

SINDROMES MIELODISPLÁSTICAS

tratamento de alto risco

SINDROMES MIELODISPLÁSTICAS – tratamento de alto risco

Autoria: Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH)

Participantes: Magalhães S, Buzzini RF, Bernardo WM.

Elaboração final: 23 de agosto de 2017.

Método de coleta de evidências:

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências (*Evidence-Based Medicine*), em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica, melhorando assim a qualidade da assistência médica.

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o **P** corresponde aos **Pacientes com síndrome mielodisplásticas de alto risco**, **I** de indicador com **tratamentos de interesse** e **O** de desfecho sobre o tratamento, **prognóstico**.

A partir da pergunta estruturada identificamos os descritores que constituíram a base da busca da evidência nas bases de dados: Medline-Pubmed. Assim, 24 estudos foram achados e selecionados para responder à dúvida clínica (**Anexo I**).

Dúvida Clínica:

Quais são os tratamentos existentes para Síndromes Mielodisplásticas de alto risco?

Grau de recomendação e força de evidência:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos / estudos não controlados.

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivo:

O objetivo desta diretriz é avaliar os tratamentos existentes e de interesse para Síndromes Mielodisplásticas (SMD) de alto risco.

Conflito de interesse:

Não há conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado autores.

INTRODUÇÃO

A SMD é resultado de um processo de múltiplas etapas, incluindo alterações em mecanismos epigenéticos, como na metilação do DNA. Dentro deste racional, drogas hipometilantes são potenciais alvos farmacológicos. Duas drogas, decitabina e 5-azacitidina têm sido amplamente estudadas no tratamento das SMD de alto risco.¹ A 5-azacitidina e decitabina foram liberadas pelo FDA para uso em SMD, respectivamente, em 2004 e 2006.

5-azacitidina (5-aza)

5-aza é um análogo nucleosídeo, com ação antitumoral. Seu metabólito reduzido inibe a DNA metiltransferase, enzima responsável pela metilação da síntese do DNA, resultando na síntese de DNA hipometilado, com consequente mudança na transcrição e expressão gênica.

Cento e noventa e um pacientes com SMD receberam 5-aza (75mg/m²/d subcutâneo por 7 dias a cada 28 dias) ou suporte clínico. A resposta ocorreu em 60% dos pacientes que receberam 5-aza (7% resposta completa, 16% parcial, 37% melhora hematológica) comparada aos 5% (melhora) que receberam suporte clínico (p<0,001). A mediana de tempo para transformação leucêmica ou morte foi de 21 meses para 5-aza vs 13 meses para o suporte clínico (p=0,007). Análises de sobrevida utilizando 6 meses como tempo de ponto de corte (comparando sobrevida naqueles que receberam 5-aza randomizados com aqueles que receberam no *crossover* antes dos 6

meses e com aqueles que permaneceram no grupo que recebeu suporte clínico ou realizou *crossover* após 6 meses) revelaram mediana de sobrevida nesses 3 grupos de 18, 14 e 11 meses, respectivamente. Os pacientes que receberam 5-aza tiveram uma melhora na sobrevida comparada com o grupo que recebeu suporte ($p=0.003$). Transformação para LMA ocorreu como primeiro evento em 15% dos pacientes no grupo que recebeu 5-Aza e em 38% nos que receberam suporte ($p=0.001$)¹(A).

Em outro estudo, 358 pacientes com SMD de alto risco foram randomizados para receber tratamento convencional (suporte clínico, baixas doses de citarabina ou quimioterapia) ou 5-aza ($75\text{mg}/\text{m}^2$ por 7 dias subcutâneo a cada 28 dias, por no mínimo 6 ciclos). Após uma mediana de seguimento de 21,1 meses, a mediana de sobrevida global foi de 24,5 meses no grupo da 5-aza comparada com 15 meses no grupo do tratamento convencional ($p=0.0001$). Após dois anos de seguimento, a sobrevida global foi de 50,8% e 26,2%, respectivamente ($p<0.0001$). A sobrevida global foi melhor com 5-aza para todos os subtipos citogenéticos, especialmente no grupo com $-7/7q-$. A média de tempo de transformação para LMA foi de 17,8 meses no grupo da 5-aza comparada a 11,5 meses no grupo do tratamento convencional ($p<0.0001$). A proporção de pacientes com remissão completa e parcial foi significativamente maior no grupo da 5-Aza (29%) do que no grupo de tratamento convencional (12%). Houve melhor taxa de independência transfusional (45% vs 11%, $p<0.0001$) e redução para 33% da necessidade de uso de antibióticos endovenosos no grupo com 5-Aza comparado como o grupo de melhor tratamento convencional²(A).

Decitabina

A decitabina (5-aza-2'-deoxicitidina) depleta indiretamente a metilcitosina levando à hipometilação de genes promotores alvo. Foi aprovada para pacientes com ou sem tratamento prévio de SMD, SMD *de novo* ou secundária, todos os subtipos FAB e para SMD com risco IPSS intermediário-1, intermediário-2 e alto risco.

Em estudo aberto, randomizado, 1:1, multicêntrico nos EUA e Canadá, 170 pacientes com SMD foram randomizados para decitabina, 15mg/m² em infusão intravenosa, por 3 horas, a cada 8 horas, por 3 dias (dose de 135mg/m² por ciclo) repetida a cada 6 semanas ou melhor tratamento de suporte. De acordo com os critérios do *International Working Group (IWG) 2006* houve melhor taxa de resposta (17%), incluindo resposta completa (9%) no grupo com decitabina (p<0,001). A mediana de tempo de resposta foi de 10,3 meses, associada com independência transfusional. Pacientes de risco intermediário-2 ou alto (IPSS) apresentaram maior sobrevida global do que o grupo com tratamento de suporte (12 meses vs 6,8 meses, p=0,03). Houve ainda maior taxa de remissão citogenética (35% vs 10%) e melhora hematológica (30% vs 7%)³(A).

Em estudo randomizado decitabina *versus* melhor tratamento de suporte realizado pelo *European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group*, 233 pacientes com SMD de risco intermediário-2 ou alto pelo IPSS, com 60 ou mais anos e inelegíveis para quimioterapia, foram incluídos. A decitabina foi utilizada na dose de 15mg/m², infusão intravenosa por 4 horas, 3 vezes ao dia, por 5 dias com repetição do ciclo a cada 6 semanas. A sobrevida global foi de 10,1 meses para o grupo de decitabina e 8,5 meses para o grupo de suporte (p=0,38), havendo menor taxa de transformação

leucêmica no primeiro grupo (22% vs. 33%, $p = 0,036$). Houve melhor taxa de resposta completa (13% vs 0%), resposta parcial (6% vs 0%), melhora hematológica (15% vs 2%) e maior taxa de neutropenia febril de graus 3 e 4 (22% vs 7%) no grupo tratado com decitabina⁴(A).

Trinta e sete pacientes com SMD de risco intermediário a alto risco (IPSS) receberam 15-20mg/m² de decitabina intravenosa, administrada por 1h, diariamente, por 5 dias, a cada 4 semanas. Os pacientes que receberam a dose de 20mg (n=34) apresentaram toxicidade não hematológica de grau 3 ou maior, incluindo infarto cerebral (n=1) e hematoma subdural (n=1). Mielosupressão foi frequente e 17 pacientes receberam fator estimulador de colônias granulocíticas (G-CSF). Um paciente apresentou neutropenia grau 4 e foi excluído do estudo. Dos 37 pacientes, resposta completa (CR), resposta parcial (PR), resposta completa medular e melhora hematológica definida pelo IWG 2006⁵(D) foram observadas em 7 (18,9%), 3 (8,1%) e 2 (5,4%) e 4 (10,8%) pacientes, respectivamente. No início do estudo a porcentagem de pacientes independentes de transfusões era de 26%, após 5 ciclos de tratamento esse percentual aumentou para 41% dos pacientes. A taxa de sobrevida livre de leucemia em 2 anos de foi de 52%⁶(B).

Estudo randomizado realizado com 77 pacientes portadores de SMD em estágios avançados e 18 com Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC) comparou três diferentes esquemas terapêuticos com decitabina (20 mg/m² por via intravenosa diariamente durante 5 dias, 20 mg/m² por via subcutânea diariamente durante 5 dias, e 10 mg/m² por via intravenosa ao dia durante 10 dias. O primeiro esquema foi escolhido como ótimo, levando a maior taxa de resposta completa (39% vs 21% vs 24% $p < 0,05$)⁷(A).

Uma metanálise envolvendo 11 estudos e 1392 pacientes foi realizada para comparar a eficácia, toxicidade e sobrevida da azacitidina e decitabina. A resposta parcial e melhora hematológica foram significativamente melhores com o uso da azacitidina. Quando comparada com terapia de suporte, só a azacitidina conseguiu mostrar melhora de sobrevida e do tempo para progressão. Não houve diferença entre as duas drogas com relação à resposta completa, independência transfusional ou toxicidade hematológica de graus 3 e 4. Especialmente para pacientes de alto risco e com idade acima de 75 anos, o tratamento com azacitidina está recomendado como primeira linha, já que induz melhor resposta global e maior sobrevida⁸(**B**).

No estudo de fatores prognósticos preditivos de resposta à azacitidina em 282 pacientes de alto risco foram incluídos como marcadores adversos independentes a *performance status*, a citogenética desfavorável, a presença de blastos no sangue periférico e a dependência transfusional⁹(**B**).

Apenas estudos retrospectivos e com um pequeno número de casos objetivaram avaliar o possível benefício do tratamento sequencial com drogas hipometilantes para a SMD de alto risco.

Decitabina+Talidomida

A eficácia da associação da talidomida à decitabina foi avaliada em um estudo randomizado. A talidomida é uma droga de baixo custo e que apresenta amplos efeitos imunomoduladores, como a *down-regulation* do fator de necrose tumoral alfa, *up-regulation* de moléculas de adesão e inibição da angiogênese.

Setenta de cinco pacientes de alto risco pelo IPSS receberam talidomida + decitabina ou a última droga isolada. A sobrevida global em 2 anos no primeiro grupo foi superior à do segundo (50.6% vs 40.2%- $p < 0,05$). As taxas de resposta global, resposta completa e parcial, sobrevida livre de LMA e efeitos colaterais não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos¹⁰(B). **Quimioterapia em baixas doses**

Baixas doses de citarabina (Ara-C) e de melfalano oral têm sido utilizadas em pacientes com SMD.

Em estudo randomizado, fase 3, 141 pacientes com SMD foram randomizados para receberem baixas doses de Ara-C (10mg/m² duas vezes ao dia por via subcutânea) ou terapia de suporte. Não houve diferença em relação à sobrevida global ou ao tempo para progressão para LMA. Houve maior taxa de infecções e maior independência transfusional no grupo tratado com Ara-C¹¹(A).

Dois estudos com pequeno número de pacientes portadores de SMD ou LMA e não randomizados tratados com baixas doses de melphalan (2mg/d por via oral) mostraram taxa de resposta completa em torno de 30%, em um deles a mediana de resposta se situou em 14,5 meses^{12,13}(B).

Quimioterapia intensiva

O estudo que randomizou pacientes com SMD de alto risco para receber tratamento convencional (suporte clínico, baixas doses de citarabina ou quimioterapia) ou 5-aza (75mg/m² por 7 dias a cada 28 dias, por no mínimo 6 ciclos) falhou em estudo de subanálise em demonstrar diferença na sobrevida de pacientes tratados com quimioterapia ou 5-aza, provavelmente pelo pequeno número de pacientes alocados²(**A**).

Estudo retrospectivo comparando historicamente pacientes com SMD submetidos à quimioterapia intensiva ou decitabina, pareados de acordo com o risco calculado pelo IPSS mostrou maior sobrevida global e menor taxa de mortalidade na indução com a decitabina¹⁴(**B**).

Outros estudos utilizando esquemas com poliquimioterapia em esquemas semelhantes aos utilizados para LMA foram testados, mas não sob forma de estudos randomizados. Em trabalho utilizando 510 portadores de SMD de alto risco com aplicação de vários esquemas quimioterápicos (topotecano-citarabina; idarrubicina-citarabina; topotecano-citarabina e ciclofosfamida e fludarabina-citarabina), mostrou-se taxa de resposta completa de 55%, mortalidade de indução de 17%, e 8% de taxa de sobrevida em 5 anos. Pacientes mais jovens e com cariótipo normal mostraram melhor resposta global e o esquema com topotecano apresentou a menor taxa de complicações¹⁵(**B**).

O esquema FLAG foi utilizado em 42 pacientes com SMD (AREB e AREB-t), com taxa de remissão completa de 74%, morte na indução de 9% e 17% de resistência, mediana de duração de remissão de 13 meses. A presença de cariótipo complexo conferiu pior resposta¹⁶(B).

Transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH)

O TCTH alogênico é a única modalidade curativa para SMD. Em suas várias modalidades (relacionado, não relacionado, mieloablativo ou de intensidade reduzida), com diferentes fontes de células (medula óssea, sangue periférico), realizados em várias fases da doença, com ou sem tratamentos prévios e em diversos centros, os resultados são bastante diversos em relação à sobrevida livre de doença (30-50%), mortalidade relacionada ao procedimento (37-68%) e recaída da doença (24-58%). Menos da metade dos pacientes, portanto, são curados. A maioria apresenta falha por mortalidade relacionada ao tratamento (MRT) e, atualmente, principalmente por recidiva da doença. Os fatores que impactam a falha do tratamento são relacionados à doença (percentual de blastos, citopenias, fibrose medular, citogenética e mutações), com impacto sobretudo na recidiva; ao doente (idade, *performance status*, comorbidades e dependência transfusional), com impacto principalmente na MRT e aos fatores relacionados ao transplante, com impacto ora na recidiva ora na MRT. Um sistema de escore prognóstico para evolução de pacientes submetidos ao transplante alogênico em SMD foi recentemente proposto, a partir da análise de 2.133 pacientes¹⁷(B).

Estudo randomizado de fase 3 comparou o valor do TCTH alogênico vs autólogo e quimioterapia em pacientes com SMD (IPSS intermediário-1, intermediário-2, alto risco) ou LMA secundária a SMD. Foram analisados 168 doentes que atingiram a remissão completa após um ciclo de quimioterapia. Aqueles que possuíam irmão HLA compatível foram encaminhados para realização de TCTH alogênico após 1 ciclo de quimioterapia de consolidação. Pacientes sem doador e em remissão completa após o curso de consolidação foram distribuídos aleatoriamente entre um segundo curso consolidação e transplante autólogo com fonte de células de sangue periférico. A presença de um doador com células-tronco resultou em melhor sobrevida livre de doença em pacientes com características citogenéticas intermediárias ou ruins, ao passo que nenhuma diferença significativa foi observada entre os pacientes com ou sem um doador em uma categoria de baixo risco citogenético. O transplante autólogo não forneceu maior sobrevida do que a quimioterapia intensiva¹⁸(**A**)

A intensidade do regime de condicionamento, mieloablativo ou de intensidade reduzida, foi estudada em dois ensaios clínicos prospectivos randomizados. Um deles foi precocemente interrompido pela elevada incidência de recidiva no braço do condicionamento de intensidade reduzida¹⁹(**B**).

No segundo estudo, conduzido pela Sociedade Europeia de Transplante de Medula Óssea (EBMT) em 129 pacientes, nenhuma diferença significativa foi observada entre os braços para MRT ou recidiva²⁰(**B**).

Doadores relacionados HLA idênticos são ainda a melhor opção.

Mais recentemente, analisando 1.728 pacientes, e utilizando o IPSS-R e a “*continuous-time multi-state model*” observaram um ganho de expectativa de vida para pacientes cujo TMO foi retardado das categorias de baixo risco para risco intermediário, nos pacientes mais jovens e naqueles que haviam feito hipometilante antes do transplante²¹(**B**).

Recentemente um consenso de recomendações para transplante halogênico em SMD foi publicado pela EBMT e pelo LeukemiaNet²²(**D**).

RECOMENDAÇÕES PARA USO DE HIPOMETILANTES

Tratamento com 5-azacitadina prolonga sobrevida global e diminui o risco de progressão para LMA em pacientes com SMD de alto risco, comparado às terapias convencionais. (A)

A decitabina aumentou a taxa de resposta, independência transfusional e reduziu o risco de transformação leucêmica, quando comparada ao tratamento de suporte. Os estudos foram controversos sobre a melhora na sobrevida global.

Talidomida associada à decitabina mostrou aumento de sobrevida global em comparação à decitabina isolada. As taxas de resposta global, resposta completa e parcial, sobrevida livre de LMA e efeitos colaterais não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. (B)

RECOMENDAÇÕES PARA USO DE HIPOMETILANTE, QUIMIOTERÁPICOS E TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO

5-azacitidina se mostrou superior à citarabina em baixas doses no tratamento da SMD de alto risco, resultando em melhor taxa de sobrevida global (A).

Em controle histórico, a decitabina se mostrou superior à quimioterapia intensiva resultando em maior sobrevida global e menor toxicidade (B).

Na ausência de trabalhos randomizados sugere-se uso de quimioterápicos em esquemas semelhantes à da LMA para portadores de SMD com mais de 10% de blastos, idade inferior a 65 anos, citogenética de bom prognóstico, sendo candidatos à intensificação com TCTH alogênico.

REFERÊNCIAS

1. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JF. Randomized controlled trial of 5-Azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*. 2002 May 15;20(10):2429-40.
2. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of 5-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 Mar;10(3):223-32. PMID: 19230772
3. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, DiPersio J, Klimek V, Slack J, de Castro C, Ravandi F, Helmer R 3rd, Shen L, Nimer SD, Leavitt R, R5-Aza A, Saba H. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer*. 2006 Apr 15;106(8):1794-803.
4. Lübbert M, Suci S, Baila L, Rüter BH, Platzbecker U, Giagounidis A, Selleslag D, Labar B, Germing U, Salih HR, Beeldens F, Muus P, Pflüger KH, Coens C, Hagemeyer A, Eckart Schaefer H, Ganser A, Aul C, de Witte T, Wijermans PW. 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. *Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):1987-96. PMID: 21483003
5. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108(2):419-25.
6. Oki Y, Kondo Y, Yamamoto K, Ogura M, Kasai M, Kobayashi Y, et al. Phase I/II study of decitabine in patients with myelodysplastic syndrome: a multi-center study in Japan. *Cancer Sci*. 2012 Oct;103(10):1839-47. PubMed PMID: 22816487.

7. Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, Huang X, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Bueso-Ramos C, Ravandi F, Estrov Z, Ferrajoli A, Wierda W, Shan J, Davis J, Giles F, Saba HI, Issa JP. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2007;109(1):52-57.
8. Xie M, Jiang Q, Xie Y. Comparison between decitabine and azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: a meta-analysis with 1392 participants. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015; 15: 22-8.
9. Itzykson R, Thépot S, Quesnel B, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Turlure P, Vey N, Recher C, Dartigeas C, Legros L, Delaunay J, Salanoubat C, Visanica S, Stamatoullas A, Isnard F, Marfaing-Koka A, de Botton S, Chelghoum Y, Taksin AL, Plantier I, Ame S, Boehrer S, Gardin C, Beach CL, Adès L, Fenaux P; Groupe Francophone des Myelodysplasies(GFM). Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacytidine. *Blood* 2011; 117: 403-411.
10. Zhao WH, Zeng QC, Huang BT, Li BS, Chen RL. Decitabine plus thalidomide yields more sustained survival rates than decitabine monotherapy for risk-tailored elderly patients with myelodysplastic syndrome. *Leuk Res*. 2015 Apr;39(4):424-8. PMID: 25721158.
11. Miller KB, Kim K, Morrison FS, et al. The evaluation of low-dose cytarabine in the treatment of myelodysplastic syndromes: a phase-III intergroup study. *Ann Hematol* 1992;65(4):162-16
12. Omoto E, Deguchi S, Takaba S, et al. Low-dose melphalan for treatment of high-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1996;10(4):609-614.
13. Denzlinger C, Bowen D, Benz D, Gelly K, Brugger W, Kanz L. Low-dose melphalan induces favourable responses in elderly patients with high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2000;108(1):93-95.
14. Kantarjian HM, O'Brien S, Huang X, Garcia-Manero G, Ravandi F, Cortes J, Shan J, Davisson J, Bueso-Ramos CE, Issa JP. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome: comparison with historical experience. *Cancer*. 2007 Mar 15;109(6):1133-7.
15. Kantarjian H, Beran M, Cortes J, et al. Long-term follow-up results of the combination of topotecan and cytarabine and other intensive chemotherapy regimens in myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2006;106(5):1099-1109.

16. Ferrara F, Leoni F, Pinto A, et al. Fludarabine, cytarabine, and granulocyte-colony stimulating factor for the treatment of high risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 1999;86(10):2006-2013.
17. Shaffer B C, Ahn K W, Hu Z H, et al. Scoring system prognostic of outcome in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelo- dysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1864–71.
18. de Witte T, Hagemeijer A, Suciú S, et al. Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. *Haematologica*. 2010;95(10):1754–1761.
19. Scott B L, Pasquini M C, Logan B R, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1154–61.
20. Kröger N, Iacobelli S, Franke G N, et al. Dose-reduced versus standard conditioning followed by allogeneic stem-cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome: a randomized phase III study of the EBMT (RICMAC Trial). *J Clin Oncol* 2017; 35: 2157–64.
21. Della Porta M G, Jackson C H, Alessandrino E P, et al. Decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with myelo- dysplastic syndrome stratified according to the revised International Prognostic Scoring System. *Leukemia* 2017Apr7. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2017.88>
22. Witte T, Bowen D, Robin M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129: 1753–62.
23. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.
24. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm.

ANEXO I

1. Questão Clínica

Quais são os tratamentos existentes para Síndromes Mielodisplásticas de alto risco?

2. Pergunta estruturada (PICO)

Paciente – Pacientes com SMD de alto risco

Intervenção – Hipometilantes (5-azacitidina e decitabina)

Quimioterapia de baixas doses (ARA-C em baixas doses, melfalana)

Poliquimioterapia à semelhança do tratamento da LMA

Transplante de células tronco hematopoéticas

Tratamento de suporte

Outcome – Prognóstico / Tratamento

3. Critérios iniciais de elegibilidade dos estudos

- Componentes do PICO
- Sem limite de período consultado
- Sem limite de idiomas considerados
- Texto completo disponível obrigatório

4. Fontes de informação científica consultadas

Medline (via PubMed), EMBASE, Central (Cochrane), Lilacs (via BVS), busca manual.

4.1. Estratégias de buscas utilizadas

#1: (Myelodysplastic Syndrome OR Myelodysplastic Syndromes OR Dysmyelopoietic Syndromes OR Dysmyelopoietic Syndrome OR Hematopoetic Myelodysplasia OR Hematopoetic Myelodysplasias) = 23074 estudos

5. Seleção dos estudos

Inicialmente selecionados pelo título, sequencialmente pelo resumo, e por fim através de seu texto completo, sendo este último submetido à avaliação crítica e extração dos resultados relativos aos desfechos.

6. Avaliação crítica e força da evidência

A força da evidência dos estudos foi definida levando em consideração o desenho do estudo e os correspondentes riscos de vieses, os resultados da análise (magnitude e precisão), a relevância e a aplicabilidade (Oxford/GRADE)^{21,22}.