.

Estimativa	Média (em dias) ^a		Estimativa	Mediana (em dias)	
	Intervalo de confiança (IC) de 95%			Intervalo de confiança (IC) de 95%	
	Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)		Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)
1381,9	877	1886,7	567	267,1	866,8

Fonte: Dados da pesquisa. a. A estimativa está limitada ao maior tempo de sobrevida, se censurado (Sucesso).

Analisando-se o gráfico da Figura 1, percebe-se, adicionalmente, que há a presença de *outliers*, ou seja, valores extremos, pacientes que foram diagnosticados a quase 6000 dias, equivalente a um pouco mais de dezesseis anos e que foram classificados como sucesso na última revisão de prontuário em fevereiro de 2018. Em contrapartida, há um paciente classificado como sucesso com apenas 120 dias a partir do diagnóstico, daí os resultados encontrados.

Figura 1 - Curva de sobrevida livre de eventos por Kaplan-Meier, em dias, desde o início do diagnóstico de SMD.



Fonte: dados da pesquisa

A linha vertical que aparece na figura anterior delimita o marco temporal de 365 dias (um ano) após o diagnóstico e para este momento de acompanhamento clínico obtivemos 6 pacientes que evoluíram para uma LMA, portanto, uma taxa de transformação para LMA de 15,1% da amostra total de 52 pacientes, um total de 16 pacientes foi classificado como livre de eventos, com uma proporção de 30,8% em relação ao total, treze pacientes representavam a categoria livre de progressão, com taxa livre de progressão de 25% e ocorrência de 6 óbitos ao longo deste período, correspondendo a uma taxa de óbitos de 13,5% em um ano.

Para avaliar o efeito do uso do medicamento hipometilante com relação à sobrevida livre de eventos, foi calculada a curva de sobrevida de Kaplan-Meier, considerando apenas os dias entre o início do tratamento e a evolução para o desfecho clínico, sucesso ou falha ao AHM. Os resultados encontram-se abaixo (Quadro 54 e Figura 2). Assim como na análise anterior, pacientes que faleceram, tiveram o estado clínico evoluído para uma outra categoria mais agressiva, piora das citopenias sanguíneas, evoluíram para LMA, se houve a perda de seguimento ou desenvolveram toxicidade intolerável a um dos AHM, impedindo seu uso continuado, foram intitulados, como o fator de análise de possível influência em relação à sobrevida, de falha ao AHM. Já para os demais pacientes o fator considerado foi sucesso (dado considerado censurado nas análises de Kaplan-Meier).

Quadro 54 - Média e mediana do tempo de sobrevida livre de eventos, em dias, a partir do início do uso do agente hipometilante

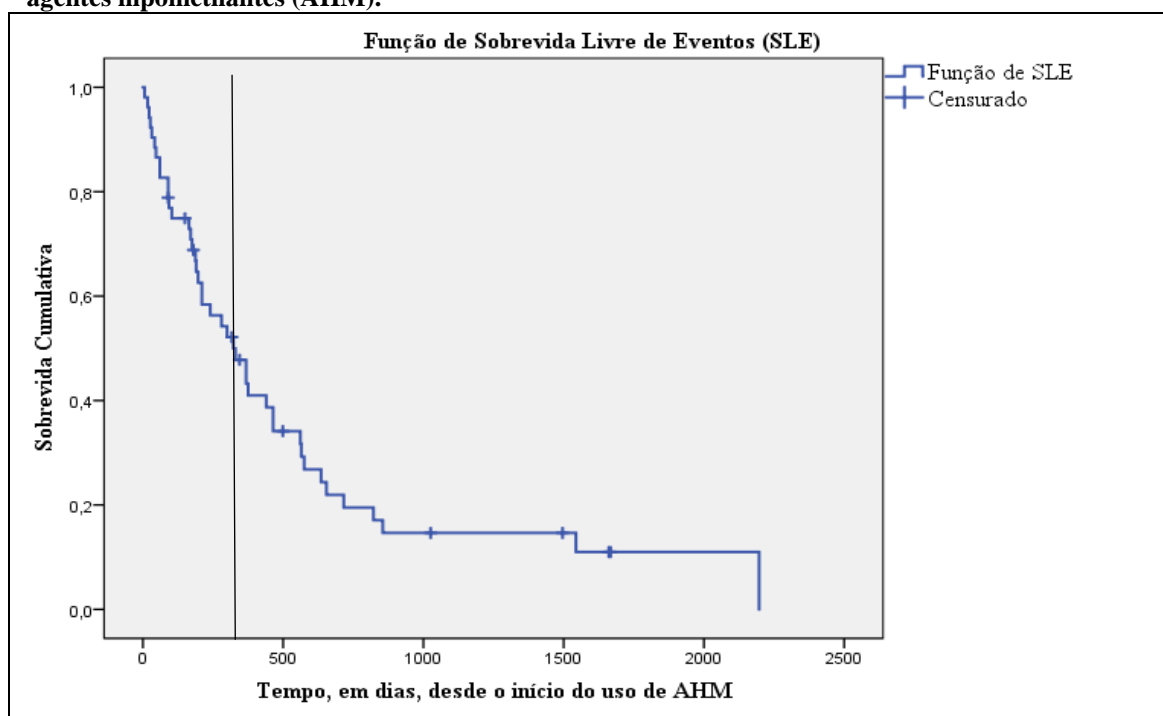
Estimativa	Média (em dias) ^a		Estimativa	Mediana (em dias)	
	I.C. de 95%			I.C. de 95%	
	Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)		Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)
560,9	364,8	756,9	322	185	458,9

Fonte: dados da pesquisa. a.A estimativa está limitada ao maior tempo de sobrevida, se censurado (Sucesso).

Com o auxílio deste Quadro 54 e do gráfico da Figura 2 a seguir, pode-se verificar que o tempo médio de sobrevida livre de eventos após o início do tratamento, para aqueles enquadrados como sucesso, foi de 560,9 dias, aproximadamente 1 ano e 7 meses, mas este número é altamente influenciado por valores extremos. Há a presença de pacientes cujo fator de influência é sucesso e que o primeiro e único ciclo do tratamento se deu apenas em

intervalo de 17 dias de estabelecido o desfecho, ou seja, o fator de influência (censurado), em contrapartida, há pacientes considerados sucesso ainda após 2197 dias, aproximadamente 6 anos desde o início do tratamento. Com certeza este último valor aumentou esta média do tempo de sobrevida livre de eventos. Ao avaliarmos o parâmetro da mediana desta variável, vê-se que 50% dos pacientes expostos ao agente hipometilante permaneceram vivos por pelo menos 322 dias, quase 10 meses. Percebe-se uma diferença de aproximadamente 9 meses entre ambas as variáveis. Portanto, a mediana é uma estatística mais adequada para avaliar o tempo de sobrevida destes pacientes, considerando tanto o tempo desde o diagnóstico, quanto o tempo desde o início do tratamento.

Figura 2 - Curva de sobrevida livre de eventos por Kaplan-Meier, em dias, desde o início do uso dos agentes hipometilantes (AHM).



Fonte: dados da pesquisa.

Novamente, a linha vertical na Figura 2 delimita o marco temporal de 365 dias (um ano) após o início do uso de AHM e para este momento de acompanhamento clínico obtivemos 10 pacientes que evoluíram para uma LMA, portanto, uma taxa de transformação para LMA de 19,2% da amostra total de 52 pacientes, um total de 26 pacientes foi classificado como livre de eventos, com uma proporção de 50% em relação ao total, vinte pacientes representavam a categoria livre de progressão, com taxa livre de progressão de

38,5% e ocorrência de 9 óbitos ao longo deste período, correspondendo a uma taxa de óbitos de 13,5% em um ano.

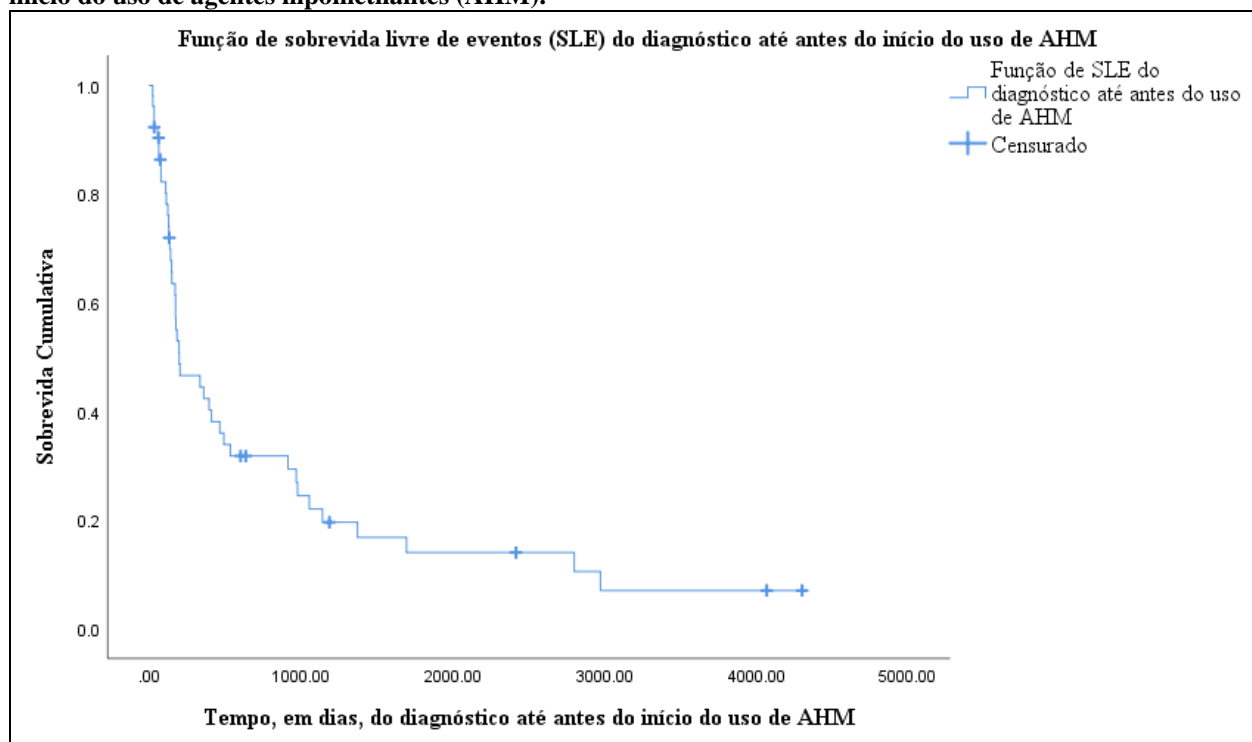
Estabelecemos também as médias e medianas de sobrevida livre de eventos, em dias, por Kaplan-Meier, para o período sem tratamento, que se refere ao momento do diagnóstico de SMD até imediatamente antes do início do uso de agentes hipometilantes. Pelo Quadro 55 verificamos que a mediana de sobrevida livre de eventos para o período de acompanhamento clínico sem uso de terapia hipometilante correspondeu a 195 dias (6,5 meses). A Figura 3 traz a representação da curva de sobrevida livre de eventos referente a este período.

Quadro 55 - Média e mediana do tempo de sobrevida livre de eventos, em dias, do diagnóstico até antes do uso de agentes hipometilantes

Estimativa	Média (em dias) ^a		Estimativa	Mediana (em dias)	
	I.C. de 95%			I.C. de 95%	
	Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)		Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)
836	475,1	1196,9	195	0	407,2

Fonte: dados da pesquisa. a. A estimativa está limitada ao maior tempo de sobrevida, se censurado (Sucesso).

Figura 3 - Curva de sobrevida livre de eventos por Kaplan-Meier, em dias, do diagnóstico até antes do início do uso de agentes hipometilantes (AHM).



Fonte: dados da pesquisa

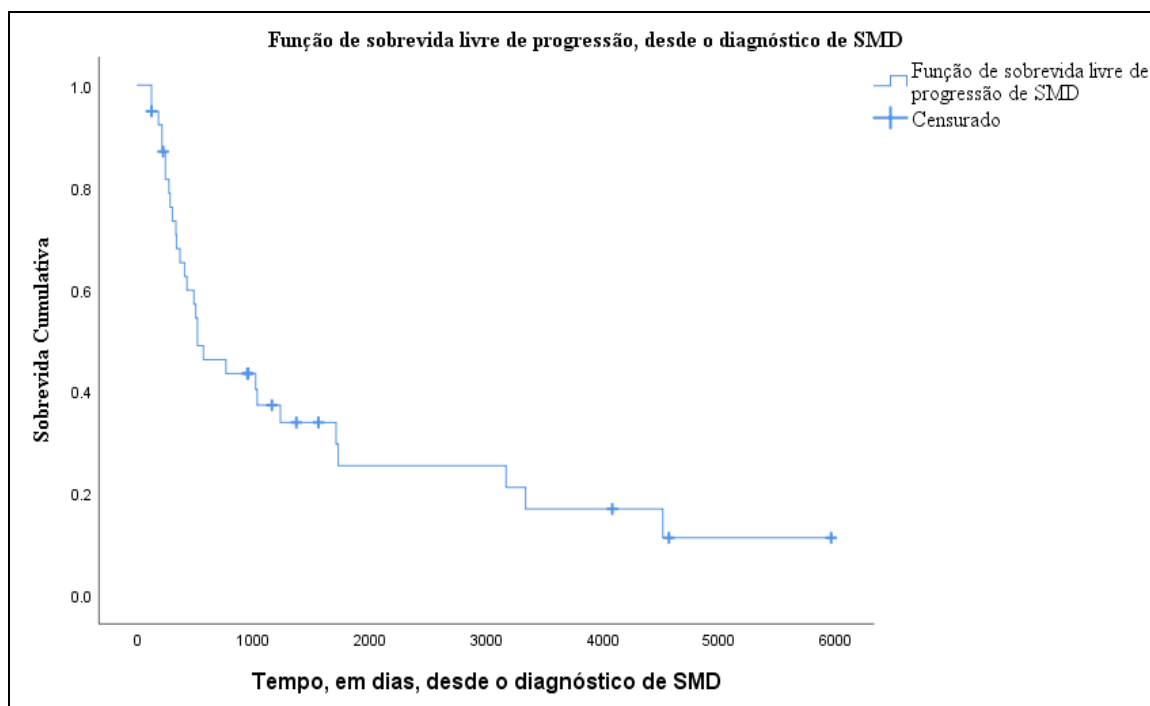
A sobrevida livre de progressão é aquela que envolve os pacientes que apresentaram progressão da SMD e os óbitos decorrentes desta, portanto, estabelecemos as médias e medianas da mesma inicialmente para o momento do diagnóstico de SMD, como apresentado no Quadro 56 com sua respectiva curva de sobrevida livre de progressão representada pela Figura 4. Verificamos neste quadro que essa mediana de sobrevida foi de 515 dias, que corresponde a 17, 1 meses.

Quadro 56 - Média e mediana do tempo de sobrevida livre de progressão, em dias, desde o diagnóstico de SMD

Estimativa	Média (em dias) ^a		Estimativa	Mediana (em dias)	
	I.C. de 95%			I.C. de 95%	
	Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)		Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)
1653,9	972,7	2335,1	515	187,8	842,1

Fonte: dados da pesquisa

Figura 4 - Curva de sobrevida livre de progressão, em dias, por Kaplan-Meier, desde o diagnóstico de SMD.



Fonte: dados da pesquisa

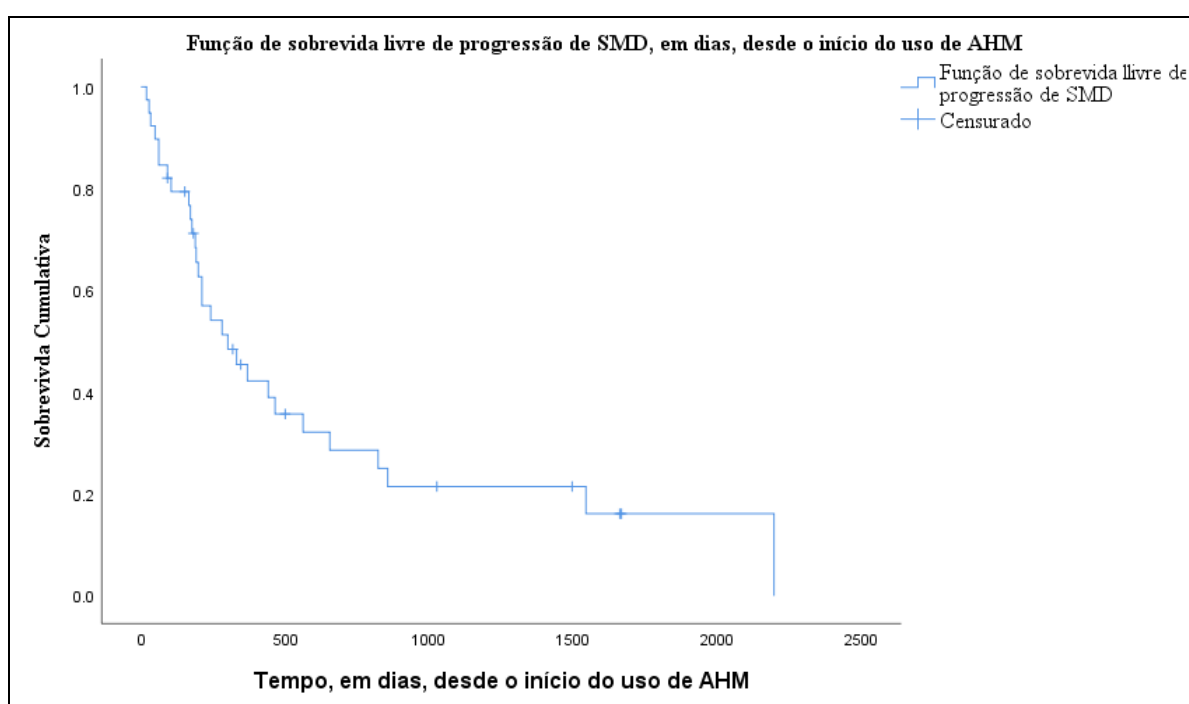
Quando a sobrevida livre de progressão, em dias, foi determinada para o momento do início do uso de AHM, obteve-se uma mediana de 300 dias, exatamente 10 meses, como se vê no Quadro 57 e com gráfico de curva de sobrevida na Figura 5.

Quadro 57 - Média e mediana do tempo de sobrevida livre de progressão, em dias, desde o início do uso de agentes hipometilantes (AHM).

Estimativa	Média (em dias) ^a		Estimativa	Mediana (em dias)	
	I.C. de 95%			I.C. de 95%	
	Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)		Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)
666,3	399,8	932,7	300	126,1	473,8

Fonte: dados da pesquisa

Figura 5 - Curva de sobrevida livre de progressão, em dias, por Kaplan-Meier, desde o início do uso de AHM.



Fonte: dados da pesquisa

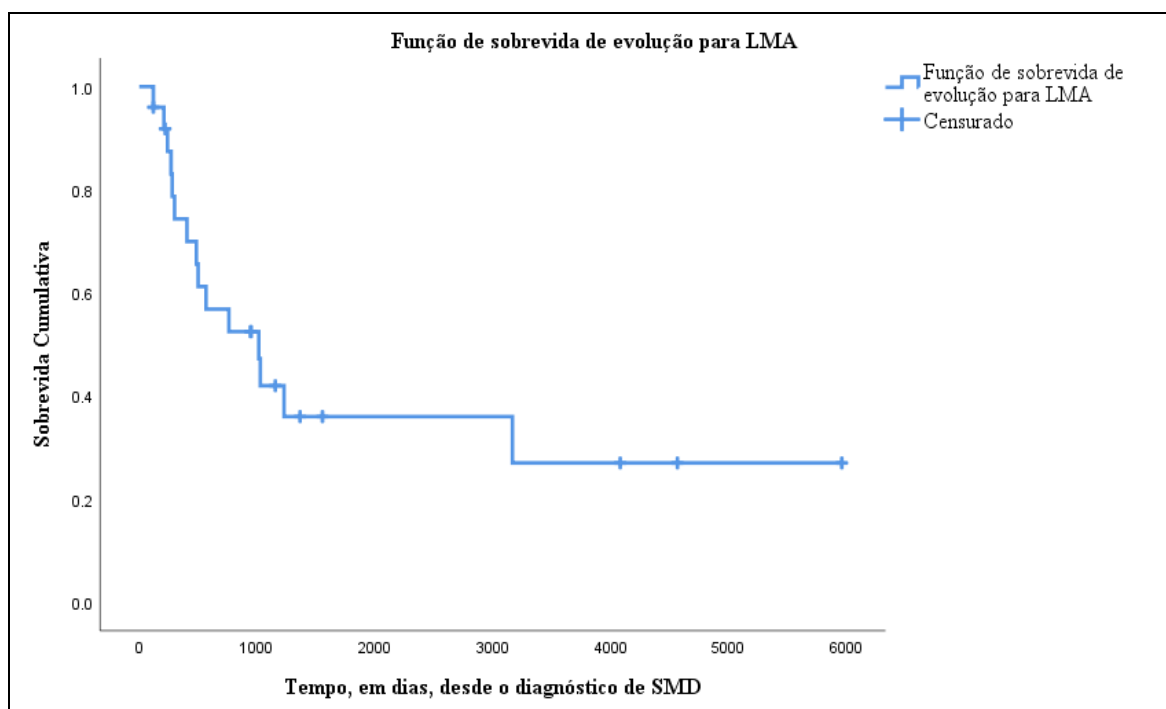
A média e a mediana de tempo de sobrevida, em dias, dos pacientes que sofreram transformação para LMA foi determinada para o momento do diagnóstico de SMD com resultados obtidos, respectivamente de 2255 dias, cerca de 75,1 meses, e de 1015 dias, aproximadamente 34 meses. Dados estes expostos no Quadro 58 e o gráfico da curva de sobrevida na Figura 6.

Quadro 58 - Média e mediana do tempo de sobrevida de evolução para LMA, em dias, desde o diagnóstico de SMD

Estimativa	Média (em dias) ^a		Estimativa	Mediana (em dias)	
	I.C. de 95%			I.C. de 95%	
	Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)		Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)
2255	1189,1	3321	1015	370,2	1659,7

Fonte: dados da pesquisa

Figura 6 - Curva de sobrevida de evolução para LMA, em dias, por Kaplan-Meier, desde o diagnóstico de SMD.



Fonte: dados da pesquisa

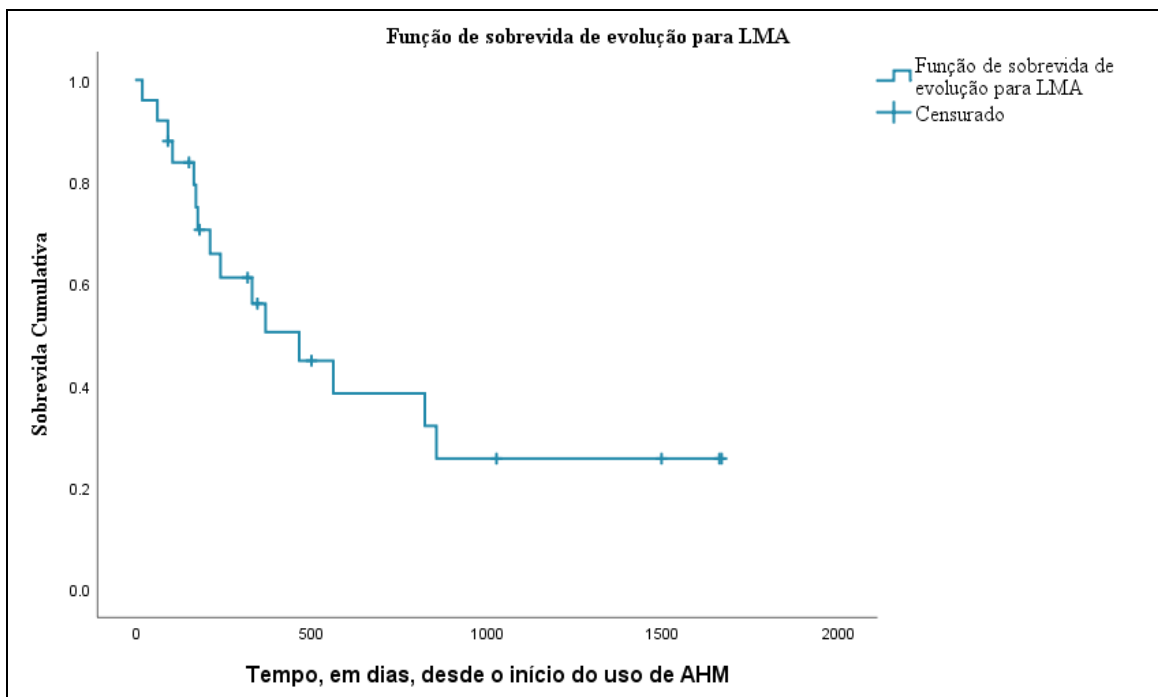
Em seguida estas médias e medianas de sobrevida do tempo que os pacientes levaram para sofrerem uma progressão para LMA foram estabelecidas para a época do início do uso de AHM, cujos resultados foram respectivamente de 688,7 dias, aproximadamente 23 meses, e de 464 dias (15,5 meses). O Quadro 59 traz esta média e mediana com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC de 95%) e a curva de sobrevida representada na Figura 7.

Quadro 59 - Média e mediana do tempo de sobrevida de evolução para LMA, em dias, desde o início do uso de AHM

	Média (em dias) ^a			Mediana (em dias)		
	I.C. de 95%			I.C. de 95%		
	Estimativa	Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)	Estimativa	Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)
	688,7	413,7	963,7	464	205,5	722,4

Fonte: dados da pesquisa

Figura 7 - Curva de sobrevida de evolução para LMA, em dias, por Kaplan-Meier, desde o início do uso de AHM.



Fonte: dados da pesquisa

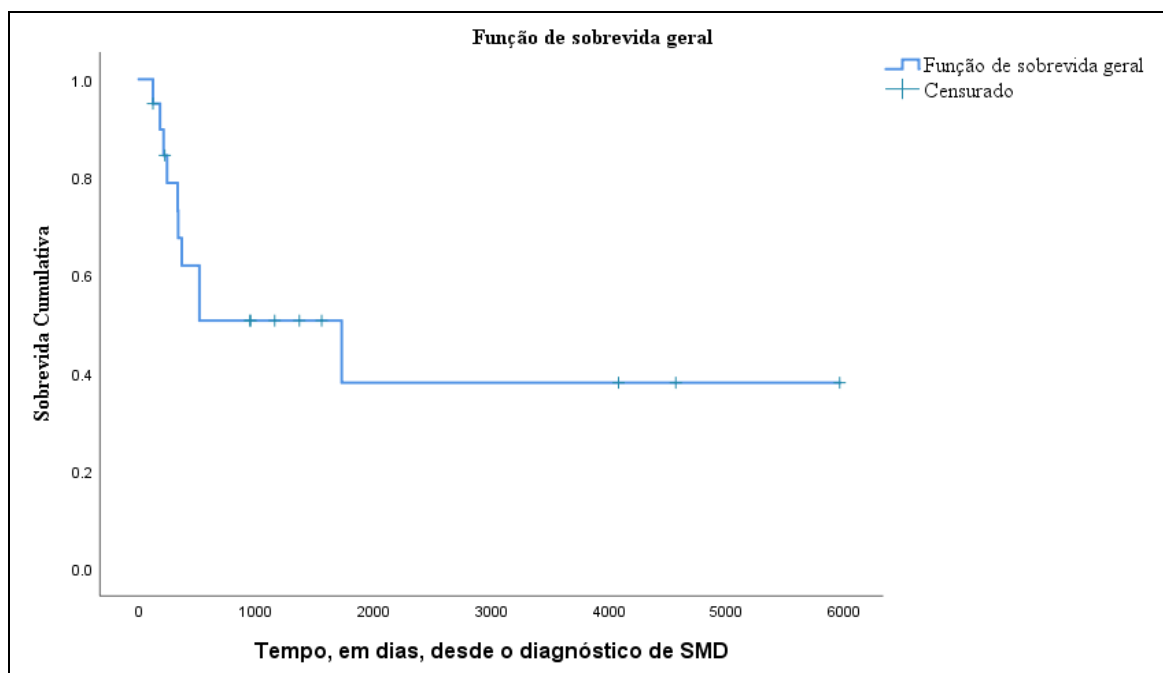
O tempo de sobrevida geral se refere a todos os pacientes que evoluíram a óbito de qualquer causa durante o acompanhamento clínico, portanto, avaliamos sua média e mediana para o momento do diagnóstico de SMD, obtendo-se respectivamente 2640,6 dias, aproximadamente 88 meses, e 1726 dias, cerca de 57,5 meses, dados estes expressos no Quadro 60 e com gráfico desta curva de sobrevida representada na Figura 8.

Quadro 60 - Média e mediana do tempo de sobrevida geral, em dias, desde o diagnóstico de SMD.

	Média (em dias) ^a		Estimativa	Mediana (em dias)	
	I.C. de 95%			I.C. de 95%	
	Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)		Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)
Estimativa	2640,6	4037,2	1726	155,8	3296,1

Fonte: dados da pesquisa

Figura 8 - Curva de sobrevida geral, em dias, por Kaplan-Meier, desde o diagnóstico de SMD.



Fonte: dados da pesquisa

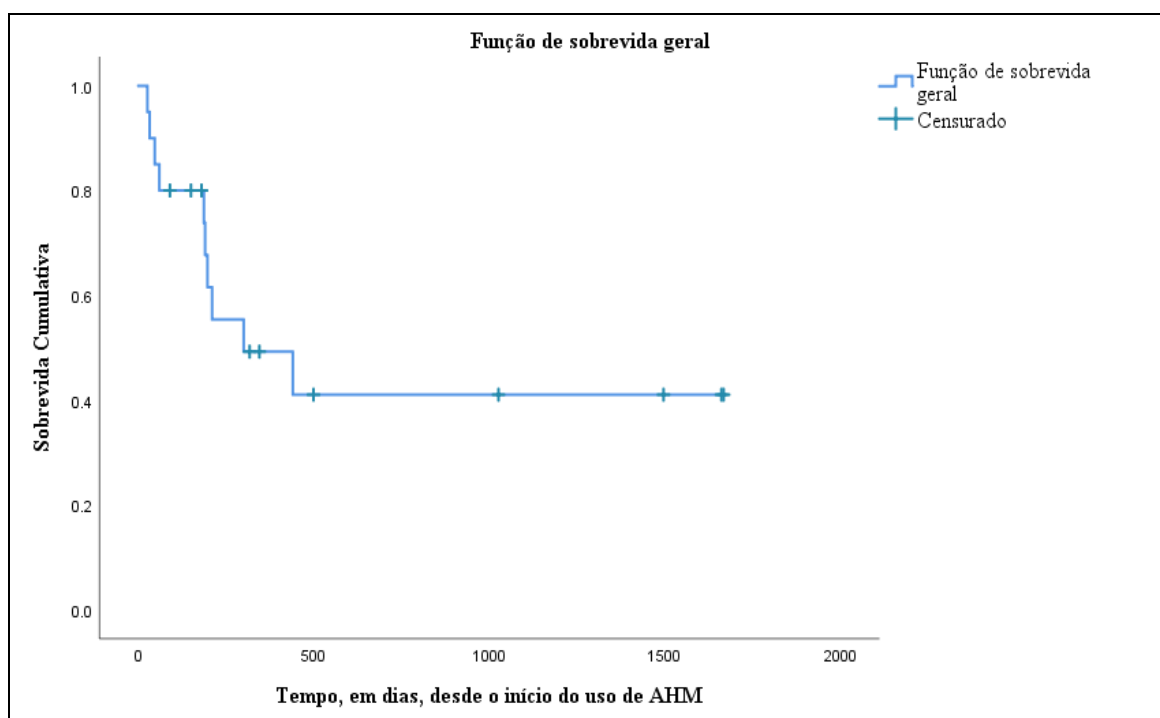
Posteriormente, estabelecemos a média e a mediana de sobrevida geral, em dias, a partir do início do uso de AHM, cujos resultados foram, respectivamente, um tempo aproximado de 794,9 dias ou 26,5 meses e de 300 dias, exatamente 10 meses. O Quadro 61 traz estes resultados e a Figura 9 representa graficamente a respectiva curva de sobrevida.

Quadro 61 - Média e mediana do tempo de sobrevida geral, em dias, desde o início do uso de AHM

	Média (em dias) ^a		Estimativa	Mediana (em dias)		
	I.C. de 95%			I.C. de 95%		
Estimativa	Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)		Limite Inferior (LI)	Limite Superior (LS)	
	794,9	435,3	1154,5	300	0	680,4

Fonte: dados da pesquisa

Figura 9 - Curva de sobrevida geral, em dias, por Kaplan-Meier, desde o início do uso de AHM.



Fonte: dados da pesquisa

Foram determinadas as curvas de função de sobrevida livre de eventos, para o momento do diagnóstico de SMD, sendo agora analisada se o fator de influência censurado (sucesso) é alterado do ponto de vista estatístico pela estratificação quanto ao tipo de agente hipometilante utilizado, isoladamente ou para os que fizeram uso de ambos de forma sequenciada. As médias, medianas e teste de Log-Rank (Mantel Cox), estão representadas no Quadro 62 e pelo traçado gráfico desta respectiva curva de sobrevida, em dias, por Kaplan-Meier aqui demonstrada por meio da figura 10 logo a seguir de seu Quadro correspondente.

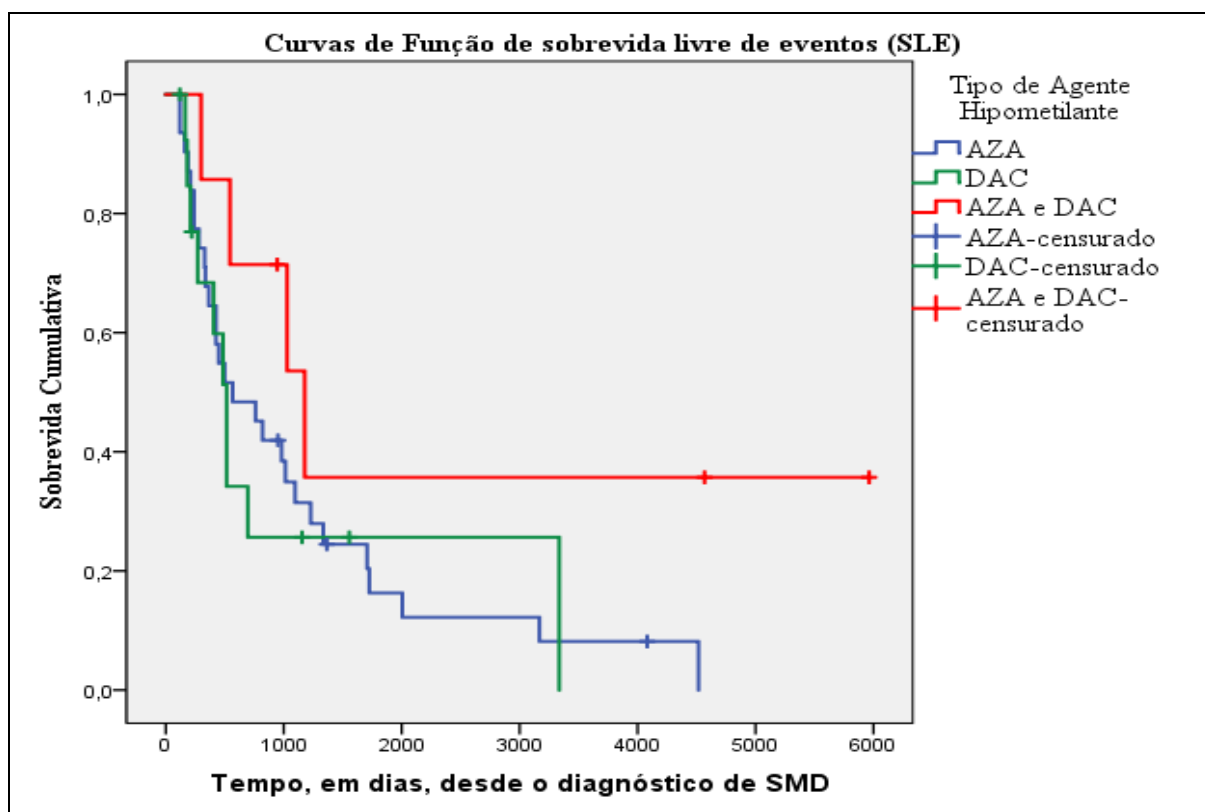
Quadro 62 - Média e Mediana para tempo de sobrevida livre de eventos, desde o diagnóstico de SMD, em dias, por categoria de hipometilante utilizado, seja isoladamente ou uso de ambos de forma sequenciada.

Agente Hipometilante	Média ^a			Mediana				
	Estimativa	IC de 95%		Estimativa	IC de 95%			
		LI	LS		LI	LS		
AZA	1127,6	666,5	1588,6	567	136,1	997,8		
DAC	1144,6	368,6	1920,6	515	399,3	630,6		
AZA e DAC	2644,2	649,1	4639,4	1178	490,4	1865,5		
Log Rank (Mantel-Cox)	Tipo de AHM		AZA		DAC		AZA e DAC	
		Qui-quadrado	p	Qui-quadrado	p	Qui-quadrado	p	
	AZA			0,071	0,789	2,901	0,089	
	DAC	0,071	0,789					
	AZA e DAC	2,901	0,089	2,514	0,113			

Fonte: dados da pesquisa. a. Estimativa está limitada ao maior tempo de sobrevida, se é censurado.

Detendo-se aos dados demonstrados no Quadro anterior para cada categoria de agente hipometilante, percebemos que há uma tendência à significância estatística ($p=0,89$) para o tempo de sobrevida livre de eventos obtido pelos pacientes que fizeram utilização sequenciada de AZA e DAC quando comparadas ao que se encontrou para os usuários apenas de AZA de forma isolada.

Figura 10 - Curvas de função de sobrevida livre de eventos, por Kaplan-Meier, em dias, desde o diagnóstico de SMD, quanto ao tipo de agente hipometilante (AHM) utilizado seja uso isolado ou de ambos de forma sequenciada.



Fonte: dados da pesquisa

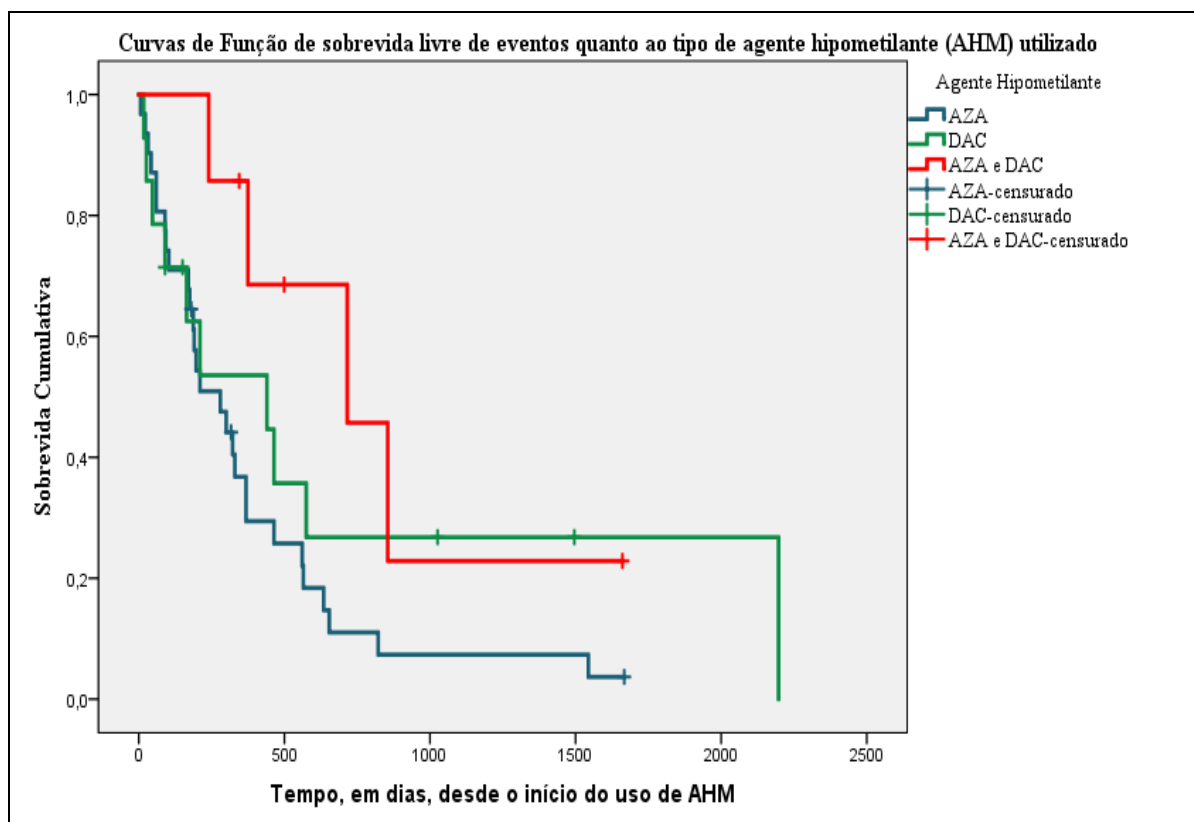
Quando fizemos as análises das médias e medianas de tempo de sobrevida livre de eventos, definida para o momento do início de uso de AHM, quanto ao fator de influência tipo de agente hipometilante, obtivemos um tempo de 379 dias (12,6 meses) e de 280 dias (9,3 meses), 766,7 dias (25,5 meses) e de 440 dias (14,6 meses), 837,3 dias (27,9 meses) e 716 dias (23,8 meses) para as respectivas categorias de uso isolado de AZA, uso isolado de DAC e uso sequencial de AZA e DAC. A disposição destes resultados aparece no Quadro 63 e estas curvas de função de sobrevida representadas na Figura 11.

Quadro 63 - Média e Mediana para tempo de sobrevida livre de eventos, desde o início do uso de AHM, em dias, por categoria de hipometilante utilizado, seja isoladamente ou uso de ambos de forma sequenciada.

Agente Hipometilante	Média ^a			Mediana			
	Estimativa	IC de 95%		Estimativa	IC de 95%		
		LI	LS		LI	LS	
AZA	379,1	230,6	527,6	280	135,7	424,2	
DAC	766,7	237	1296,5	440	4,7	875,2	
AZA e DAC	837,3	411	1263,5	716	254,6	1177,3	
Log Rank (Mantel-Cox)	AZA		DAC		AZA e DAC		
	AHM	Qui-quadrado	p	Qui-quadrado	p	Qui-quadrado	p
	AZA			1,258	0,262	4,910	0,027
	DAC	1,258	0,262			0,789	0,374
AZA e DAC	4,910	0,027	0,789	0,374			

Fonte: dados da pesquisa. a. Estimativa está limitada ao maior tempo de sobrevida, se é censurado (Sucesso).

Figura 11 - Curvas de função de sobrevida livre de eventos, por Kaplan-Meier, em dias, desde o diagnóstico de SMD, quanto ao tipo de agente hipometilante (AHM) utilizado seja uso isolado ou de ambos de forma sequenciada.



Fonte: dados da pesquisa

Para cada categoria avaliada no quadro e figura anteriores, encontramos uma média de sobrevida livre de eventos para os usuários apenas de AZA de 379,1 dias, pouco mais de um ano e uma mediana de 280 dias, mais de nove meses; para os que receberam unicamente DAC a média de sobrevida livre de eventos encontrada foi bem maior, ou seja, 766,7 dias, mais de dois anos e um mês enquanto a mediana foi de 440 dias, aproximadamente um ano e três meses; enquanto os indivíduos que receberam tanto AZA quanto DAC de forma sequenciada apresentaram a maior sobrevida livre de eventos, com uma média de 837,3 dias, mais de dois anos e três meses e uma mediana de 716 dias, quase dois anos. Portanto, detectamos que, as estimativas das média e mediana de sobrevida livre de eventos do grupo que recebeu AZA e DAC sequencialmente, foram bem maiores quando comparadas às verificadas para os pacientes que receberam apenas AZA, demonstrando-se, inclusive uma significância do ponto de vista estatístico ($p=0,027$) quando feita esta comparação.

Cumprindo com os objetivos deste estudo, partimos para analisar como a estratificação das curvas de sobrevida livre de eventos, determinadas por metodologia de Kaplan-Meier, em dias e analisadas de forma individual, em relação a diversas variáveis diferentes, primeiramente, mais relacionadas ao perfil clínico-epidemiológico-prognóstico dos pacientes, como: faixa etária, exposição a substâncias tóxicas, procedência, sexo, categorias de subtipo de SMD, perfis de cariótipo e dos índices prognósticos IPSS, IPSS-R, WPSS, bem como de comorbidades MDS-CI e ICCAI, repercutiam sobre o fator de influência censurado (sucesso).

Em seguida, esta estratificação foi verificada para outras variáveis especificamente relacionadas a parâmetros hematológicos, citogenéticos, histopatológicos e terapêuticos em si, como: níveis de hemoglobina, neutrófilos e plaquetas à época do diagnóstico de SMD e, depois, ao momento do início do uso de AHM; dependência transfusional de concentrado de hemácias (CH) e de concentrado de plaquetas (CP); ocorrência de resposta terapêutica nos parâmetros hematológicos: eritrocitário, neutrofílico e plaquetário, além da presença ou não de resposta medular, resposta citogenética e resposta a pelo menos o uso de um dos AHM e efeito do uso terapêutico de pelo menos três ciclos de agentes hipometilantes ou menos e também uso de cinco ciclos ou menos de AHM ao longo do acompanhamento.

Vale destacar que tanto para as primeiras variáveis citadas quanto para as subsequentes, todas as análises de sobrevida livre de eventos foram inicialmente calculadas para a época do início do acompanhamento clínico, ou seja, diagnóstico de SMD, e, em

SMD:								
Com E.B.	846,4	450,9	1241,9	425	266,1	583,8	7,815	0,005
Sem E.B.	2132,2	1201,5	3062,8	1178	899,2	1456,7		
Cariótipo:								
Favorável	1220,1	681,7	1758,5	1015	332	1698	0,072	0,789
Desfavorável	1255,1	567,8	1942,3	761	336,2	1185,7		
IPSS								
Baixo Risco	1242,3	785,9	1698,7	1028	874,4	1181,5	0,487	0,485
Alto Risco	1248,8	452,9	2044,8	485	236,2	733,7		
IPSS-R								
Baixo Risco	1383,7	771,2	1996,3	1028	728,1	1327,8	0,446	0,504
Alto Risco	1287,3	640,7	1933,8	515	321,9	708		
WPSS								
Baixo Risco	1849,1	702,5	2995,7	2005	0	4334,2	0,973	0,324
Alto Risco	1196,4	672	1720,8	761	356,1	1165,8		
MDSCI								
Risco baixo	1207,1	706	1708,3	567	299,3	834,6	1,031	0,310
Risco não baixo	1991	648,7	3333,2	425	0	2371,5		
ICCAI								
Escore baixo	412	290,9	533,1	405	98,2	711,8	2,694	0,101
Escore alto	1069,5	523,4	1615,5	425	205,9	644,1		

Fonte: dados da pesquisa.

Quadro 65 - Avaliação das médias, medianas, Log Rank (Mantel Cox) com associação Qui-quadrado e nível de significância $p < 0,05$ da sobrevida livre de eventos, por Kaplan-Meier, em dias, avaliada a partir do diagnóstico de SMD em função das variáveis: faixa de hemoglobina, neutrófilos e plaquetas à época do diagnóstico de SMD e, depois, ao momento do início do uso de AHM, dependência transfusional de concentrado de hemácias (CH) e de concentrado de plaquetas (CP), ocorrência de resposta terapêutica nos parâmetros hematológicos: eritrocitário, neutrofílico e plaquetário, além da presença ou não de resposta medular, citogenética e a pelo menos o uso de um dos AHM e efeito do uso de pelo menos três ciclos ou menos de três ciclos e de pelo menos cinco ciclos ou menos de cinco ciclos de AHM ao longo do acompanhamento e resposta terapêutica a pelo menos um dos AHM.

Variável	Média (em dias) ^a			Mediana (em dias)			Log Rank (Mantel - Cox)	
	Estimativa	I.C. de 95%		Estimativa	I.C. de 95%		Qui-quadrado	Valor de p
		LI	LS		LI	LS		
Hemoglobina g/dL ao diagnóstico:								
≥ 08	1288,3	683,8	1892,8	567	0	1325,9	0,001	0,971
< 08	1394,1	711,6	2076,7	545	245,3	844,6		

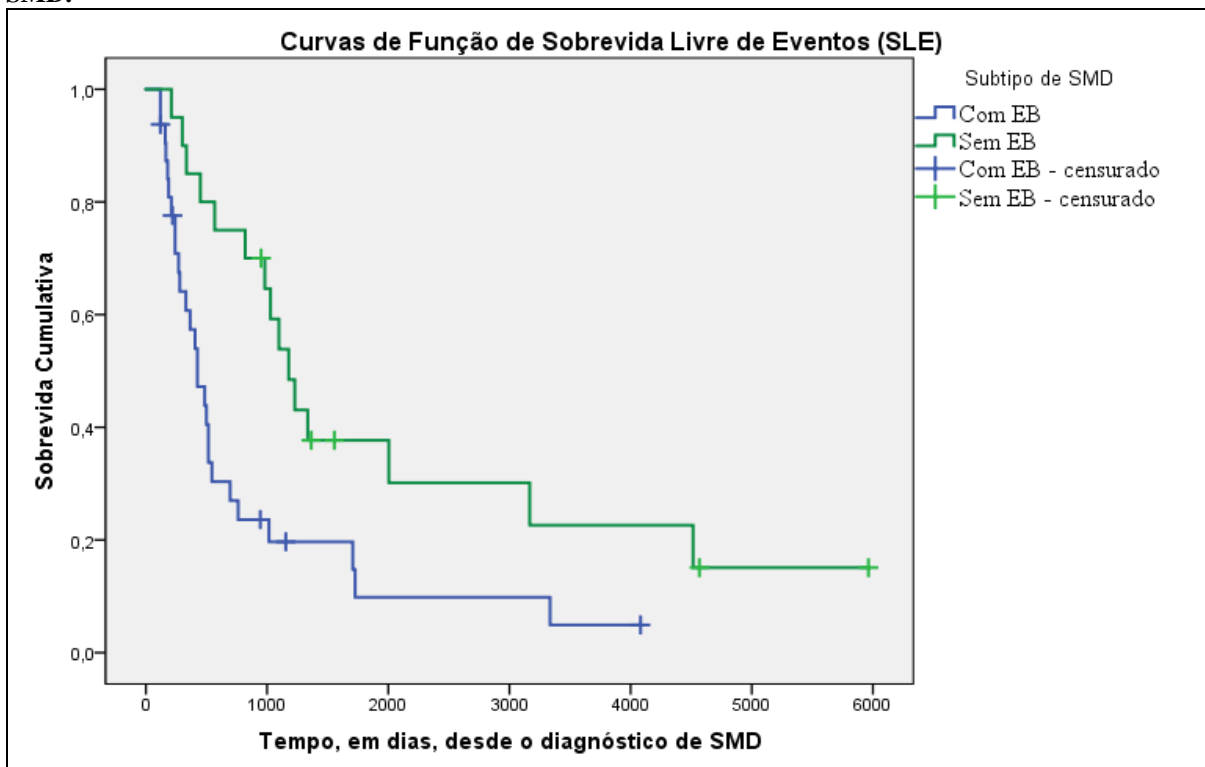
Neutrófilos /mm ³ ao diagnóstico:									
≥ 800	1433,2	810	2056,4	981	204,7	1757,2	0,690	0,406	
< 800	1218,7	538,5	1899	545	215,3	874,6			
Plaquetas /mm ³ ao diagnóstico:									
≥ 50 mil	1495	948,9	2041	981	273	1688,9	2,046	0,153	
< 50 mil	909,3	239,9	1578,6	515	456,6	573,3			
Hemoglobina g/dL ao início AHM:									
≥ 08	974,7	340,3	1609,2	425	128,3	721,6	2,061	0,151	
< 08	1531,6	907,4	2155,8	820	405,3	1234,6			
Neutrófilos /mm ³ ao início AHM:									
≥ 800	1692,8	818,2	2567,5	981	247,7	1714,2	1,384	0,239	
< 800	1026,1	575,6	1476,6	515	196	833,9			
Plaquetas /mm ³ ao início AHM:									
≥ 50 mil	1417,5	858,2	1976,9	695	261,5	1128,4	0,265	0,607	
< 50 mil	1165,8	403,6	1928	515	429,6	600,3			
Dependência Transfusional CH:									
Sim	1258,7	757,3	1760	567	234	899,9	0,103	0,748	
Não	1741,4	352,3	3130,4	485	134,3	835,6			
Dependência Transfusional CP:									
Sim							3,098	0,078	
Não	765,7	229,1	1302,2	515	211,2	818,7			
	1568,8	954,7	2182,9	981	259,3	1702,6			
Resposta Eritrocitária ao AHM									
Sim	2012	604,6	3419,3	1015	461,5	1568,4	1,367	0,242	
Não	1114	683,7	1545,2	515	274,2	755,7			
Resposta Neutrofílica ao AHM									
Sim	1825,3	532,7	3117,8	761	265,1	1256,8	0,791	0,374	
Não	1255,7	731,9	1779,6	425	210,7	639,2			

Resposta Plaquetária ao									
AHM	2287,4	621,1	3953,6	1015	50080	1949,9			
Sim	1050,8	632,5	1469		294,2	705,7	2,069	0,150	
Não									
Resposta Medular ao									
AHM	1346,7	814,6	1878,9	761	247,6	1274,3	0,103	0,749	
Resposta Citogenética ao									
AHM	1048,6	186	1911,1	425	260	589,9	0,380	0,538	
Ciclos de AHM									
≥ 03	1633,3	1019,5	2247,2	820	147,6	1492,3	9,640	0,002	
< 03	467	147,9	786	188	141,5	234,4			
Ciclos de AHM									
≥ 05	2012,2	1208	2816,4	1178	639,2	1716,7	15,357	<0,001	
< 05	587,1	277	897,1	280	142	417,9			
Resposta a AZA ou DAC									
Sim	1945,4	726,9	3163,8	1015	449,7	1580,2	1,606	0,205	
Não	1144,3	692,7	1595,9	500	318,7	681,2			

Fonte: dados da pesquisa.

A seguir vê-se a representação gráfica das curvas de sobrevida livre de eventos, em dias, por Kaplan-Meier, das únicas variáveis, de todas as avaliadas nos dois quadros anteriores, que demonstraram significância estatística e para as quais se confirmou esta pela análise de regressão logística Cox: subtipo de SMD (com EB e sem EB), faixa de ciclos de AHM utilizados, pelo menos três ou menos e pelo menos cinco ciclos ou abaixo de cinco ciclos terapêuticos de AHM. Portanto, a variável ICCAI, apesar de ter demonstrado significância estatística quanto à sobrevida livre de eventos por Kaplan-Meier, esta não se confirmou em análise de regressão logística Cox, daí não ter sido aqui representada. Sendo assim, os Quadros 66,67 e 68 trazem os resultados dos cálculos das regressões logísticas Cox para as médias das curvas de sobrevida livre de eventos, que confirmaram as significâncias das variáveis citadas, enquanto as Figuras 12, 13 e 14 demonstram as curvas de sobrevida, respectivamente, de cada uma destas

Figura 12 - Curvas de função de sobrevivência livre de eventos, em dias, por Kaplan-Meier, quanto ao subtipo de SMD, com excesso de blastos (EB) ou sem excesso de blastos (EB), calculadas a partir do diagnóstico de SMD.



Fonte: dados da pesquisa.

Quadro 66 - Resultados da avaliação da covariável do subtipo de SMD (com EB ou sem EB), por regressão logística Cox para as médias das curvas de sobrevivência livre de eventos, avaliados desde o momento do diagnóstico de SMD.

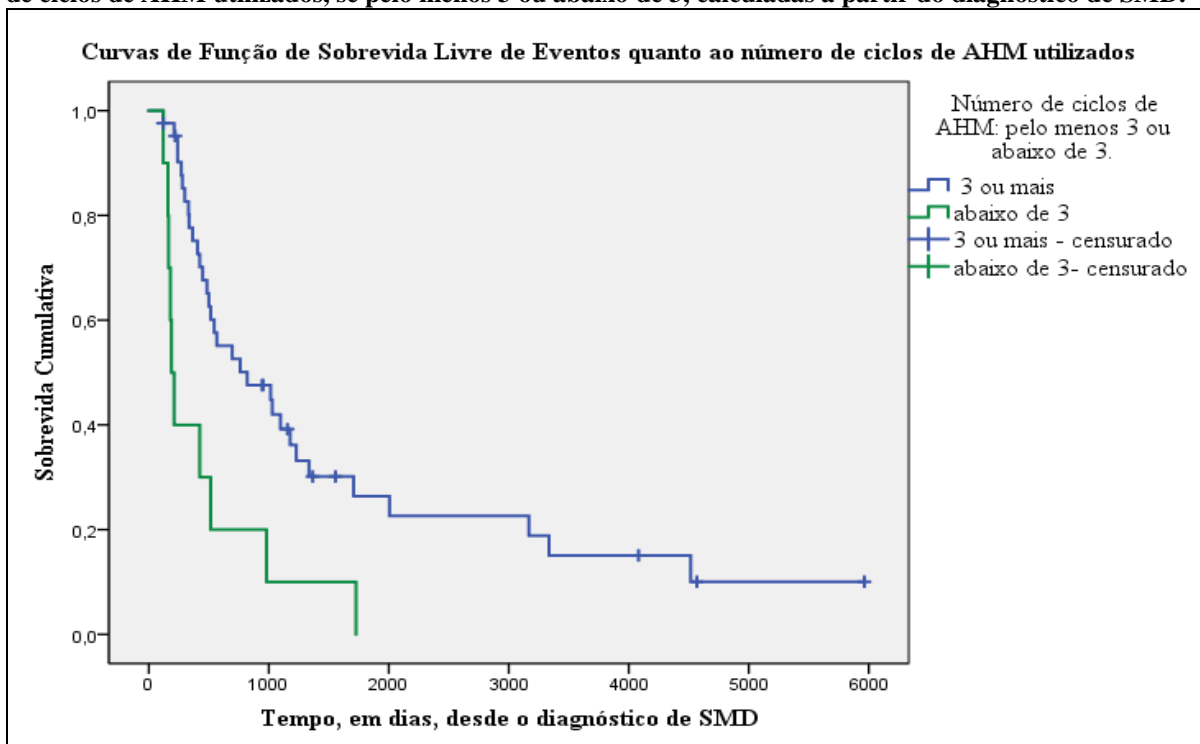
	Variáveis na Equação			IC de 95% de Exp (B)		
	Qui-quadrado	Média	Significância	Exp(B)	Inferior	Superior
Subtipo de SMD (com EB ou sem EB)	7,765	1,385	0,007	0,403	0,209	0,779

Quadro 67 - Resultados da avaliação da covariável do número de ciclos de AHM utilizados, se pelo menos 3 ou abaixo de 3, por regressão logística Cox para as médias das curvas de sobrevivência livre de eventos, avaliados desde o momento do diagnóstico de SMD.

	Variáveis na Equação			IC de 95,0% para Exp(B)		
	Qui-quadrado	Média	Significância	Exp(B)	Inferior	Superior
Número de ciclos de AHM (≥ 03 e <3)	7,192	1,192	0,003	2,995	1,444	6,213

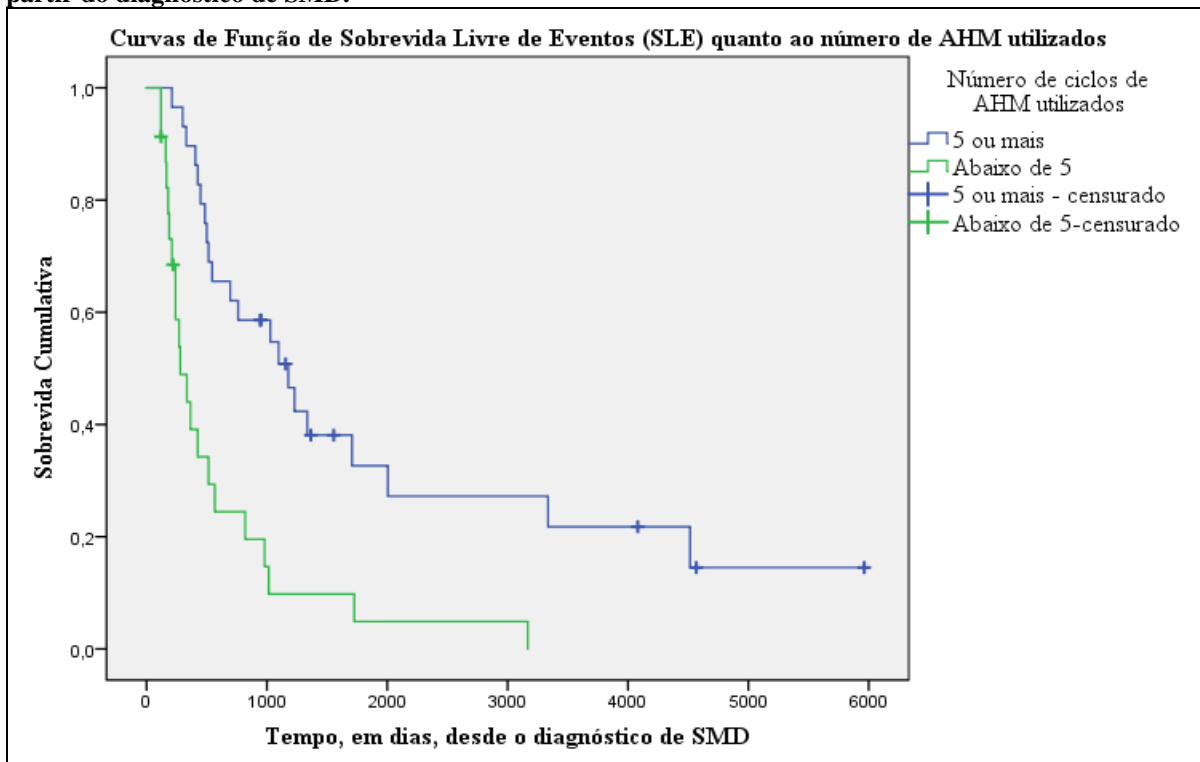
Fonte: dados da pesquisa

Figura 13 - Curvas de função sobrevida livre de eventos, em dias, por Kaplan-Meier, quanto ao número de ciclos de AHM utilizados, se pelo menos 3 ou abaixo de 3, calculadas a partir do diagnóstico de SMD.



Fonte: dados da pesquisa.

Figura 14 - Curvas de função de sobrevida livre de eventos, em dias, por Kaplan-Meier, quanto ao número de ciclos de agentes hipometilantes (AHM) utilizados, se 5 ou mais ou abaixo de 5, calculadas a partir do diagnóstico de SMD.



Fonte: dados da pesquisa

Quadro 68 - Resultados da avaliação da covariável do número de ciclos de AHM utilizados, se pelo menos 5 ou abaixo de 5, por regressão logística Cox das médias de curvas de sobrevida livre de eventos desde o momento do diagnóstico de SMD.

	Variáveis na Equação			IC de 95,0% para Exp(B)		
	Qui-quadrado	Média	Significância	Exp(B)	Inferior	Superior
Número de ciclos de AHM (≥ 5 e <5)	13,282	1,442	$<0,001$	3,323	1,760	6,274

Fonte: dados da pesquisa

Conforme citado anteriormente, as análises destas curvas de sobrevida livre de eventos para as mais diversas variáveis seriam determinadas tanto para a época do diagnóstico de SMD quanto para o momento do início do uso terapêutico dos hipometilantes. Sendo assim, o Quadro 69 traz estes resultados calculados a partir do início do tratamento com AHM para as primeiras variáveis que analisam perfil clínico, epidemiológico e prognóstico dos pacientes, depois, o Quadro 70 apresenta os dados da segunda categoria de variáveis que envolve parâmetros hematológicos, citogenéticos, histopatológicos e terapêuticos.

Quadro 69 - Avaliação das médias, medianas, Log Rank (Mantel Cox) com associação Qui-quadrado e nível de significância $p < 0,05$ da sobrevida livre de eventos, por Kaplan-Meier, em dias, avaliada a partir do uso terapêutico do uso de Agentes Hipometilantes (AHM) em função da variáveis: faixa etária, exposição a substâncias, procedência, sexo, cariótipo, IPSS, IPSS-R, WPSS, MDS-CI e ICCAI .

Variável	Média (em dias) ^a			Mediana (em dias)			Log Rank (Mantel - Cox)	
	Estimativa	Intervalo de Confiança de 95%		Estimativa	Intervalo de Confiança de 95%			
		Limite Inferior	Limite Superior		Limite Inferior	Limite Superior	Qui-quadrado	Valor de p
Faixa Etária (anos):								
≥ 60	610,4	380,4	840,4	368	259,5	476,4	1,199	0,274
< 60	288,7	162,9	414,5	210	44,6	375,3		
Exposição a substâncias:								
Expostos	421,1	126,9	715,3	197	165,9	228	2,109	0,146
Não expostos	581,4	383,2	779,5	440	267,1	612,8		
Procedência:								
Capital	568,4	298,3	838,6	368	88,6	647,3	0,085	0,771
Interior	477,1	269,1	685,1	322	98,1	545,8		
Sexo:								
Masculino	612,1	277,9	946,3	280	123,6	436,3	0,001	0,972
Feminino	500,5	307,4	693,5	368	298,5	437,4		

Subtipo de SMD:								
Com E.B.	456	208,7	703,3	197	128,4	265,5	3,717	0,054
Sem E.B.	668,5	428	909	565	185,8	944,1		
Cariótipo:								
Favorável	525,9	295,6	756,2	368	215,9	520	<0,001	0,996
Desfavorável	627,5	294,2	960,8	375	33,3	716,6		
IPSS								
Baixo Risco	540	335,5	744,6	561	112,6	1009,3	0,107	0,743
Alto Risco	607,1	234	980,1	300	36,8	563,1		
IPSS-R								
Baixo Risco	545,1	302,7	787,5	464	254,8	673,1	0,088	0,767
Alto Risco	619,5	315,7	923,4	300	39,8	560,1		
WPSS								
Baixo Risco	401,3	235,5	567,0	368	261,8	474,1	0,004	0,948
Alto Risco	624,2	362,1	886,2	375	105,1	644,8		
MDSCI								
Risco baixo	487,3	290,5	684,2	330	149,7	510,2	1,283	0,257
Risco não baixo	774,5	352,2	1196,8	300	0	788,9		
ICCAI								
Escore baixo	434,6	199,5	669,7	240	20,4	459,5	0,124	0,725
Escore alto	584,6	342,6	826,6	322	206	437,9		

Fonte: dados da pesquisa.

Quadro 70 - Avaliação das médias, medianas, Log Rank (Mantel Cox) com correlação Qui-quadrado e nível de significância $p < 0,05$ da sobrevida livre de eventos, por Kaplan-Meier, em dias, avaliada a partir do uso terapêutico do uso de Agentes Hipometilantes (AHM) em função das variáveis: faixa de hemoglobina, neutrófilos e plaquetas à época do diagnóstico de SMD e, depois, ao momento do início do uso de AHM, dependência transfusional de concentrado de hemácias (CH) e de concentrado de plaquetas (CP), ocorrência de resposta terapêutica nos parâmetros hematológicos eritrocitário, neutrofílico e plaquetário, além da presença ou não de resposta medular, citogenética e a pelo menos o uso de um dos AHM e efeito do uso de pelo menos três ciclos ou mais ou menos de três ciclos, uso de pelo menos cinco ciclos de AHM ou menos e resposta a pelo menos um dos AHM .

Variável	Média (em dias) ^a			Mediana (em dias)			Log Rank (Mantel - Cox)	
	Estimativa	I.C. de 95%		Estimativa	I.C. de 95%		Qui-quadrado	Valor de p
LI		LS	LI		LS			
Hemoglobina g/dL ao diagnóstico:								
≥ 08	492,8	138,8	846,8	240	116,2	363,7	0,855	0,355
< 08	546,3	363	729,6	440	258,1	621,8		

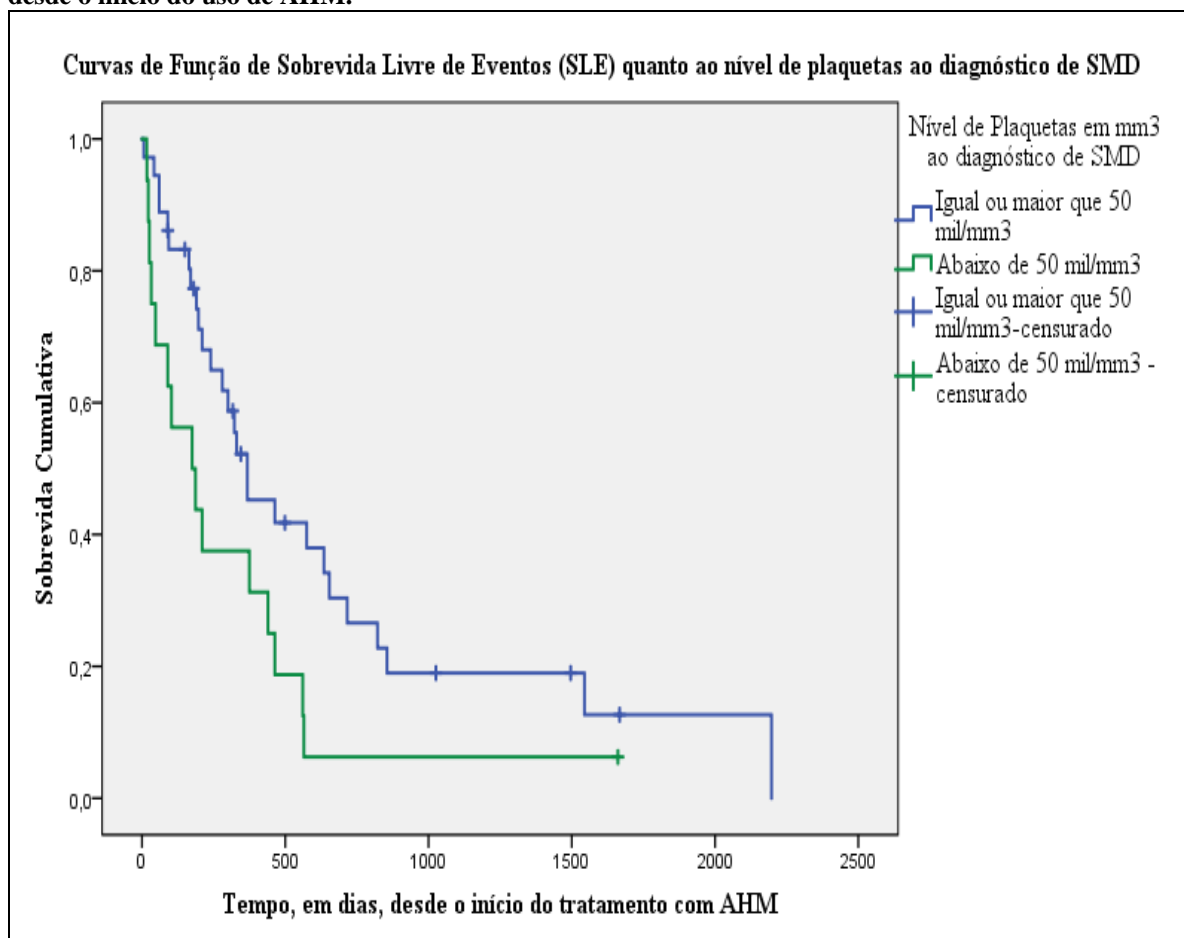
Neutrófilos /mm ³								
ao diagnóstico:								
≥ 800	489,5	289,6	689,5	368	205,2	530,7	0,003	0,960
< 800	586,1	289,7	882,4	240	74	405,9		
Plaquetas /mm ³								
ao diagnóstico:								
≥ 50 mil	664,1	407,3	920,8	368	188,3	547,61	4,289	0,038
< 50 mil	310,9	116,1	505,7	175	10,3	339,6		
Hemoglobina g/dL								
ao início AHM:								
≥ 08	420,1	172,6	667,6	240	102,4	377,5	1,3	0,251
< 08	613,8	368,6	859	375	194,7	555,2		
Neutrófilos /mm ³ ao								
início AHM:								
≥ 800	595,7	333	858,4	440	0	942	0,537	0,464
< 800	484,6	253,7	715,5	322	233,6	410,3		
Plaquetas /mm ³ ao								
início AHM:								
≥ 50 mil	619,4	373	865,8	368	283,1	452,8	1,688	0,194
< 50 mil	392,7	156,1	629,4	187	20,6	353,3		
Dependência								
Transfusional CH:								
Sim	540,9	326,4	755,3	322	167,4	476,5	0,228	0,633
Não	620	198,9	1041	464	114,3	813,6		
Dependência								
Transfusional CP:								
Sim	275,4	164,5	386,2	187	0	530,3	4,082	0,043
Não	675,7	412,5	939	330	238,2	421,7		
Resposta Eritrocitária								
Sim	803,4	467,5	1139,2	575	0	1150,3	6,126	0,013
Não	386,9	215	558,8	210	80,3	339,6		
Resposta Neutrofílica								
Sim	732,5	422	1042,9	561	389	732,9	3,066	0,080
Não	499	253,1	744,9	210	86,3	333,6		
Resposta Plaquetária								
Sim	841,4	445,2	1237,6	575	253,9	896	5,407	0,020
Não	381,5	209,4	553,6	197	46,9	347		
Resposta Medular:								
Sim	870,1	279,8	1460,4	440	78,2	801,7	0,827	0,363
Não	480,8	284,8	676,8	368	183,9	552		

Resposta									
Citogenética:									
Sim	749	14,3	1483,6	300	267,9	332	0,380	0,538	
Não	384	65,2	702,7	322	0	912,4			
Ciclos de AHM									
≥ 03	684,4	456,6	912,3	440	313,4	566,5	71,434	<0,001	
< 03	43,5	25,1	61,8	32	7,2	56,7			
Ciclos de AHM									
≥ 05	873,1	584,1	1162,1	575	377,6	772,3	43,484	<0,001	
< 05	133,9	82,4	185,3	93	44,3	141,6			
Resposta a AZA ou									
DAC									
Sim	1032,2	521,9	1542,4	716	256,3	1175,6	7,288	0,007	
Não	371,6	232,3	511	210	78,9	341			

Fonte: dados da pesquisa

Após a análise dos Quadros 69 e 70, expomos a seguir, conforme definido anteriormente, a representação das curvas de sobrevida livre de eventos de todas as variáveis que apresentaram significância estatística por Kaplan-Meier e que posteriormente foram confirmadas por regressão logística Cox, são elas: faixa de plaquetas ao diagnóstico de SMD; dependência transfusional de CP; resposta eritrocitária e resposta plaquetária ao TTO com AHM; número de ciclos utilizados de AHM, se pelo menos 3 ou menos e uso de pelo menos 5 ciclos ou menos; resposta terapêutica ao uso de AZA ou DAC. Sendo assim, as Figuras 15, 16, 17, 18, 19, 20 e 21 demonstram as curvas de funções de sobrevida livre de eventos por Kaplan-Meier, enquanto os Quadros 71, 72, 73, 74, 75, 76 e 77 expressam as regressões logísticas Cox que confirmam, respectivamente, a significância estatística de cada uma destas variáveis quando avaliadas sua associação com a sobrevida livre de eventos a partir do tratamento com AHM.

Figura 15 - Curvas de função de sobrevivida livre de eventos, em dias, por Kaplan-Meier, para a variável nível de plaquetas, se pelo menos 50 mil ou abaixo de 50 mil por mm^3 , ao diagnóstico de SMD, avaliadas desde o início do uso de AHM.



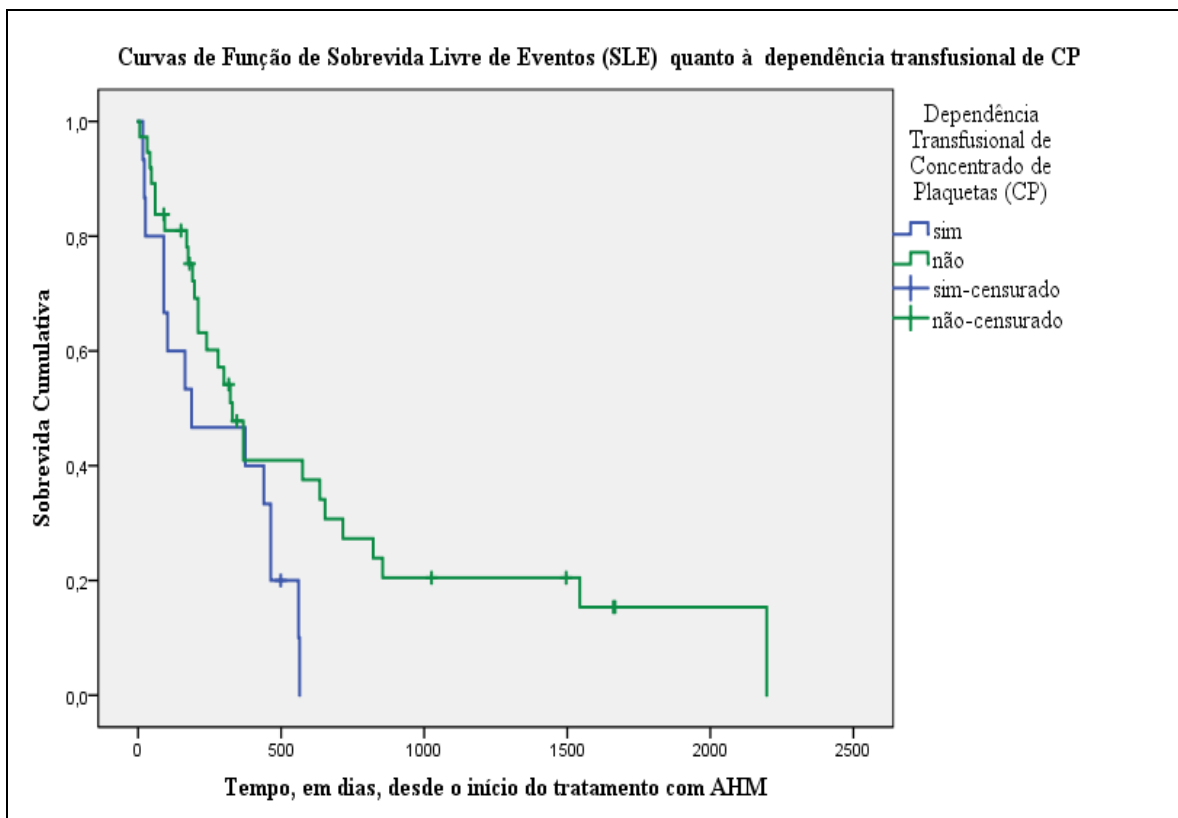
Fonte: dados da pesquisa.

Quadro 71 - Resultados da avaliação da covariável faixa de plaquetas, se pelo menos 50 mil ou abaixo de 50 mil por mm^3 ao diagnóstico de SMD, em dias, por regressão logística tipo Cox para as médias das curvas de sobrevivida livre de eventos, desde o início do uso de agentes hipometilantes (AHM).

Variáveis na Equação						
	Qui-quadrado	Média	Significância	Exp(B)	IC de 95,0% para Exp(B)	
					Inferior	Superior
Faixa de plaquetas (\geq 50 ou $<$ 50 mil/mm^3)	3,826	1,308	0,043	1,947	1,021	3,711

Fonte: dados da pesquisa

Figura 16 - Curvas de função de sobrevida livre de eventos, em dias, por Kaplan-Meier, para a variável dependência transfusional de concentrado de plaquetas (CP), avaliadas desde o início do uso de AHM.



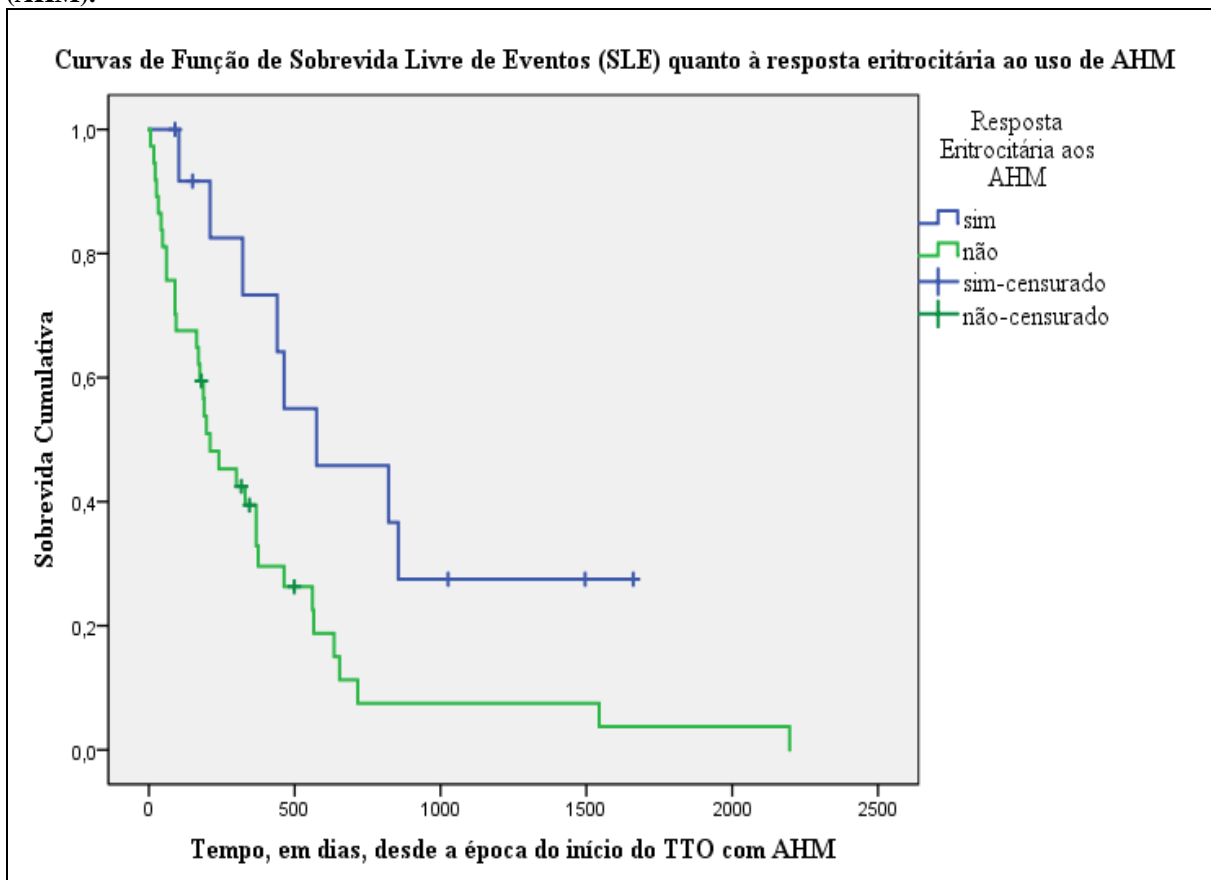
Fonte: dados da pesquisa

Quadro 72 - Resultados da avaliação da covariável dependência transfusional de concentrado de plaquetas (CP), em dias, por regressão logística tipo Cox para as médias das curvas de sobrevida livre de eventos, desde o início do uso de agentes hipometilantes (AHM).

Variáveis na Equação						
	Qui-quadrado	Média	Significância	Exp(B)	IC de 95,0% para Exp(B)	
					Inferior	Superior
Dependência transfusional de CP	3,672	1,712	0,049	0,5	0,251	0,997

Fonte: dados da pesquisa.

Figura 17 - Curvas de função de sobrevida livre de eventos, em dias, por Kaplan-Meier, para a variável presença de resposta eritrocitária ao tratamento, avaliadas desde o início do uso de agentes hipometilantes (AHM).



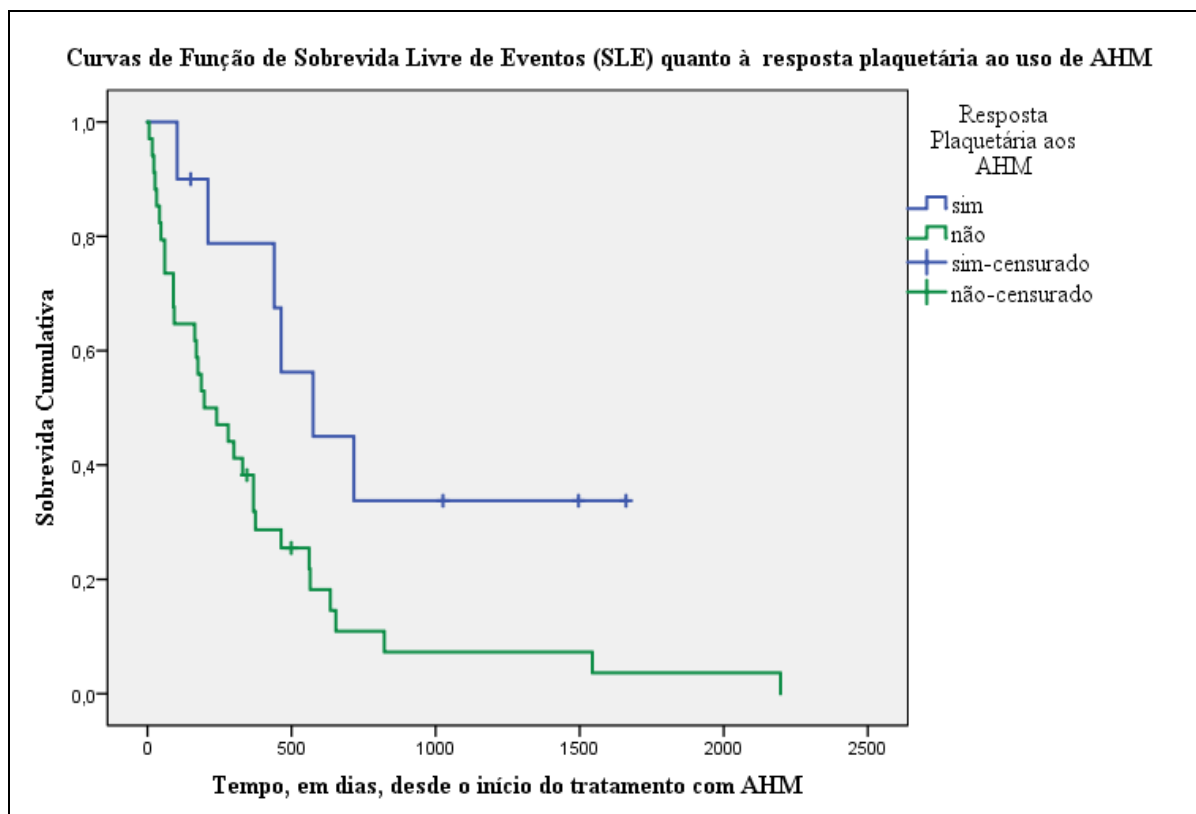
Fonte: dados da pesquisa

Quadro 73 - Resultados da avaliação da covariável resposta eritrocitária ao tratamento, em dias, por regressão logística tipo Cox para as médias das curvas de sobrevida livre de eventos, desde o início do uso de agentes hipometilantes (AHM).

	Variáveis na Equação					
	Qui-quadrado	Média	Significância	Exp(B)	IC de 95,0% para Exp(B)	
					Inferior	Superior
Resposta eritrocitária aos AHM	6,653	1,740	0,017	2,622	1,186	5,796

Fonte: dados da pesquisa

Figura 18 - Curvas de Função de sobrevida livre de eventos, em dias, por Kaplan-Meier, para a variável presença de resposta plaquetária ao tratamento, avaliadas desde o início do uso de AHM.



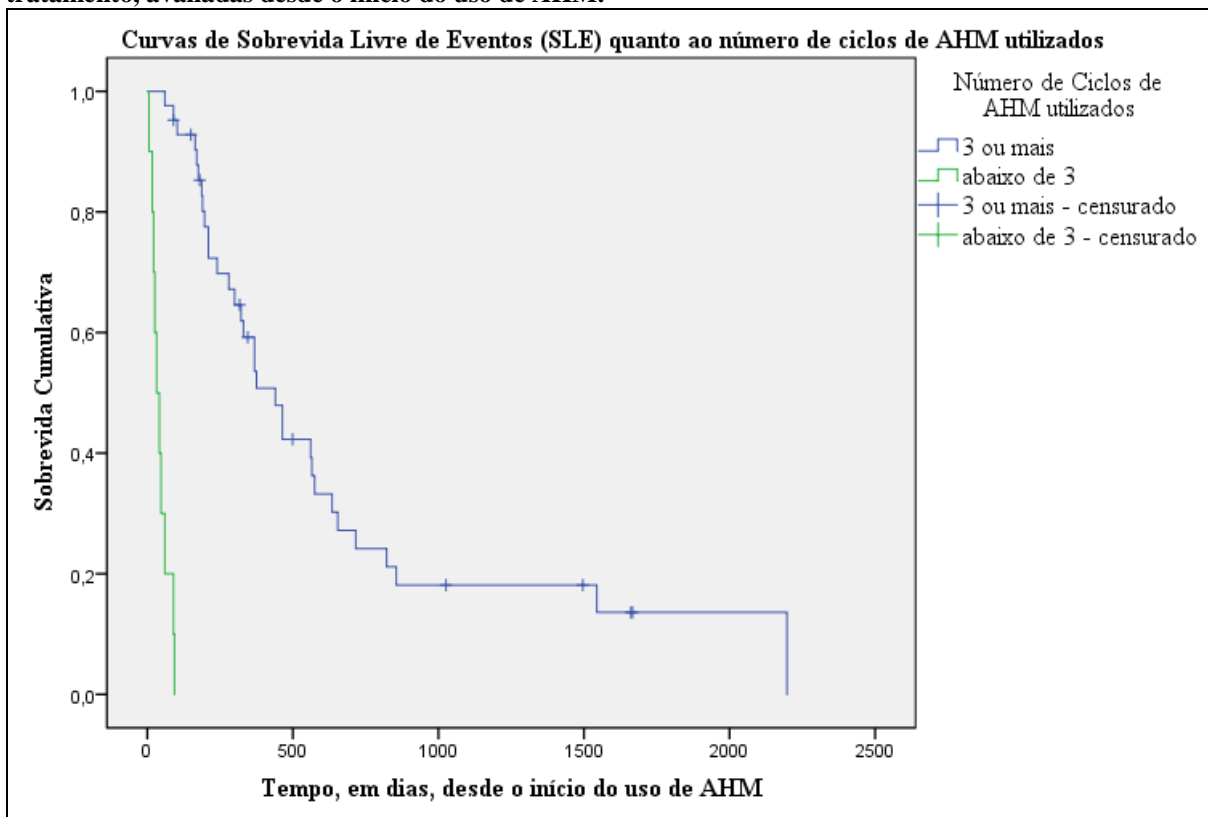
Fonte: dados da pesquisa

Quadro 74 - Resultados da avaliação da covariável resposta plaquetária ao tratamento, em dias, por regressão logística tipo Cox para as médias das curvas de sobrevida livre de eventos, desde o início do uso de agentes hipometilantes (AHM).

Variáveis na Equação						
	Qui-quadrado	Média	Significância	Exp(B)	IC de 95,0% para Exp(B)	
					Inferior	Superior
Resposta plaquetária aos AHM	6,044	1,773	0,026	2,730	1,127	6,613

Fonte: dados da pesquisa

Figura 19 - Curvas de Função de sobrevida livre de eventos, em dias, por Kaplan-Meier, para a variável número de ciclos de Agente Hipometilante (AHM), três ou mais ou abaixo de três ciclos durante o tratamento, avaliadas desde o início do uso de AHM.



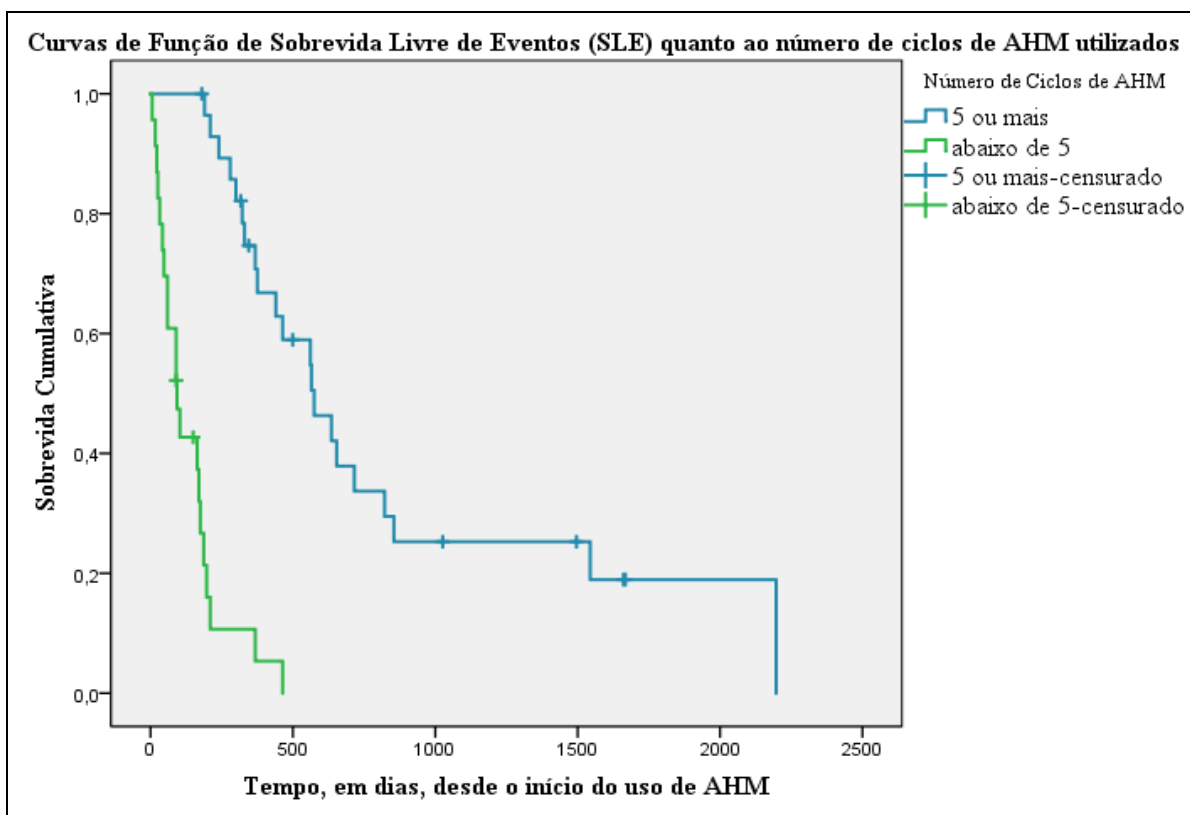
Fonte: dados da pesquisa

Quadro 75 - Resultados da avaliação da covariável do número de ciclos de agentes hipometilantes (AHM), três ou mais ou abaixo de três, em dias, por regressão logística tipo Cox para as médias das curvas de sobrevida livre de eventos, desde o início do uso de agentes hipometilantes (AHM).

Variáveis na Equação						
	Qui-quadrado	Média	Significância	Exp(B)	IC de 95,0% para Exp(B)	
					Inferior	Superior
Número de ciclos de AHM (03 ou mais ou abaixo de 03)	37,489	1,192	<0,001	58,727	12,212	282,415

Fonte: dados da pesquisa.

Figura 20 - Curvas de funções de sobrevivência livre de eventos, em dias, por Kaplan-Meier, para a variável número de ciclos de Agente Hipometilante (AHM), cinco ou mais ou abaixo de cinco ciclos durante o tratamento, avaliadas desde o início do uso de AHM.



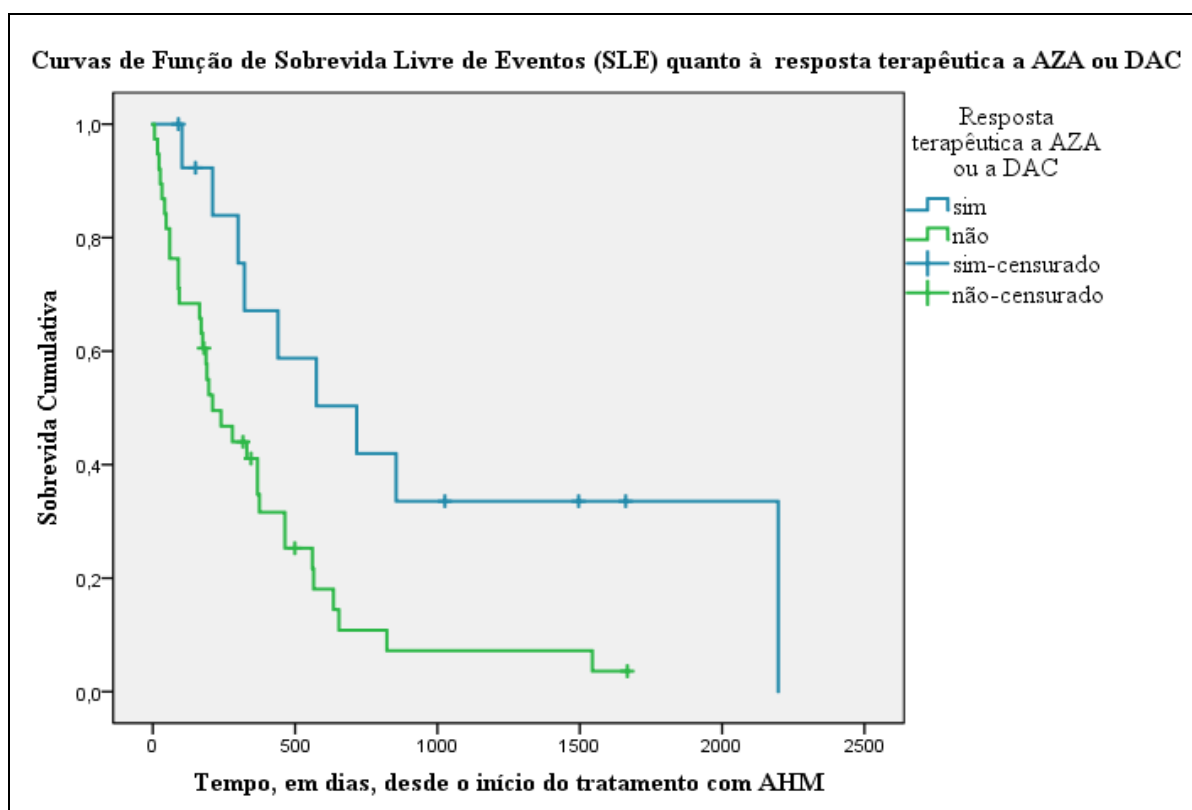
Fonte: dados da pesquisa.

Quadro 76 - Resultados da avaliação da covariável do número de ciclos de agentes hipometilantes (AHM), cinco ou mais ou abaixo de cinco, em dias, por regressão logística tipo Cox para as médias das curvas de sobrevivência livre de eventos, desde o início do uso de agentes hipometilantes (AHM).

Variáveis na Equação						
	Qui-quadrado	Média	Significância	Exp(B)	IC de 95,0% para Exp(B)	
					Inferior	Superior
Número de ciclos de AHM (05 ou mais ou abaixo de 05)	34,578	1,442	<0,001	10,268	4,655	22,649

Fonte: dados da pesquisa

Figura 21 - Curvas de função de sobrevida livre de eventos, em dias, por Kaplan-Meier, para a variável resposta terapêutica a Azacitidina (AZA) ou Decitabina (DAC), avaliadas desde o início do uso de Agentes Hipometilantes (AHM).



Fonte: dados da pesquisa

Quadro 77 - Resultados da avaliação da covariável ocorrência de resposta terapêutica ao uso de Azacitidina (AZA) ou Decitabina (DAC), de forma agrupada, em dias, por regressão logística tipo Cox para as médias das curvas de sobrevida livre de eventos, desde o início do uso de agentes hipometilantes (AHM).

Variáveis na Equação						
	Qui-quadrado	IC de 95,0% para Exp(B)				
		Média	Significância	Exp(B)	Inferior	Superior
Resposta a AZA ou DAC (sim ou não)	7,949	1,731	0,010	2,837	1,287	6,257

Fonte: dados da pesquisa

Como o principal objetivo deste estudo é analisar a abordagem terapêutica do uso de agentes hipometilantes (AHM) em relação aos portadores de SMD, o perfil completo encontrado para cada grupo desta classe de agentes, uso isolado de Azacitidina, de Decitabina ou uso de ambos de forma sequenciada, ficou representada da seguinte forma, como demonstrado no Quadro 78 que exhibe e compara diversas variáveis, permitindo uma visão

mais clara, organizada e detalhada dos resultados, facilitando a visibilização dos mesmos. Destaca-se que no tocante aos efeitos adversos relacionados ao uso de AHM, para a categoria que usou ambos, este dado não se aplica, por conta dos mesmos já terem sido computados como um efeito adverso associado a AZA ou a DAC nas suas categorias individuais.

Quadro 78 - Resumo comparativo de variáveis analisadas e seus respectivos resultados obtidos para cada tipo de agente Hipometilante utilizado no decorrer do tratamento (TTO).

Variável analisada	Resultado obtido quanto ao tipo de Agente Hipometilante utilizado		
	AZA	DAC	AZA e DAC
Número de pacientes (f)	31	14	07
Gênero (%)	51,6 mulheres	64,3 homens	57,1 mulheres
Faixa etária (%)	87,1 idosos	57,1 idosos	85,7 idosos
Procedência (%)	51,6 zona rural	57,1 zona urbana	57,1 zona rural
Subtipo SMD (%)	54,8 SMD com EB	92,9 SMD com EB	71,4 sem EB
Desfecho (%)	84,6 falha ao AHM	71,4 falha ao AHM	57,1 falha ao AHM
MDS-CI (%)	80,6 risco baixo	78,6 risco baixo	85,7 risco baixo
ICCAI (%)	80,6 escore alto	57,1 escore alto	57,1 escore baixo
Dependência Transfusional de CH (%)	80,6 dependentes	85,7 dependentes	85,7 dependentes
Dependência Transfusional de CP (%)	77,4 não - dependentes	57,1 não - dependentes	71,4 não - dependentes
Cariótipo (%)	52,2 desfavorável	60 desfavorável	60 desfavorável
IPSS (%)	60,9 baixo risco	60 alto risco	60 baixo risco
IPSS-R (%)	65,2 alto risco	90 alto risco	60 alto risco
WPSS (%)	78,3 alto risco	100 alto risco	80 alto risco
Tolerância a AZA (%)	87,2 toleraram	81 toleraram	87,2 toleraram
Reação adversa (%)	53,8 dos que usaram AZA	57,1 dos que usaram DAC	-
Neutropenia por AHM (%)	23,1 dos casos	42,9 dos casos	-
Infecção por AHM (%)	38,5 dos casos	28,6 dos casos	-
Reação cutânea por AHM (%)	10,3 dos casos	4,8 dos casos	-
Reação gastrointestinal por AHM (%)	10,3 dos casos	zero	-
Mediana de ciclos de AHM	4 ciclos	5 ciclos	9 ciclos
Resposta Terapêutica ^{&} (completa ou parcial) (%)	20,5 responderam	38,1 responderam	14,3 responderam
Remissão completa (RC) ¹ (%)	zero	zero	14,3 responderam
Remissão parcial (RP) ¹ (%)	zero	7,1 responderam	zero

RC medular e MH ¹ (%)	zero	7,1 responderam	zero
Resposta completa medular (RCM) com uso de AHM ¹ (%)	35,7 de resposta para o subgrupo (14) ²	14,3 de resposta para o subgrupo (9) ³	Nenhum respondeu ⁴
Resposta citogenética (RCt) com o uso de AHM ¹ (%)	50 do subgrupo respondeu (6)*	Nenhuma resposta (1) [#]	Nenhuma resposta (1) [#]
Melhora hematológica (MH) ¹ (%)	zero	7,1 melhoraram	zero
Doença estável com o uso de AHM ¹ (%)	6,5 do subgrupo	7,1 do subgrupo	28,6 do subgrupo
Resposta eritrocitária ¹ (%)	10,4 do subgrupo	57,1 do subgrupo	28,6 do subgrupo
Resposta neutrofílica ¹ (%)	14,3 do subgrupo	45,4 do subgrupo	33,3 do subgrupo
Resposta plaquetária ¹ (%)	4 do subgrupo	53,8 do subgrupo	33,3 do subgrupo
Resposta hematológica com o uso de AHM (%)	12,9 do subgrupo com melhora	57,1 do subgrupo com melhora	42,9 do subgrupo com melhora
Piora das citopenias sanguíneas ¹ (%)	9,7 do subgrupo	7,1 do subgrupo	nenhum paciente
Uso de menos de quatro ciclos de AHM (%)	38,7 do subgrupo	35,7 do subgrupo	nenhum paciente
Toxicidade Grave impedindo uso AHM (%)	zero	7,1 do subgrupo	zero
Perda de seguimento clínico (%)	19,3 do subgrupo	7,1 do subgrupo	28,6 do subgrupo
Evolução para LMA ¹ (%)	29 deste subgrupo	28,6 do subgrupo	28,6 do subgrupo
Evolução para morte ¹ (%)	22,6 deste subgrupo	21,4 do subgrupo	nenhum paciente
Mediana de sobrevida livre de eventos a partir do diagnóstico de SMD	567 dias / cerca de 01 ano e 07 meses	515 dias / cerca de 01 ano e 05 meses	1178 dias / cerca de 03 anos 03 meses
Mediana de sobrevida livre de eventos a partir do início do TTO	280 dias / cerca de nove meses	440 dias / 01 ano e 02 meses	716 dias / um ano e onze meses

Fonte: dados da pesquisa. & qualquer resposta isolada ou agregada em eritrócitos, neutrófilos, plaquetas, medula óssea, citogenética e que preenchem ou não preenchem os critérios de RC, RP, RCM, RCt e de MH. RC - Remissão completa. RP - Remissão parcial. MH - Melhora hematológica. RC medular com MH- Resposta completa medular com melhora hematológica. RCM - resposta completa medular. RCt - Resposta citogenética. 1 Definido de acordo com os critérios de resposta revisados do International Working Group propostos por Cheson et al em 2006. 2. amostra total de catorze pacientes. 3. amostra total de nove pacientes. 4. amostra total de 6 pacientes *amostra total de seis pacientes. #amostra total com apenas um paciente.

Posteriormente, traçamos o perfil completo das características dos pacientes que evoluíram ao longo de todo o acompanhamento clínico para o desfecho de sucesso e para os classificados como falha ao AHM, portanto, para uma melhor análise comparativa dos resultados de todas as características dos indivíduos que compõem cada uma das categorias, o Quadro 79, permite uma visualização mais objetiva destes achados.

Quadro 79 - Resumo comparativo de variáveis analisadas e seus respectivos resultados obtidos para cada desfecho avaliado, sucesso ou falha ao AHM, ao final do acompanhamento clínico.

Variável analisada (f / % em relação ao subgrupo)	Desfecho ao final do acompanhamento clínico	
	Sucesso	Falha ao AHM
Número de pacientes (f / %)	10 / 100	42 / 100
Gênero (%)	70 homens	52,4 mulheres
Faixa etária (%)	80 idosos	78,6 idosos
Procedência (%)	50 zona urbana	50 zona urbana
Subtipo SMD (%)	50 SMD com EB	64,3 SMD com EB
Exposição substâncias tóxicas (%)	80 não-expostos	64,3 não-expostos
MDS-CI (%)	70 risco baixo	83,3 risco baixo
ICCAI (%)	70 escore alto	69 escore alto
Dependência transfusional de CH (%)	80 dependentes	83,3 dependentes
Dependência transfusional de CP (%)	90 não-dependentes	66,7 não-dependentes
Cariótipo (%)	50 desfavorável	56,7 desfavorável
IPSS (%)	75 baixo risco	50 baixo risco
IPSS-R (%)	75 alto risco	70 alto risco
WPSS (%)	75 alto risco	86,7 alto risco
Tipo de AHM utilizado (%)	40 apenas DAC	66,7 apenas AZA
Nível de Hb à época do diagnóstico (%)	70 Hb < 8,0 g/dL	62 Hb < 8,0 g/dL
Nível de Nt à época do diagnóstico (%)	60 Nt ≥ 800/mm ³	52,4 Nt < 800/mm ³
Nível de Pt à época do diagnóstico (%)	90 Pt ≥ 50 mil/mm ³	64,3 Pt ≥ 50 mil/mm ³
Nível de Hb à época início uso AHM (%)	50 Hb < 8,0 g/dL	62 Hb < 8,0 g/dL
Nível de Nt à época início uso AHM (%)	70 Nt ≥ 800/mm ³	59,5 Nt < 800/mm ³
Nível de Pt à época início uso AHM (%)	70 Pt ≥ 50 mil/mm ³	62 Pt ≥ 50 mil/mm ³
Resposta eritrocitária ao uso de AHM (%)	55,6 não-responderam	80,4 não-responderam
Resposta neutrofílica ao uso de AHM (%)	62,5 não-responderam	78,3 não-responderam
Resposta plaquetária ao uso de AHM (%)	66,7 responderam	84,2 não-responderam
Resposta medular ao uso de AHM (%)	80 não-responderam	69,6 não-responderam

Resposta citogenética ao uso de AHM (%)	100 responderam	71,4 não-responderam
Número de ciclos AHM recebidos (%)	70 receberam \geq 06 ciclos	50 receberam \geq 06 ciclos
Resposta terapêutica a AZA (%)	83,3 não-responderam	78,8 não-responderam
Resposta terapêutica a DAC (%)	57,1 responderam	71,4 não-responderam
Resposta Terapêutica a AZA ou DAC (%)	50 responderam	78,6 não-responderam

Fonte: dados da pesquisa

As únicas associações que demonstraram influenciar de modo significativo do ponto de vista estatístico em relação aos desfechos analisados de sucesso ou falha ao AHM, foram parâmetros hematológicos, como apresentar resposta hematológica, com a terapêutica hipometilante, em qualquer uma das séries sanguíneas ao estudo de hemograma, bem como a ocorrência de resposta hematológica especificamente nos setores eritrocitário e no megacariocitário (plaquetas).

5 Discussão

Considerando os dados epidemiológicos, a mediana global da idade encontrada foi de 72 anos, enquanto idosos, ou seja, indivíduos a partir de 60 anos compunham 41 participantes (78,8%), o gênero predominante foi o sexo masculino com 51,9% e a procedência dos pacientes foi exatamente igual, metade dos indivíduos eram procedentes da zona rural.

Estes achados são um pouco discrepantes dos evidenciados no primeiro estudo brasileiro sobre a epidemiologia de SMD, publicado em 2010, em que se verificou mediana de idade de 68,3 anos, leve predominância do sexo feminino com 50,8% e com a procedência rural representando 86,6% daquela amostra. (MAGALHÃES et al., 2010). Ao compararmos os dados aqui verificados, com uma análise epidemiológica mais recente em relação à América do Sul, com uma representação de 345 pacientes provenientes do Brasil, dos quais 100 indivíduos provinham de Fortaleza - CE, detecta-se também uma diferença nos achados obtidos: a média de idade deste estudo referido foi de 65 anos e houve maior prevalência do sexo masculino com 56% em relação aos casos provenientes do Brasil (BELLI et al., 2015). Os resultados obtidos agora, por conta desta dissertação foram uma média de idade de 69,7 anos e uma proporção de gênero masculino já citada de 51,9% e no tocante ao subtipo de SMD há uma diferença de análise, dado o fato de que o estudo com dados referentes à América do Sul ter utilizado a classificação de SMD da OMS de 2008 para esta categorização, enquanto nesta tese foi utilizada a última classificação publicada da OMS em 2016. A grosso modo o principal subtipo naquele estudo foi a Citopenia Refratária com Displasia Multilinhagem (CRDM), que equivaleria ao subtipo Síndrome Mielodisplásica com Displasia Multilinhagem (SMD-DML) na última classificação, enquanto na presente pesquisa houve dois subtipos que predominaram em porcentagem igual de 30,8%, Síndrome Mielodisplásica com Excesso de Blastos tipo 1 (SMD-EB 1) e Síndrome Mielodisplásica com Excesso de Blastos tipo 2 (SMD-EB 2) (BELLI et al., 2015).

É bem provável, que esta proporção de mais de 60% dos subtipos que compõem a amostra do GE pertencer às categorias mais graves de SMD (com excesso de blastos), derive do fato de que a principal indicação terapêutica do uso dos agentes hipometilantes seja para portadores de SMD de maior gravidade clínica, podendo a vir a ser utilizado nos de menor gravidade quando os mesmos se tornam refratários às demais terapêuticas, principalmente, uso de estimuladores de colônia, como a Eritropoetina, além de persistência de dependência transfusional, aliada ao fato de o levantamento de dados ter sido realizado em dois serviços

especializados e de referência hematológica em nosso Estado, portanto de atenção terciária, caracterizando, portanto, um possível viés na composição da amostra obtida.

Em termos de achados hematológicos, a anemia esteve presente na quase totalidade dos casos, com uma proporção de 96,1% dos pacientes, corroborando o que se propaga, que esta é uma doença em que a síndrome anêmica é bastante comum. Houve um predomínio de citopenias periféricas nas três séries hematológicas ao hemograma, com a pancitopenia tendo sido verificada em 57,7% do GE. Novamente, uma outra alteração tão frequente em SMD que geralmente é definida como uma apresentação clássica das mesmas. Estas observações a respeito do achado de anemia e citopenias se referem tanto à época do diagnóstico de SMD quanto ao momento do início do uso de AHM. Por conta destas alterações, havia uma dependência transfusional de concentrados de hemácias em quase 83% dos indivíduos, entretanto, a dependência transfusional de concentrados plaquetários esteve presente em apenas aproximadamente 29% dos casos. Muitas vezes a dependência transfusional de hemocomponentes é um dos fatores que ajuda a definir a necessidade de utilização do tratamento com agentes hipometilantes, fato também verificado em nossos pacientes, especialmente os categorizados com risco baixo pelos índices prognósticos.

A representação dos achados de citologia e histopatologia, respectivamente, por estudo de mielograma e biópsia de medula óssea, foram caracterizadas por ocorrência de alterações displásicas em pelo menos uma linhagem hematológica em 86,5% dos casos e nas três linhagens em mais de 1/3 da amostra, correspondendo a 36,5% do total. Estes achados já eram esperados, pois a própria definição desta síndrome traz a displasia na sua composição por conta de esta ser outra alteração que classicamente a define. No que concerne à celularidade da medula óssea, melhor avaliada ao estudo de biópsia óssea, a variante hipocelular de SMD representou uma parcela de 27,5% dos pacientes que apresentavam resultados deste exame disponível.

Os nossos resultados obtidos tanto de achados ao hemograma quanto os definidos pelos estudos de mielograma e biópsia óssea comentados acima são bem compatíveis com o que foi apresentado por hematologista e professora universitária da UFC em artigo que propõe um protocolo de exclusão de SMD e em um estudo anterior de alterações à biópsia óssea de 206 casos de SMD, sendo inclusive 108 destes provenientes do Hospital Universitário da UFC, o mesmo serviço que contribuiu com a maior parcela de 35 pacientes que compôs a nossa amostra (MAGALHÃES, 2006; MAGALHÃES et al., 2002).

Das variáveis em que se verificou possível associação da ocorrência de resposta terapêutica com qualquer dos AHM, como apresentado no Quadro 52, apenas o nível de hemoglobina, à época do início do uso dos agentes hipometilantes, demonstrou uma significância estatisticamente significativa, ou seja, os indivíduos que a esta época apresentaram hemoglobina acima de 8 g/dL, possuem uma maior chance de apresentar esse tipo de resposta. As variáveis como sexo masculino e possuir um risco baixo pelo índice IPSS estiveram relacionadas a uma associação limítrofe quanto ao nível de significância estatística, portanto, é provável que se a nossa amostra fosse constituída por um maior número de componentes com características semelhantes, esta significância estatística se apresentaria também para elas.

A comparação dos resultados expostos no Quadro 78 anterior com os aferidos em uma revisão sistemática, sobre o uso de AZA para SMD e LMA, demonstra várias discrepâncias em relação aos dados de nosso estudo (SHAPIRO; LAZO-LANGNER, 2018). Antes de tudo, é importante frisar que nesta revisão um objetivo primário era definir as taxas de resposta objetiva, que na realidade consistiam em um somatório das respostas completas (RC) com as respostas parciais (RP) e melhora hematológica (MH), segundo os critérios revisados do *International Working Group* (IWG) de 2006, que foram os mesmos por nós utilizados.

A amostra total desta publicação acima envolveu um total de 7520 pacientes, sendo que 2966 eram diagnosticados com SMD e receberam esquema terapêutico com AZA. Destes 2187 fizeram este hipometilante por sete dias consecutivos (o mesmo utilizado por nossos pacientes), 536 receberam AZA por cinco dias consecutivos e 243 receberam um total de 9 doses, com 5 doses consecutivas e as outras 4 em dias alternados. A mediana do número de ciclos recebidos pelos pacientes foi de 6, 6,7 e 5,5, respectivamente para o primeiro, segundo e terceiro esquemas terapêuticos (SHAPIRO; LAZO-LANGNER, 2018). O nosso subgrupo em nossa pesquisa que recebeu apenas AZA isoladamente teve uma mediana de ciclos utilizados de 4, portanto, inferior ao obtido por esta referida revisão. A mediana de idade encontrada por eles para todos os pacientes foi de 70 anos, portanto, bem próxima da nossa que foi de 72 anos para toda a nossa amostra, mas inferior aos 76 anos de mediana de idade quanto aos que receberam a AZA. O desfecho analisado de resposta objetiva, como citado, foi de 44,8% para o esquema de 7 doses, 41,2% para o de 5 e 45,8% para o de 9 doses (SHAPIRO; LAZO-LANGNER, 2018). Em termos de nosso subgrupo de usuários de AZA, o somatório de variáveis que resulta no que se denominou resposta objetiva por esta revisão sistemática, foi de zero, dado que nenhum paciente apresentou remissão completa, parcial ou

melhora hematológica (SHAPIRO; LAZO-LANGNER, 2018). Deste modo, nossos resultados são bem inferiores.

Uma possível explicação para estes resultados na faixa de zero em termos de respostas objetivas é a baixa mediana de ciclos de AHM recebidos de apenas 4, pois, como se destaca em uma outra análise retrospectiva dos estudos clínicos CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*) 8421, 8921 e 9221, que foram a base de suporte para aprovação do uso clínico da AZA, onde os autores destacam que a AZA parece lentamente afetar a melhora de funcionamento da medula óssea, levando um tempo um pouco maior para que se perceba um aumento clinicamente significativo nas contagens sanguíneas periféricas. Segundo os mesmos, a maioria dos respondedores à terapêutica hipometilante pode requerer até seis ciclos de AHM para que estas respostas ocorram e que é necessária uma exposição mínima adequada de quatro ciclos para que os pacientes demonstrem resposta clínica perceptível (SILVERMAN et al., 2006).

Ao continuarmos a comparar os nossos resultados com esta citada análise retrospectiva dos estudos clínicos CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*) 8421, 8921 e 9221, que demonstraram taxas de remissão completa de 10% a 17%, remissões parciais raras, uma melhora hematológica de 23% a 36%. A mediana de ciclos para a primeira resposta foi de 3, sendo que 90% das respostas foram identificadas com 6 ciclos e a mediana de tempo de sobrevida para os que receberam AZA foi de 19,3 meses quando comparada ao suporte geral. Percebemos uma similaridade dos nossos dados em relação às taxas de remissão parcial e também para o período de tempo de sobrevida obtida por estes estudos clínicos CALGB (SILVERMAN et al., 2006). Para todas as outras análises citadas há discrepâncias bem evidentes. Como citado, a baixa mediana de apenas 4 ciclos, como devidamente explicado anteriormente, pode ter comprometido o que obtivemos.

Uma outra possível explicação para estes resultados discrepantes entre nossos resultados e os ensaios clínicos do CALGB podem decorrer do fato de que nesta análise destes três estudos clínicos os critérios para definir resposta terapêutica foram os do *International Working Group (IWG)* de 2000, enquanto nós utilizamos a proposta de revisão destes critérios publicados em 2006 (SILVERMAN et al., 2006; et al., 2006).

Levando esta observação em consideração, também fizemos uma comparação dos nossos dados em relação à Azacitidina com o que foi publicado em uma reavaliação dos resultados publicados destes 3 ensaios clínicos referidos, adaptando-os aos critérios do IWG de 2006 (CONLEY; STEVENSON; GARCIA-MANERO, 2008). Portanto, segundo estes autores, o braço experimental da Azacitidina em relação ao controle demonstrou uma faixa de

remissão completa de 7 a 12%, uma remissão parcial de 0 a 4% e uma melhora hematológica de 23 a 32%. Adicionalmente, as taxas de resposta geral variaram de 35 a 48% e a mediana de sobrevida foi aumentada de 12,9 meses no grupo controle para 19,3 meses no grupo de AZA. Os nossos dados que podem ser comparáveis são: ausência de remissão completa, de remissão parcial e de melhora hematológica, mas uma resposta geral de 20,5%, todas estas inferiores ao verificado por estes autores. No entanto, no que concerne à mediana de sobrevida, determinada para a época do diagnóstico, encontramos um resultado de 19 meses, portanto, praticamente igual ao dado por eles verificado (CONLEY; STEVENSON; GARCIA-MANERO, 2008). Deste modo, mesmo com a adaptação dos dados obtidos pelos estudos clínicos CALGB 8421, 8921 e 9221 quanto aos critérios de resposta pelo IWG de 2006, apenas o grau de remissão parcial e a taxa de sobrevida permaneceram similares aos do nosso estudo (CONLEY; STEVENSON; GARCIA-MANERO, 2008).

Em relação aos que fizeram uso de apenas Decitabina (DAC) em nosso GE, comparamos nossos dados com os obtidos com um ensaio clínico de fase III, que promoveu a evidência para o uso terapêutico de DAC para pacientes com SMD de alto risco, onde se aferiu uma taxa de resposta geral de 30% e uma tendência, não significativa do ponto de vista estatístico, em prolongar o tempo de evolução clínica para uma LMA ou morte, sendo este tempo de cerca de 12 meses para os tratados com DAC versus 7,8 meses para os que receberam apenas cuidado de suporte com $p=0,16$ pelo teste Log Rank (KANTARJIAN et al., 2006). Portanto, os nossos resultados superam os obtidos neste ensaio clínico para DAC tanto no que concerne à taxa de resposta geral quanto no tocante à sobrevida para todas as causas e, do mesmo modo, não se demonstrou impacto significativo do ponto de vista estatístico em termos de sobrevida com $p=0,17$ também pelo teste Log Rank (Mantel-Cox).

Uma metanálise, de dezenove estudos clínicos, avaliou os resultados de diferentes dosagens terapêuticas de Decitabina em relação às taxas de respostas e efeitos adversos, envolvendo um total de 1817 pacientes com SMD de risco alto e/ou intermediário, com uso de 100 mg/m²/ciclo (similar ao que foi prescrito para os nossos pacientes) ou 60-75 mg/m²/ciclo ou 135 mg/m²/ciclo. Novamente, este estudo utilizou como principal desfecho de eficácia a taxa de resposta geral, que como já referido, envolve a soma das respostas completa, resposta completa medular, resposta parcial e melhora hematológica pelos critérios do IWG 2006 (YANG et al., 2017).

A média de idade entre os estudos que compunham esta metanálise variou de 49 a 74 anos, o percentual do sexo masculino oscilou de 39% a 91%, a taxa de resposta geral variou entre 14% a 85,7%, sendo de 51% para os que receberam 100 mg/m²/ciclo, uma

resposta completa de zero a 39%, uma melhora hematológica ocorreu de zero a 53,6%, o evento adverso mais comum foi a neutropenia (7,7% a 80,2%), a mediana de sobrevida para o esquema terapêutico semelhante ao utilizado por nós em nossa pesquisa, situou-se entre 11,9 e 22 meses (YANG et al., 2017). Portanto, em relação ao que obtivemos, a nossa média de idade geral foi de 69,7 anos, mas especificamente para os que receberam apenas DAC foi de 62,7 anos, o sexo masculino representou 64,3% neste subgrupo, a nossa taxa de resposta geral foi de 35,6%, com uma melhora hematológica de 7,1%, a neutropenia ocorreu em 42,9% e a mediana de sobrevida para o momento do diagnóstico de SMD foi de 19 meses. Deste modo, todos os nossos resultados se situam dentro das variações que foram aferidas neste grande estudo (YANG et al., 2017).

O subgrupo de indivíduos que recebeu AZA e DAC de forma sequenciada, também pelo exposto no Quadro 78, apresentou resposta terapêutica, completa ou parcial, de apenas 14,3%, portanto, bem inferior ao que se obteve pelos estudos clínicos referidos anteriormente tanto para AZA quanto para DAC. Entretanto, quando avaliamos que a mediana de sobrevida obtida foi o equivalente a 39 meses, então, verificamos que esta é bem superior ao que se verificou para a AZA e DAC, mas não houve demonstração de significância estatística em termos de influência sobre a sobrevida para a nossa amostra do GE, semelhante ao verificado apenas para o ensaio clínico de DAC. O fato da amostra que compõe este subgrupo ter predomínio de pacientes com SMD sem excesso de blastos, portanto menos graves, aliado a uma mediana de ciclos de AHM de nove, ou seja, mais que o dobro do grupo que usou AZA ou DAC isoladamente, certamente deve ter influenciado em termos desta sobrevida maior, já se detectando algum grau de ocorrência de remissão completa, fato não verificado nas duas outras subdivisões. Entretanto, este não é um estudo ideal para compararmos os resultados deste nosso subgrupo de pacientes que fez tratamento sequencial com hipometilantes, já que o mesmo avaliou apenas um único agente hipometilante empregado isoladamente (YANG et al., 2017).

Sendo assim, para efeito deste tipo de análise comparativa, é muito mais adequado um estudo de 2017, que analisou se havia evidência de benefício para este tipo de abordagem terapêutica sequencial, com um total de trinta e um pacientes com dados válidos, sendo que vinte e um receberam inicialmente AZA e por falha receberam DAC depois (grupo 1), enquanto dez pacientes inicialmente receberam DAC e, posteriormente, a AZA (grupo 2) (APURI et al., 2017). A mediana de idade geral encontrada por estes autores foi de 68 anos, com predomínio do sexo masculino, quanto ao IPSS dois terços dos indivíduos do grupo 1 apresentaram um baixo risco e para o grupo 2 uma proporção de 90% dos pacientes

apresentava um alto risco. As respostas terapêuticas, também avaliadas pelos critérios do IWG de 2006, corresponderam para o grupo 1, primeiramente em se considerando o uso da AZA, a uma resposta completa de 10%, resposta medular completa de 20%, ausência de resposta parcial e uma resposta hematológica foi obtida em um terço dos casos (APURI et al., 2017). Cerca de 5% dos indivíduos apresentaram doença estável e uma parcela de 27% desenvolveu progressão da doença. A taxa de resposta geral foi de 63%, a média de ciclos de AHM administrado foi de oito. O padrão destas respostas para quando do uso de DAC após a falha da AZA, atingiu 5% de resposta medular completa, melhora hematológica em 14% dos casos, houve progressão da doença para 67% dos pacientes, com uma taxa de resposta geral de 19%. A mediana de sobrevida para o momento do diagnóstico foi de 48 meses (APURI et al., 2017).

Os resultados obtidos para o grupo 2 deste estudo, primeiramente no que concerne ao uso inicial de Decitabina foi verificada uma resposta medular completa de 20%, uma melhora hematológica de 40%, a progressão da doença ocorreu em 20% dos casos e a taxa de resposta geral foi de 50% (APURI et al., 2017). A média de ciclos de AHM utilizados foi de quatro. Em seguida, o uso de AZA após a falha da DAC foi associado a uma resposta medular completa de 20% e esta mesma proporção de pacientes apresentou melhora hematológica e uma doença estável, embora a progressão da doença tenha ocorrido em 40% dos casos, com uma resposta geral de 40% também. A mediana de sobrevida determinada a partir do diagnóstico foi de 100 meses (APURI et al., 2017).

Portanto, quando comparamos os resultados expostos acima para os grupos 1 e 2 deste estudo clínico, com os resultados obtidos de uma forma global, devido ao pequeno número de componentes da amostra se avaliada de forma isolada, pois quatro pacientes receberam inicialmente AZA e depois DAC, enquanto o inverso ocorreu para três indivíduos, perfazendo um total de sete pacientes (APURI et al., 2017). A mediana de idade obtida por nós foi de 66 anos, portanto, um pouco inferior e o gênero que predominou foi o feminino diferentemente do observado por aqueles autores. A categoria de baixo risco do IPSS representava 60% dos casos um pouco inferior ao que se obteve para o grupo 1 e bastante discrepante do grupo 2 (APURI et al., 2017). Houve remissão completa para uma parcela de 14.3% dos pacientes deste nosso subgrupo superior ao verificado para ambos os grupos 1 e 2. Entretanto, houve ausência de resposta medular completa e de melhora hematológica, valores bem inferiores aos observados neste outro estudo, mas uma ocorrência de 28,6% de doença estável dentre nossos pacientes, ou seja, superiores ao evidenciado tanto para o grupo 1 quanto para o grupo 2 (APURI et al., 2017). Não houve progressão da doença dentre os

componentes desta amostra, muito inferior ao observado em referido estudo. A taxa de resposta geral encontrada por nós foi de 76,2% e a média de ciclos de AHM foi de catorze, resultados bem superiores ao que se verificou para os dados dos grupos 1 e 2 daquele estudo, mas em compensação a nossa mediana de sobrevida a partir do diagnóstico de SMD foi bem inferior, tendo sido de apenas 39 meses (APURI et al., 2017).

Comparamos os nossos dados apresentados também com uma grande metanálise de 2015 de onze ensaios clínicos envolvendo 1392 pacientes portadores de SMD, sendo que 768 receberam DAC e 624 receberam AZA como tratamento hipometilante (XIE M; JIANG; XIE Y, 2014). Nesta metanálise, as taxas de neutropenia encontradas para Decitabina e Azacitidina foram 69% e 76% respectivamente, enquanto obtivemos valores bastante inferiores de 42,9% para DAC e de pouco mais de 22,1% para a AZA. Os cálculos utilizados em relação à sobrevida nesta metanálise foram em termos de razão de danos e não Kaplan-Meier como fizemos, mas houve significância estatística quando se comparou AZA versus o melhor cuidado de suporte tanto para a sobrevida quanto para o tempo de evolução para uma LMA, diferente do obtido por nós, entretanto, a DAC não demonstrou estes impactos significativos do ponto de vista estatístico em termos de sobrevida, similarmente ao que nós verificamos para a nossa amostra do GE (XIE M; JIANG; XIE Y, 2014).

Em relação ao perfil de melhora hematológica uma outra discrepância para uma possível comparação com esta referida metanálise é que na composição total dos onze ensaios clínicos, sete deles se utilizaram dos critérios de resposta do *International Working Group* (IWG) de 2000 e apenas quatro ensaios se utilizaram do IWG de 2006, que foi o utilizado por nós, sendo assim, os pesquisadores associaram os resultados de melhora em parâmetros medulares aos de melhora das citopenias periféricas, compondo o grupo único de melhora hematológica, para tornar possível avaliar as respostas de acordo com o estabelecido pelo IWG de 2000 (XIE M; JIANG; XIE Y, 2014).

Deste modo, em termos deste parâmetro não foi possível para nós fazermos uma comparação equivalente. As taxas de resposta nos parâmetros eritrocitário, neutrofílico e plaquetário para a AZA e para a DAC, por esta metanálise, foram 41%, 32%, 49% e 36%, 37% e 46%, respectivamente, ou seja, apesar de uma diferença não estatisticamente significativa, os resultados para AZA foram melhores em relação aos da DAC, excetuando-se em termos de resposta neutrofílica (XIE M; JIANG; XIE Y, 2014). Entretanto, os resultados obtidos por nós, para a AZA e DAC, em termos destes parâmetros foram, respectivamente, resposta eritrocitária de 10,3% e 57,1%; resposta neutrofílica de 14,3% e 45,4% e uma resposta plaquetária de 4% e 53,8% com maiores taxas de resposta e uma diferença de

resposta estatisticamente significativa em favor da Decitabina, diferindo do verificado pela metanálise em questão (XIE M; JIANG; XIE Y, 2014).

Os autores deste estudo, por conta dos resultados obtidos, chegam a sugerir a AZA como terapia de primeira linha para a SMD em detrimento da DAC, entretanto, eles fazem uma ponderação que a mediana de número de ciclos de AHM dos estudos que se utilizaram de AZA variou em torno de nove e para a DAC de apenas quatro, enquanto em nossa análise, a mediana de uso de ciclos para ambos foi de quatro (XIE M; JIANG; XIE Y, 2014). Mas, devemos deixar claro que para fins de possibilitar uma comparação entre nossos dados e os desta metanálise, nós desconsideramos os resultados obtidos pelo grupo que usou sequencialmente a AZA e a DAC, pois ficou difícil conseguirmos definir com exatidão se uma resposta em setor eritróide foi decorrente do uso de um ou de outro agente hipometilante por conta da possibilidade de respostas tardias. De acordo com nossos resultados, para a nossa amostra, a Decitabina ao invés da Azacitidina foi uma opção terapêutica mais efetiva, ressaltando-se que trinta e um pacientes receberam AZA e catorze indivíduos receberam DAC.

As únicas associações que demonstraram influenciar de modo significativo do ponto de vista estatístico em relação aos desfechos analisados de sucesso ou falha ao AHM, foram parâmetros hematológicos, como apresentar resposta hematológica, com a terapêutica hipometilante, em qualquer uma das séries sanguíneas ao estudo de hemograma, bem como a ocorrência de resposta hematológica especificamente nos setores eritrocitário e no megacariocitário (plaquetas), corroborando assim, a importância de se observar a ocorrência de resposta nos níveis sanguíneos que o paciente apresenta, daí ser um dos itens que compõe os critérios do IWG de 2000 e de 2006, pois realmente faz diferença em termos de desfecho final (Cheson et al., 2006).

Entretanto, se nos detivermos aos resultados de valor de “p” encontrados para cada uma das variáveis em que se buscou pesquisar possível associação estatisticamente significativa com os desfechos de sucesso ou falha ao AHM, destacaremos os seguintes achados, que resultaram em valores abaixo de zero vírgula um ($p < 0,1$): tipo de agente hipometilante utilizado com um $p = 0,065$; índice ICCAI com $p = 0,087$; o nível de neutrófilos, se maior ou igual a $800/\text{mm}^3$ ou abaixo deste valor no momento do início de uso dos AHM, resultou em valor de $p = 0,092$; número de ciclos de AHM utilizados (menos quatro ou abaixo de quatro) com um $p = 0,089$; resposta terapêutica a qualquer dos AHM (AZA ou DAC) com um $p = 0,067$.

Estes valores obtidos por estas variáveis com $p < 0,1$ e que se situaram próximas da faixa de significância estatística, que é $p < 0,05$, fazem-nos concluir que muito provavelmente o tamanho da amostra do grupo de estudo em questão influenciou estes resultados. Certamente seria demonstrada significância do ponto de vista estatístico para estas associações quanto ao desfecho, se o universo de pacientes com características clínicas semelhantes fosse um pouco maior numericamente.

Destaca-se que tanto para o ICCAI como para o MDS-CI, que foram dois índices que avaliam comorbidades clínicas utilizados por nós, o nosso objetivo em nenhum momento foi especificar qual a frequência destas ou seus subtipos que estavam presentes em nossos pacientes, daí o fato de não haver a sua demonstração em resultados, mas o nosso intuito foi avaliar o impacto dos índices em si, calculados a partir das comorbidades verificadas e da idade, quando indicado, e avaliar o resultado obtido em todas as suas categorias ou em simplificações de risco baixo ou alto para o MDS-CI e escore baixo ou alto para o ICCAI, em termos de verificar a associação destes com os desfechos e com a sobrevida dos pacientes portadores de SMD que receberam tratamento com AHM. Resumindo, objetivamos avaliar a capacidade dos mesmos de nos trazer informações prognósticas em termos da nossa população de estudo.

Entretanto, não constatamos nenhuma associação significativa do ponto de vista estatístico para estes índices de comorbidades, seja quando avaliados nas suas categorias originais ou quando avaliados nas suas categorizações simplificadas, em termos de sobrevida livre de eventos quando calculada tanto para a época do diagnóstico de SMD quanto para o período do início do tratamento com agentes hipometilantes. O mesmo, ausência de associação estatisticamente significativa, também foi observado para ambos em termos de desfechos de sucesso ou falha ao AHM. Portanto, estes índices MDS-CI e ICCAI não nos propiciaram nenhuma informação adicional prognóstica para a população estudada.

Apesar de em relação ao índice MDS-CI a categoria de risco baixo ter apresentado mediana de sobrevida superior à da categoria de risco não-baixo, tanto para o momento do diagnóstico de SMD quanto para a época do início do tratamento com AHM, estranhamente, as categorias mais graves do ICCAI, quando estabelecidas as medianas de sobrevida, resultaram em maior tempo de dias de sobrevida do que as suas categorias menos graves, quando se deveria observar exatamente o oposto, tanto para o momento do diagnóstico de SMD quanto para a época do início do uso de AHM, como se pode verificar pela análise dos Quadros cinquenta e dois e cinquenta e sete, respectivamente.

Ainda em relação ao índice ICCAI, a priori, a categorização deste índice em todos os somatórios de escores possíveis obtidos, demonstrou influência estatisticamente significativa, sobre o tempo de sobrevida, por Kaplan-Meier, quando determinada a partir do momento do diagnóstico de SMD, entretanto, esta significância não foi confirmada ao se calcular este fator de influência sobre a sobrevida por regressão logística Cox, daí a necessidade de não se utilizar apenas das análises de Kaplan-Meier para a determinação das curvas de sobrevida e dos respectivos fatores que as influenciam de modo significativo em termos de estatística.

Uma possível explicação para os resultados obtidos de nenhuma influência do índice MDS-CI sobre as variáveis analisadas em nosso grupo de estudo pode ser decorrente do perfil populacional que compõe a nossa amostra, com mais de sessenta por cento desta representada pelos subtipos mais graves de SMD, com excesso de blastos.

Quando comparamos estes dados populacionais com os dados dispostos em estudo publicado em 2011, com a proposição deste índice (MDS-CI) avaliado em um grupo denominado de aprendizagem e em um outro denominado de grupo de validação, percebemos algumas discrepâncias dignas de nota (DELLA PORTA et al., 2011). A composição de pacientes portadores de subtipos com excesso de blastos, era, respectivamente, apenas vinte e nove por cento no primeiro grupo e de trinta e cinco por cento no segundo grupo. No tocante aos escores prognósticos, o IPSS-R não foi avaliado, entretanto, para o IPSS o percentual de 77% e o de 78%, respectivamente, para o grupo de aprendizagem e para o grupo de validação, representavam o que em nosso estudo correspondia à categoria de baixo risco. Em termos de WPSS, cinquenta por cento equivaliam a nossa categoria de baixo risco para o primeiro grupo e trinta e seis por cento para o grupo de validação (DELLA PORTA et al., 2011). Uma outra discrepância relevante a ser destacada em relação a este estudo e o nosso é que naquele nenhum paciente recebeu tratamento modificador da doença e também não fizeram uso de agentes hipometilantes, tendo sido conduzidos apenas com manejo conservador e as análises de sobrevida e definição das comorbidades foram avaliadas apenas para a época do diagnóstico de SMD, enquanto nós fizemos esta análise também para o início do uso de hipometilantes (DELLA PORTA et al., 2011).

Entretanto, quando comparamos os nossos resultados com estudo que propõem que o MDS-CI pode ser utilizado como preditor de melhor desfecho para os indivíduos tratados com Azacitidina, avaliando uma população de 60 pacientes composta em 80% de portadores de algum subtipo com excesso de blastos e 100% dos componentes com classificação equivalente à nossa categoria de alto risco para o IPSS, portanto, pacientes de

perfil mais grave, até em termos proporcionais em níveis maiores que a nossa amostra do grupo de estudo (BRECCIA et al., 2012). Na análise destes pesquisadores o MDS-CI foi capaz de resultar em uma diferença estatisticamente significativa em termos de sobrevida, definida para a época do diagnóstico de SMD, além de ter sido capaz de identificar os pacientes que evoluíram de forma mais favorável mesmo após ter recebido uma mediana de quatro ciclos de AZA, resultados estes não obtidos similarmente em nossa pesquisa (BRECCIA et al., 2012).

Uma ressalva deve ser feita em relação a este estudo é que na composição populacional havia quatro pacientes portadores de leucemia mielóide crônica tipo 2 (LMMC-2) e sete pacientes apresentavam SMD secundária, ou seja, após uso prévio de quimioterapia para outras neoplasias hematológicas (BRECCIA et al., 2012). Nenhum destes dois subtipos compunha a nossa amostra.

Há uma escassa literatura avaliando de forma direta o índice de escore de Charlson na sua forma ajustada para a idade em termos de impacto de influência de desfechos ou sobre a sobrevida de pacientes portadores de SMD. Verificam-se mais estudos a respeito do índice não-ajustado para a idade ou quando verificamos artigos com este índice ICCAI, que foi o utilizado por nós, muitas vezes se referem a outras doenças neoplásicas ou impacto do mesmo sobre a possibilidade de influenciar a ocorrência ou não de episódios infecciosos em portadores de SMD em uso de AZA (TRUBIANO et al., 2017). Um dos motivos que optamos por utilizar o índice ajustado pela idade foi exatamente por haver poucos estudos que abordam esta associação em termos de SMD, bem como pelo fato de o mesmo estimar de forma conjunta o efeito de duas condições clínicas que comprovadamente afetam o desfecho natural desta doença, que são as comorbidades e a faixa etária.

Um dos poucos estudos disponíveis que abordam especificamente o ICCAI em termos de sobrevida em portadores de SMD e que receberam algum tipo de tratamento, incluindo AHM, tinham como um dos objetivos avaliar se o ICCAI era um preditor prognóstico mais forte que os índices prognósticos clássicos, como IPSS, IPSS-R e WPSS (KADLCKOVÁ et al., 2018). Estes autores observaram os seguintes resultados que podem ser comparáveis aos nossos: a mediana de pontuação obtida pelos pacientes (setenta e três ao todo) em termos do escore ICCAI foi de três, exatamente a mesma obtida por nós (KADLCKOVÁ et al., 2018). Ao se avaliar se o ICCAI impactava de forma significativa a sobrevida dos pacientes neste estudo, diferentemente dos nossos resultados, demonstrou-se uma significância estatística em termos desta associação.

Cerca de três ressalvas devem ser feitas em termos deste estudo em relação à nossa pesquisa, a primeira é que uma maioria de 68,5% da composição da amostra era representada por pacientes com subtipos de SMD sem excesso de blastos, portanto, menos graves e de baixo risco, ao contrário da nossa amostra em que os subtipos com excesso de blastos predominavam com uma proporção de 61,5% em termos do total (KADLCKOVÁ et al., 2018).

Um segundo ponto que merece destaque é o fato de que pacientes portadores de SMD secundária e de LMMC faziam parte do universo total de pacientes, correspondendo a 17,8%, fato este que não ocorreu em nossa amostra, por último, não houve uma especificação de quantos pacientes receberam AHM na amostra, que, por sua vez, devido ao baixo risco dos pacientes, uma parcela não especificada foi conduzida apenas com manejo clínico de observar e esperar sem intervenções, apenas suporte transfusional, suporte com eritropoetina, uso de vitaminas, imunossuppressores, Lenalidomida ou quimioterapia em baixa dose com Hidroxiuréia ou Citarabina (KADLCKOVÁ et al., 2018).

Portanto, muito provavelmente, por conta de um perfil mais diferenciado em termos de gravidade em relação aos nossos pacientes, que já eram refratários a outras terapêuticas ou desde início devido ao seu risco já se enquadravam para receber tratamento com AHM, o ICCAI para nós não tenha demonstrado o mesmo perfil de desempenho em termos de sobrevida como o fez neste estudo citado (KADLCKOVÁ et al., 2018).

Quanto à ocorrência de eventos adversos, o esquema de uso de agentes hipometilantes apresentou um perfil bastante elevado de tolerância à sua utilização, superando a proporção de 87% para a AZA e de 81% para a DAC. Apenas uma paciente jovem, de trinta anos, que recebeu Decitabina endovenosa, desenvolveu uma neutropenia intensa e persistente a ponto de não mais ser possível a continuidade do tratamento após o uso do primeiro e único ciclo terapêutico. A mesma não recebeu AZA em sequência, pois, por conta da idade, foi encaminhada a outro serviço com intuito de terapia com transplante de medula óssea e veio a evoluir a óbito na cidade de Jaú do estado de São Paulo.

Estudo comparativo entre AZA e DAC, analisando diversos aspectos, verificou em termos de efeitos adversos uma frequência de neutropenia e de episódios infecciosos em relação a Azacitidina e Decitabina, respectivamente, de 70% e 87% e 8,6% e 15,7%. Os nossos dados demonstraram, em termos de neutropenia, uma ocorrência menos frequente deste evento em 23,1% para os pacientes que receberam AZA e de 42,9% nos que receberam a DAC (LEE et al., 2013). Os nossos pacientes que tiveram um processo infeccioso por conta

do uso de um dos AHM, corresponderam a um total de 38,5% para a AZA e de 28,5% para a DAC, portanto, valores acima dos encontrados neste estudo.

Interessante destacar que naquela análise comparativa não se verificou uma diferença estatisticamente significativa em termos de ocorrência de uma infecção entre os indivíduos que receberam e os que não receberam profilaxia com antibióticos, bem como houve uma percepção que o maior número de eventos adversos costuma ocorrer nos três primeiros ciclos do uso terapêutico com AHM, tendendo a cair de frequência ao longo da permanência dos mesmos, como observado para a nossa paciente que desenvolveu toxicidade significativa logo após o primeiro ciclo de tratamento (LEE et al., 2013).

Estudiosos comparando os eventos adversos que ocorreram durante os ensaios clínicos de Azacitidina para tratamento de SMD, o AZA-001 (175 pacientes) e o CALGB 9221 (150 pacientes), verificaram uma frequência de neutropenia de 65,7% e 34%, de infecção em 30,3% e 51,3%, de reação cutânea de 42,9% e 33,3% e reação gastrointestinal de 48% e 67,3%, resultados referentes, respectivamente, ao primeiro e segundo estudos (SANTINI et al., 2010).

Os nossos dados em relação a todos os pacientes que receberam a Azacitidina foram neutropenia em 23,1%, processo infeccioso em 38,5% e uma mesma proporção de 10,3% tanto para a frequência de reações cutâneas quanto do trato gastrointestinal. Portanto, em termos de neutropenia, reações cutânea e do trato gastrointestinal estes eventos ocorreram em menor proporção em nosso estudo que os obtidos por estes pesquisadores (SANTINI et al., 2010). A ocorrência de uma infecção foi, para nós em nossa pesquisa, menos frequente quando comparada ao estudo CALGB 9221, embora mais frequente quando comparada ao AZA-001 (SANTINI et al., 2010).

Artigo médico de atualização que promoveu uma revisão dos achados obtidos em ensaios clínicos de fase II e fase III a respeito do uso de Decitabina com o intuito de tratar portadores de SMD, observaram em termos de reações adversas que na maioria das vezes a DAC foi segura e tolerada, com desenvolvimento de neutropenia de 31% a 86%, infecção de 6% a 33%, reação cutânea em 1% e uma reação gastrointestinal de 2% a 26% (GARCIA; JAIN; GODLEY et al., 2010). Estes autores também fazem alusão a um estudo multi-institucional de fase III realizado nos Estados Unidos, envolvendo, 170 pacientes com SMD, que receberam um esquema de Decitabina em dose de 15 mg/m² a cada oito horas durante três dias, portanto, em dose total um pouco superior ao utilizado em nossa amostra, que foi de 20 mg/m²/dia durante cinco dias, ocasionando a interrupção do tratamento de dezoito (10,5%) pacientes por conta de efeitos colaterais mielossupressores (GARCIA et al., 2010).

Os resultados obtidos por nós, no que se restringe aos indivíduos que receberam somente tratamento com DAC, desenvolveram neutropenia em 42,9% dos casos, um processo infeccioso em 28,6%, uma reação cutânea em 4,8% e nenhuma reação gastrointestinal, entretanto, uma paciente (4,8% deste subgrupo) desenvolveu neutropenia severa a ponto de necessitar a interrupção desta abordagem terapêutica. Sendo assim, estes nossos resultados se encontram dentro das faixas de ocorrência de eventos adversos observadas por este artigo de atualização, excetuando-se a taxa de reação cutânea que para nós foi um pouco maior, entretanto, ao se considerar as reações gastrointestinais obtivemos uma frequência menor, já que a mesma foi zero (GARCIA et al., 2010).

No tocante aos escores prognósticos IPSS, IPSS-R e WPSS, quando nos detemos à categorização do perfil de nosso GE, excetuando-se o primeiro, em que houve predomínio de aproximadamente cinquenta e cinco por cento da categoria de baixo risco, os outros dois escores demonstram ampla maioria das categorias de alto risco em relação às de baixo risco, caracterizada por uma proporção de mais de setenta por cento para o IPSS-R e de mais de oitenta e quatro por cento para o WPSS. Então, fica claro, que devido a um perfil de estratificação em maior risco, em termos de nossa população que recebeu AHM, estes últimos índices e não o IPSS parecem retratar melhor o verdadeiro risco prognóstico.

Um dos estudos de validação do índice prognóstico WPPSS, publicado pelo *International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWGP-M)* em 2015, demonstrou que a mediana de tempo de sobrevivência, para o momento do diagnóstico de SMD, para o equivalente em nossa amostra ao grupo de baixo risco pelo índice IPSS foi de 61 meses, enquanto nós obtivemos uma mediana de 34,2 meses, já para os de alto risco a mediana de tempo encontrada por eles foi de 23,5 meses, e a nossa mediana de tempo para esta categoria foi de aproximadamente 16 meses (DELLA PORTA, 2015). Para o WPSS de baixo risco e de alto risco, as medianas de tempo de sobrevivência obtidas por aquele grupo de estudo foram 86 meses e 24,6 meses e nós obtivemos uma mediana de 66,8 e 25,3 meses, respectivamente (DELLA PORTA, 2015). Em relação ao IPSS-R, encontramos uma mediana de sobrevivência de 34,2 meses e de 17,1 meses para o baixo e alto riscos, enquanto o IWGP-M obteve 94 meses e 21,3 meses para a primeira e segunda categorias de risco (DELLA PORTA, 2015). Percebemos que todas as medianas, para ambas as categorias dos três índices prognósticos avaliados, foram sempre inferiores em termos de tempo de sobrevivência em relação aos pacientes que compunham nosso estudo quando comparadas as do grupo de validação do WPSS (DELLA PORTA, 2015).

Também é importante observar que todos os índices prognósticos tanto pelo IWGP-M quanto em nossa pesquisa, foram capazes de prever uma maior mediana de tempo de sobrevida em meses para os categorizados em baixo risco em relação ao alto risco, demonstrando, assim, que realmente são efetivos para promover informação prognóstica, apesar de nós não termos conseguido demonstrar uma significância estatística da influência das categorias destes índices sobre a sobrevida (DELLA PORTA, 2015).

Podemos inferir, mas não afirmar, que pelo fato do estudo de validação utilizar-se de apenas pacientes portadores de SMD que não receberam nenhuma espécie de tratamento, enquanto todos os nossos pacientes receberam tratamento e inclusive, devido ao seu comportamento clínico e/ou refratariedade a outras terapêuticas, foram tratados com agentes hipometilantes, supõe-se pelo menos que a nossa amostra é composta de indivíduos teoricamente com apresentação clínica mais grave em relação à composição da amostra do grupo IWGP-M, apesar de na mesma haver pacientes de baixo risco e de alto risco pela categorização prognóstica (DELLA PORTA, 2015). Uma ratificação desta observação é que para este grupo de pesquisadores, a composição percentual dos indivíduos com WPSS equivalente à nossa categoria de alto risco foi de apenas 51%, enquanto para nós, esta representava a grande maioria com 84% (DELLA PORTA, 2015).

Como já detalhado anteriormente, nós pesquisamos a sobrevida livre de eventos para todos os pacientes do estudo, ou seja, portadores de SMD que receberam ciclos terapêuticos de agentes hipometilantes, tanto a partir do momento do diagnóstico clínico, quanto para o início desta nova abordagem de tratamento. Deste modo, a estimativa da média de sobrevida livre de eventos encontrada foi de 1381,9 dias, pouco mais de três anos e dez meses, e a estimativa da mediana de sobrevida foi de 567 dias, cerca de um ano e sete meses, calculadas desde o momento do diagnóstico. Estes valores, quando definidos para a época do início dos ciclos terapêuticos resultaram em uma estimativa média de sobrevida livre de eventos de 560,9 dias, aproximadamente um ano e sete meses, bem como uma estimativa de mediana de sobrevida livre de eventos de 322 dias, quase dez meses.

Destaca-se em relação a estes resultados a presença de valores extremos na amostra, como um paciente que foi “censurado”, ou seja, sucesso, que recebeu o primeiro e único ciclo de tratamento tão precocemente como dezessete dias antes que se estabelecesse o seu desfecho, entretanto, um outro componente da amostra, cujo desfecho estabelecido é de sucesso decorridos 2197 dias, cerca de seis anos, após o início do seu tratamento. A partir disto, percebe-se que os intervalos de tempo de sobrevida livre de eventos encontrados certamente foram influenciados por estes representantes “fora” da curva, bem como a

mediana parece ser um parâmetro estatístico bem mais realístico para ser utilizado para estas análises.

Quando nos deparamos com a figura que representa a curva de sobrevida livre de eventos da amostra para o momento do diagnóstico de SMD, observa-se uma linha vertical que define o marco temporal de 365 dias (um ano) após o diagnóstico e os resultados que detectamos para este momento nos demonstram que 69,2% dos pacientes apresentavam um desfecho favorável, sucesso, enquanto, o desfecho desfavorável, falha ao AHM, representava cerca de 30% do total. Destes resultados de desfecho desfavorável, a taxa global de transformação para LMA foi de 15,1%, uma taxa de sobrevida livre de eventos de 30,8% e uma taxa de óbito de 13,5% para o tempo de um ano após o diagnóstico. Considerando-se novamente os resultados obtidos pela análise comparativa entre AZA e DAC, realizada em 2013, a taxa de transformação para LMA dentro de um ano de acompanhamento clínico foi de 21% para a Azacitidina e de 22% para os que receberam Decitabina, portanto, de uma forma global nós verificamos uma frequência de evolução para LMA inferior a esta em termos de nosso GE (LEE et al., 2013). Em outro estudo comparativo entre AZA e DAC, envolvendo indivíduos portadores de SMD de baixo risco tratados com esquemas de baixas doses de AZA e DAC, publicado na revista *Blood*, a taxa de sobrevida livre de eventos verificada foi de 55% e de 74%, respectivamente para cada AHM (JABBOUR et al., 2017). Sendo assim, esta nossa mesma variável foi inferior ao que obtiveram para a AZA e inferior ao de DAC, mas vale a ressalva que nossos pacientes em sua maioria eram de alto risco, embora tenham recebido esquemas terapêuticos em doses convencionais, por vezes até possivelmente mais tóxicos.

Também foi definida a sobrevida livre de eventos da amostra para todo o período que compreende a ausência de tratamento com agentes hipometilantes, ou seja, definida da época do estabelecimento do diagnóstico de SMD até imediatamente antes da data de início desta terapêutica. Obtivemos uma mediana de sobrevida livre de eventos sem uso de agentes hipometilantes de 195 dias, correspondendo a 6,5 meses.

A sobrevida livre de progressão, avaliada para os momentos do diagnóstico e do início do uso de AHM, obtida foi, respectivamente, uma mediana de 515 dias, pouco mais de um ano e cinco meses, e de 300 dias, exatamente 10 meses.

Especificamente quando consideramos as medianas de tempo para evolução para uma LMA e sobrevida livre de eventos, para ambos os momentos de diagnóstico de SMD e início do uso de AHM, detectamos uma mediana de 1015 dias, quase dois anos e dez meses, e

de 464 dias, pouco mais de um ano e três meses para a variável LMA e uma mediana de 1726 dias, aproximadamente quatro anos e dez meses, e 300 dias, dez meses, para a variável óbito.

Os únicos fatores que demonstraram significativamente influenciar do ponto de vista estatístico, por Kaplan-Meier e confirmados por regressão logística Cox, a sobrevida livre de eventos dos pacientes quando da época do diagnóstico de SMD foram: o subtipo de SMD, com EB ou sem EB, portanto, os pacientes com subtipos menos graves da doença, ou seja, sem excesso de blastos, apresentaram uma mediana de tempo de sobrevida livre de eventos de pouco mais de três anos e três meses, cerca de mais de dois anos e um mês superior ao observado em relação aos componentes dos subtipos mais graves (com EB).

As outras variáveis se relacionam ao número de ciclos terapêuticos de AHM recebidos pelos pacientes, sendo assim, o menor número de ciclos que impactou significativamente sobre a sobrevida livre de eventos quando avaliada a partir do diagnóstico de SMD foi de três, enquanto os que receberam pelo menos cinco ciclos de AHM, além de se relacionarem com os maiores valores de significância estatística em relação à sobrevida livre de eventos, também foram a subdivisão que apresentou a maior mediana de tempo de sobrevida livre de eventos, ou seja, um pouco mais de três anos e três meses, bem maior que o encontrado para os que usaram menos de cinco ciclos, que foi uma mediana de apenas aproximadamente nove meses. Então, percebe-se uma diferença de dois anos e seis meses entre ambos os grupos quanto a este parâmetro.

A variável que demonstrou a maior mediana de tempo de sobrevida livre de eventos para a época do diagnóstico de SMD, apesar de não demonstrar significância estatística, foi pertencer à categoria de baixo risco do índice prognóstico WPSS, que foi aproximadamente uma mediana de cinco anos e sete meses.

Em termos das variáveis que influenciaram de forma estatisticamente significativa, comprovadamente por regressão logística Cox, o tempo de sobrevida livre de eventos dos pacientes em estudo, quando estabelecida a partir da data de início do uso terapêutico de AHM, obtivemos: contagem de plaquetas ao diagnóstico de SMD de pelo menos cinquenta mil por mm^3 , que resultou em uma mediana em torno de um ano de tempo de sobrevida livre de eventos, superando em pouco mais de seis meses o tempo obtido pela categoria com níveis plaquetários abaixo deste valor; a característica de não ser dependente transfusional de concentrado de plaquetas esteve relacionada a uma mediana de sobrevida livre de eventos de onze meses, superando em quase cinco meses a mediana do grupo dos que são dependentes transfusionais deste hemocomponente; as respostas terapêuticas nos parâmetros hematológicos eritrocitário e plaquetário, respectivamente, resultaram em tempo

de mediana de sobrevida livre de eventos similar para ambos, de mais de um ano e sete meses, portanto, os que não responderam em relação ao seu nível de hemoglobina sobreviveram uma mediana de tempo de um ano a menos que os respondedores e, quanto às plaquetas, os que não apresentaram melhora destas sobreviveram cerca de um ano e um mês a menos em relação aos respondedores.

A significância estatística acima referida também foi obtida a partir do número mínimo de três ciclos recebidos de AHM com mediana de tempo de sobrevida livre de eventos de quase um ano e três meses, entretanto, novamente, o uso de pelo menos cinco ciclos desta terapêutica foi o que resultou em maior mediana de tempo de sobrevida livre de eventos, quanto ao parâmetro de número de ciclos de AHM recebidos, com mais de um ano e sete meses, acima mais de um ano e quatro meses que a duração da sobrevida livre de eventos mediana daqueles que receberam um número inferior a cinco ciclos de AHM.

A última destas variáveis que demonstrou significância estatística em relação a sobrevida livre de eventos dos pacientes em estudo, quando estabelecida a partir da data de início do uso terapêutico de AHM foi a ocorrência de resposta terapêutica (completa ou parcial) a pelo menos um dos agentes hipometilantes (AZA ou DAC) que, além da significância estatística, foi, de todas as variáveis analisadas, a que resultou em maior tempo de mediana de sobrevida livre de eventos, ou seja, aproximadamente dois anos, superando em aproximadamente um ano e cinco meses a mediana de sobrevida livre de eventos obtida pelo grupo que não apresentou resposta terapêutica (completa ou parcial) a AZA nem a DAC.

Faz-se necessária uma importante observação quanto à influência do tipo de agente hipometilante utilizado em termos de sobrevida livre de eventos quanto ao momento do diagnóstico de SMD e início do uso de AHM. Quando olhamos detalhadamente os subgrupos uso isolado de AZA, uso isolado de DAC e uso sequencial de AZA e DAC, este último subgrupo apresentou uma tendência à significância estatística quando comparado ao grupo uso isolado de AZA, enquanto para o momento do início do uso de AHM foi demonstrada esta significância estatística quando comparados os dois subgrupos, com a categoria AZA e DAC obtendo um $p=0,027$ em termos desta comparação. Esta observação nos demonstra que apesar de os pacientes apresentarem falha terapêutica a um dos agentes hipometilantes, seja Azacitidina ou Decitabina, vale a pena fazer uma tentativa terapêutica com o outro agente que não foi empregado, pois esta conduta apresenta um impacto significativo em termos de sobrevida livre de eventos para os pacientes assim tratados. É possível que a pequena amostra que representa esta categoria, com apenas sete pacientes tendo feito uso sequencial de ambos os AHM, tenha contribuído para que os resultados não

tenham sido ainda melhores, com esta significância não tendo sido verificada para o momento do diagnóstico de SMD.

A literatura corrobora esta nossa verificação em termos de uso sequencial de AHM para tratamento de SMD, como já apresentado antes ao compararmos os resultados de nosso subgrupo que usou AZA e DAC com um estudo que aborda esta questão do benefício do tratamento sequencial (APURI et al., 2017). Os fundamentos para esta conduta começaram a se desenhar com uma publicação de 2010 em que comparam as atividades de AZA e de DAC sobre as linhagens de células leucêmicas, desmistificando a ideia de que estas drogas, ao contrário do que se pensava, não possuem mecanismos de ação totalmente similares (HOLLENBACH et al., 2010). Estes autores demonstraram que AZA e DAC possuem ações diferenciadas sobre a viabilidade celular, a síntese protéica, o ciclo celular e a expressão gênica, portanto, um agente pode promover efeitos terapêuticos que o outro não origina (HOLLENBACH et al., 2010).

6 Conclusão

As únicas variáveis, na amostra pesquisada, em que se verificou impacto significativo em termos de sobrevida dos pacientes em tratamento com AHM foram: pertencer aos subtipos mais graves de SMD, fazer uso de pelo menos três ciclos de AHM, possuir contagem de plaquetas de pelo menos 50 mil/mm³ ao diagnóstico, ausência de dependência transfusional de hemocomponentes plaquetários, apresentar resposta terapêutica à AZA ou DAC, bem como resposta terapêutica nas séries eritrocitária ou na plaquetária ao hemograma ao longo do acompanhamento clínico.

A população idosa e a categorização de alto risco pelos escores IPSS-R e WPSS predominaram na composição populacional, enquanto pacientes com risco baixo predominaram em termos do MDS-CI e aqueles com escore alto predominaram pelo ICCAI, parecendo este ser mais útil por avaliar uma gama mais ampla de comorbidades. Entretanto, nenhum escore prognóstico avaliado e nenhum dos índices de comorbidades demonstrou significativamente influenciar desfechos clínicos, respostas terapêuticas e muito menos a sobrevida dos pacientes.

A terapia hipometilante demonstrou ser uma alternativa suportável do ponto de vista de um perfil de reações adversas contornáveis com as opções terapêuticas disponíveis. Apesar da AZA ter sido o AHM mais utilizado, a DAC apresentou um perfil de respostas clínicas um pouco mais favorável para a nossa amostra, bem como a implementação do uso sequencial de um AHM após a falha do outro impactou de forma significativa a sobrevida. Apresentar um nível de hemoglobina de 8,0 g/dL ou mais ao início do uso de AHM foi a única variável que influenciou de forma significativa a resposta terapêutica a estes AHM.

Percebemos que apresentar resposta terapêutica aos AHM não influencia nos desfechos clínicos observados, embora o faça em termos de sobrevida, especialmente se ocorrem em parâmetros hematológicos eritrocitários e plaquetários. As nossas respostas terapêuticas obtidas podem ser consideradas pobres, mas certamente foram influenciadas por uma mediana baixa de número de ciclos de AHM utilizados e por fatores como interrupções no uso continuado do tratamento de alguns pacientes, além da necessidade de redução da dose terapêutica, em situações de ocorrência de citopenias ao hemograma relacionadas ao uso destes agentes hipometilantes.

REFERÊNCIAS

- ADÈS L, ITZYKSON R et al. Myelodysplastic syndromes. **Lancet** 2014;383:2239-52.
- APURI, S et al. Evidence for Selective Benefit of Sequential Treatment with Hypomethylating agents in Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS). **Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia** 2017, doi: 10.1016/j.clml.2016.10.003
- ARBER, DA, et al. The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia. **Blood**. 2016; 127(20):2391-2405
- BELLI, CB, et al. Myelodysplastic Syndromes in South America: A Multinational Study of 1080 patients. **Am. J. Hematol.** 2015; 90:851–858.
- 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.** São José do Rio Preto: july/sept.2006, Vol28no.3.
- BRECCIA, M et al. MDS-specific comorbidity index is useful to identify myelodysplastic patients who can have better outcome with 5-azacitidine. **Haematologica** 2012; 97(2):e2. DOI: 10.3324/haematol.2011.059808
- BRECCIA, M et al. Evaluation of overall survival according to MDS - specific comorbidity index in a large series of myelodysplastic syndromes. **Haematologica**. 2011;96(10)e41-e42.
- BRUNNING RD, et al: Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. World Health Organization classification of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France. **International Agency for Research on Cancer (IARC)**. Press 2008;88-93.
- CAZZOLA M, MALCOVATI L: Myelodysplastic syndromes—coping with ineffective hematopoiesis. **N Engl J Med** 2005;352:536–8.
- CHARLSON, ME et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J Chronic Dis**. 1987;40(5):373-383.
- CHESON, BD et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. **Blood Journal** v. 108, n. 2, p. 419–425, 2006.
- COGLE CR. Incidence and Burden of the Myelodysplastic syndromes. **Curr Hematol Malg Rep** 2015;10:272-281.
- COGLE CR. Radiation alone for solid tumor and the questionable development of therapy-related myelodysplastic syndromes. **J Natl Cancer Inst** 2014;106(3):dju025.

CONLEY, AP; STEVENSON, W; GARCIA-MANERO, G. Review of the Response Criteria for Myelodysplastic Syndrome. **European Oncology** 2008;4(1):54-6 DOI: <http://doi.org/10.17925/EOH.2008.04.1.54>

DELLA PORTA, MG. Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWGP-M). **Leukemia** 2015 Jul;29(7):1502-13. DOI 10.1038/leu.2015.55

DELLA PORTA, MG et al. Risk stratification based on both disease status and extra – hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. **Haematologica**. 2011;96(3):441-9

EFFICACE, F; GAIDANO et al. Prevalence, severity and correlates of fatigue in newly diagnosed patients with myelodysplastic syndromes. **Br J Haematol**. 2015 Feb;168(3):361-70.

FENAUX, P, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. **Lancet Oncol** 2009;10:223-32.

FENAUX, P et al. ESMO Guidelines Working Group. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**. 2014;25 (Supplement 3): iii57–iii69

FENAUX, P et al, for the International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. **Lancet Oncol** 2009; 10: 223–32.

GARCIA - MANERO, G. Modifying the epigenome as a therapeutic strategy in myelodysplasia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**. 2007:405-11

GARCIA - MANERO, G et al. Phase 1 study of the histone deacetylase inhibitor vorinostat (suberylanilide hydroxamide acid [SAHA]) in patients with advanced leukemias and myelodysplastic syndromes. **Blood** 2008;111:1060–6.

GARCIA, JS; JAIN, N; GODLEY, LA. An update on the safety and efficacy of decitabine in the treatment of myelodysplastic syndromes. **OncoTargets and Therapy** 2010;3 1-13.

GARCIA-MANERO, G et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. **Leukemia**. 2008;22(3):538-43.

GORE, SD et al. Combined DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibition in the treatment of myeloid neoplasms. **Cancer Res** 2006;66:6361–9.

GRANT, S. New agents for AML and MDS. **Best Pract Res Clin Haematol**. 2009; 22:501–507.

GREENBERG, PL et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. **Blood**. 1997;89(6):2079-2088.

GREENBERG, PL et al., JM; **NCCN Guidelines** Version 2.2018 Panel Members. Myelodysplastic Syndrome. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 2.2018. Disponível em http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf

GREENBERG, PL et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. **Blood** 2012;120(12):2454-2465.

GRIFFITHS, EA; GORE, SD. Epigenetic Therapies in MDS and AML. **Adv Exp Med Biol**. 2013;754:253-83.

GURION, R et al. 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome – systematic review and meta-analysis (Reply to Kumar et al. and to Herbst et al.) **Haematologica**. 2010; 95(1):343-344.

HOLLENBACH, PW et al. A comparison of Azacitidine and Decitabine Activities in Acute Myeloid Leukemia Cell Lines. **PLoS One** 2010; 5(2): e9001 DOI 10.1371/journal.pone.0009001

HOWLANDER, N et al. **SEER Cancer Statistics Review**, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015. Disponível em <http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/results_single/sect_30_table.01.pdf>. Acesso em 24 de outubro de 2015.

HUDE, Q et al. Updating and validating the Charlson Comorbidity Index and Score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. **Am j Epidemiol** 2011;173:676-682.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – **IBGE**. Projeção da população. Disponível em <<http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>>. Acesso em 26 de junho de 2018.

ISSA, JPJ. The myelodysplastic syndrome as a prototypical epigenetic disease. **Blood**.2013;121(19):3811-3817.

ITZYKSON, R; FENAUX, P. Epigenetics of myelodysplastic syndromes. **Leukemia**. 2014;28:497-506.

JABBOUR, E et al. A randomized phase II study of low-dose decitabine versus low-dose azacitidine in lower risk MDS and MDS/MPN. **Blood** 2017 Aug 3;130:1514-1522 DOI: 10.1182/blood-2017-06-788497

KADLCKOVÁ, E et al. Verification of Survival Predictors in Elderly Patients with Myelodysplastic Syndrome from Outpatient Clinical Practice. **International Journal of Gerontology** 2018; 12:27-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijge.2017.06.001>

KANTARJIAN, H et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. **Cancer** 2006; 106: 1794–803.

KO, M et al. Impaired hydroxylation of 5-methylcytosine in myeloid cancers with mutant TET2. **Nature**. 2010;468(7325):839-843.

LEE, YG et al. Comparative analysis between azacitidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndromes. **British Journal of Haematology** 2013; 161:339-347. DOI10.1111/bjh.12256

LÜBBERT, M et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. **J Clin Oncol** 2011; 29: 1987–96.

MAGALHÃES, SMM et al. Bone marrow aggregates in myelodysplastic syndromes: incidence, immunomorphological characteristics and correlation with clinical features and survival. **Leukemia Research** 2002; 26:525-530.

MAGALHÃES, SMM. Síndromes Mielodisplásicas – diagnóstico de exclusão Myelodysplastic syndromes – Diagnosis by exclusion. **Rev. Bras. hematol. hemoter.** 2006; 28(3):175-177 .

MAGALHÃES, SMM et al. Epidemiological and Clinicopathological Data From the Brazilian Registry of Patients with Myelodysplastic Syndromes and Comparative Analysis between different geographic areas. **53rd ASH Annual Meeting and Exposition**, 2010, Saturday, December 4.

MALCOVATI, L; et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. **J Clin Oncol**. 2007 Aug 10; 25(23):3503-10.

MCQUILTEN, ZK et al. Myelodysplastic syndrome incidence, transfusion dependence, health care use, and complications: an Australian population-based study 1998 to 2008. **Transfusion**. 2013;53:1714-21.

MCQUILTEN, ZK et al. Underestimation of myelodysplastic syndrome incidence by cancer registres: results from a population-based data linkage study. **Cancer**. 2014;120:1686-94.

MUKHERJEE, S et al. Risk for developing myelodysplastic syndromes in prostate cancer patients definitively treated with radiation **J Natl Cancer Inst.** 2014; 106(3):djt462.

NEUKIRCHEN, J et al. Incidence and prevalence of patients with myelodysplastic syndromes (MDS) in Düsseldorf 1996-2005. **LeukRes**. 2011;35:1591-6.

PLATLATZBECKER, U et al. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. **Leukemia** 2012; 26: 381–89.

ROLLISON, DE et al: Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. **Blood** 2008;112:45-52.

SANTAMARIA, C et al. Impaired expression of DICER, DROSHA, SBDS and some microRNAs in mesenchymal stromal cells from myelodysplastic syndrome patients. **Haematologica** 2012; 97:1218–1224.

SANTINI, V et al. Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. **Eur J Haematol.** 2010; 85(2): 130-138. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2010.01456.x.

SEKERES MA. The epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. **Hematol Oncol Clin Am** 2010; 24:287-294 DOI: 10.1016/j.hoc.2010.02.011.

SHAPIRO, RM; LAZO-LANGNER, A. Systematic review of azacitidine regimens in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. **BMC Hematology** 2018;18:3 DOI 10.1186/s12878-017-0094-8

SILVERMAN, LR et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with Myelodysplastic Syndrome: Studies 8421, 8921 and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. **J Clin Oncol** 24:3895-3903, 2006 DOI: 10.1200/JCO.2005.05.4346

SILVERMAN, LR et al. Azacitidine (Aza C) in myelodysplastic syndromes (MDS), CALGB studies 8421 and 8921. **Ann Hematol** 68:A12, 1994 (abstr 46)

STEESSMAN, DP; STONE, RM. Practical Recommendations for Hypomethylating Agent Therapy of Patients With Myelodysplastic Syndrome. **Hematol Oncol Clin N Am.** 2010;24:389-406.

TEFFERI A, VARDIMAN JW.: Myelodysplastic Syndromes. **N Engl J Med** 2009;361:1872-85.

TRUBIANO, JA et al. Incidence, etiology and timing of infections following azacitidine therapy for myelodysplastic syndromes. **Leukemia and Lymphoma** 2017; 1042-8194(Print)1029-2403(Online)<http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2017.1295141>

VALENT, P et al: Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: consensus statements and report from a working conference. **Leuk Res** 2007; 31: 72–36.

VARDIMAN, JW et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. **Blood.** 2009;114:937-951.

VASSALO J, MAGALHÃES SMM. Síndromes mielodisplásicas e mielodisplásicas/mieloproliferativas. **Rev Bras. Hemoter** 2009;31(4):267-272.

XIE, M; JIANG, Q; XIE, Y. Comparison between Decitabine and Azacitidine for the

Treatment of Myelodysplastic Syndrome: A Meta-analysis with 1,392 subjects. **Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia**. 2014; S2152-2650(14)00154-2. DOI 10.1016/j.clml.2014.04.010

YANG, B et al. A comparison of therapeutic dosages of decitabine in treating myelodysplastic syndrome: a meta-analysis, **Ann Hematol** 2017 Springer-Verlag GmbH Germany 2017 DOI: 10.1007/s00277-017-3102-y

ANEXOS

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO IMPACTO TERAPÊUTICO DO USO DE AGENTES HIPOMETILANTES SOBRE A SOBREVIVÊNCIA GERAL EM PACIENTES PORTADORES DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICA, CORRELACIONANDO COM FATORES CLÍNICOS, HEMATOLÓGICOS, CITOGENÉTICOS E ÍNDICES PROGNÓSTICOS.

Pesquisador Responsável: Roberto Libório Feitosa

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55081416.1.0000.5045

Submetido em: 24/06/2016

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER CANTIDIO

Situação da Versão do Projeto: Aprovado

Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_678432

Título da Pesquisa: ESTUDO DO PERFIL DEMOGRÁFICO E CLÍNICO-HEMATOLÓGICO DE PACIENTES PORTADORES DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICA EM USO DE AGENTES HIPOMETILANTES

Pesquisador Responsável: Roberto Libório Feitosa

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 67313617.0.0000.5040

Submetido em: 19/04/2017

Instituição Proponente: Hospital Geral de Fortaleza/SUS

Situação da Versão do Projeto: Aprovado

Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_887400

APÊNDICE

Questionário padronizado para coleta de dados de pacientes acompanhados por Síndrome Mielodisplásica

1) IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____ Idade: _____

Prontuário: _____; Sexo: M (), F ();

Procedência: _____ Profissão: _____

2) DADOS do DIAGNÓSTICO / ACOMPANHAMENTO:

Início de acompanhamento em: _____ Data da Coleta de Dados: _____

Época da Coleta de dados pós – acompanhamento (Ciclos): ≤ 03 (); 04 - 06 (); 07 – 09 (); 10 - 12 (); 13 – 15 (); 16 - 18 (), 19 – 21 (), 22 – 24 ()

Diagnóstico de SMD e subtipo baseado na Classificação da OMS (2008) ou da FAB:

2) DADOS ANTROPOMÉTRICOS:

Peso (Kg): _____; Altura (m): _____; Área de superfície corpórea (m²): _____

3) TERAPÊUTICA ESPECÍFICA para SMD:

Suporte Transfusional: Hemácias – Sim (), Não (). Quantos: 0-4 (), 5-8 (), 9-12 (), 13-16 (), 17-20 (), > 20 (); Plaquetas: Sim () Não () Quantidade:

Fatores estimuladores de colônia: G - SCF – Sim (), Não (),

Dose/tempo: _____

Eritropoietina: Sim (); Não (), Dose/tempo:

Imunossupressores: GAT – Sim (), Não (); GAL – Sim (), Não (); CSA – Sim (), Não ()

Talidomida – Sim (), Não (), Dose/tempo: _____

Lenalidomida – Sim (), Não (), Dose/tempo:

Uso de Hipometilante: Sim (), Não (); Se sim: AZA (), DAC (); SC (), EV (); Tempo de Uso: _____

Dose:

Número de ciclos: _____

Quimioterapia: Sim (), Não (); Esquema: _____

Transplante de Células – Tronco Hematológicas: Sim (), Não ()

4) ESCORES CLÍNICOS e de PROGNÓSTICO:

Estado de Performance Clínico (ECOG): 0 (), 1 (), 2 (), 3 (), 4 ()

IPSS: Baixo (), Intermediário – 1 (), Intermediário – 2 (), Alto ()

R - IPSS: Muito baixo (), Baixo (), Intermediário (), Alto (), Muito Alto ()

WPSS: Muito baixo (), Baixo (), Intermediário (), Alto (), Muito Alto ()

MDS - CI: Pontuação 0 (), 1 (), 2 (), > 2 (). Risco Baixo (), Intermediário (), Alto ().

Índice de Charlson corrigido pela idade (ICC – I): 0 (), 1 (), 2 (), 3 (), 4 (), > 4 ()

5) COMORBIDADES:

Peso 1: ICC – Sim (); IAM – Sim (); Doença Vascular Periférica – Sim ();

Demência – Sim (); Úlcera – Sim (); Doença Cerebrovascular - Sim ();

Doença Pulmonar Crônica – Sim (); Doença Crônica do Fígado ou Cirrose – Sim ()

Doença Tecido Conjuntivo – Sim ()

Peso 2: Diabetes Mellitus – Sim (); Disfunção Renal moderada ou severa – Sim () Hemiplegia – Sim ();

Tumor – Sim (); Leucemia - Sim (); Linfoma - Sim ()

Peso 3: Doença do fígado severa ou moderada – Sim ()

Peso 6: Tumor Maligno, metástase – Sim ();

Outras : HAS – Sim (); ICO crônica – Sim (); HIV (); HBV crônico – Sim (); HVC - Sim ()

6) REAÇÕES ADVERSAS AOS HIPOMETILANTES:

a) Hematológicas:

b) Dermatológicas:

c) Gastrointestinais:

d) Nefrológicas:

e) Infeciosas:

f) Neurológicas:

g) Cardiovasculares:

h) Outras:

Exames de Hemograma (Datas):

Biópsia de Medula Óssea (Datas):

Avaliação Citogenética (Datas):