



Protocolo de Atenção à Saúde

Uso da alfapoiatina e filgastrim na Síndrome Mielodisplásica do adulto

Área(s): RTD de Hematologia, Gerencia de Serviços de Internação, Diretoria de Serviços de Internação/CATES/SAIS

Portaria SES-DF Nº 0000 de data , publicada no DODF Nº 0000 de data .

1- Metodologia de Busca da Literatura

1.1 Bases de dados consultadas

O presente protocolo foi elaborado a partir da consulta da proposta de Protocolo para o Uso de Eritropoietina na Oncohematologia do Serviço de Hematologia e Hemoterapia do Hospital de Base - IGESDF e outros protocolos atualizados, como NCCN, Ministério da Saúde, além de artigos maior relevancia (PubMed)..

1.2 Palavra(s) chaves(s)

Síndrome mielodisplásica, mielodisplasia, anemia refratária, eritropoietina, alfapoiatina, filgastrim.

1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

Foram considerados 5 artigos de maior relevância no período de 2010 a 2022..

2- Introdução

2.1 Eritropoietina

A eritropoietina é o principal fator estimulante de colônias que regula a produção de glóbulos vermelhos (eritrócitos). Durante o período fetal o fígado é o maior produtor de eritropoietina, enquanto que na idade adulta o rim é o maior produtor. Esta produção de eritropoietina é regulada por um mecanismo sensível a concentração de oxigênio ofertada, basicamente, ao tecido renal.

Em pacientes sem insuficiência renal os níveis de eritropoietina são preditivos da resposta ao uso de eritropoietina exógena.

A eritropoietina disponível na SES é a alfapoiatina, amplamente utilizada na síndrome mielodisplásica.

2.2 Síndrome Mielodisplásica

A mielodisplasia é uma doença relativamente rara a incidência na população geral é de 4,5 para cada 100.000 pessoas por ano. Em paciente crianças/adolescentes e adultos jovens é raríssima com incidência de 0.1 para 100.000 habitantes por ano < 40 anos, chegando a 55,4 para 100.000 em pacientes com > 80 anos. Nesta população o tratamento se torna bastante complexo em virtude das comorbidades e da tolerância a tratamentos agressivos.

A síndrome mielodisplásica (SMD), de acordo com a OMS, pode ser classificada como:

#Não serão contempladas as síndromes mielodisplásicas/mieloproliferativas

Quadro 1. Classificação das SMDs segundo a Organização Mundial da Saúde 2016.

SUBTIPO	SANGUE	MEDULA ÓSSEA
SMD com displasia de linhagem única	Apenas um citopenia ou bicitopenia	Displasia > 10% das células e <5% de blastos
SMD com sideroblastos em anel	Anemia sem blastos	>15% de precursores eritroides com sideroblastos
SMD com displasia de múltiplas linhagens	Citopenias, <1000 monócitos	Displasia > 10% das células em 2 ou 3 linhagens, < 15% de sideroblastos em anel, <5% de blastos
SMD com excesso de blastos-1 (AREB-1)	Citopenias, 2-4% de blastos, <1000 monócitos	Displasia de uma linhagem ou múltiplas linhagens, 5 a 10% de blastos sem bastonetes de Auer
SMD com excesso de blastos-2 (AREB-2)	Citopenias, 5 a 19% de blastos, <1000 monócitos	Displasia de uma linhagem ou múltiplas linhagens, 10 a 19% de blastos ou presença de bastonetes de Auer
SMD não classificável (SMD-NC)	Citopenia, <1% de blastos	Displasia de uma linhagem ou ausência de displasia, mas citogenética displásica, <5% de blastos
SMD com del5q	Anemia com plaquetas normais ou aumentadas	Displasia de serie eritroide isolada, del5q, <5% de blastos com/sem outra anormalidade genética, exceto a presença da del7q

WHO 2016

Existe ainda a estratificação de prognóstico das síndromes mielodisplásicas de acordo com o risco de mortalidade ou de evolução para leucemia aguda (IPSS-R):

Quadro 2. IPSS-R International Prognostic Scoring System - Revised (IPSS)

Variável de prognóstico	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Citogenética*	Muito boa	-	Boa	-	Intermed.	Ruim	Péssima
Blastos medula %	≤ 2	-	>2 e <5	-	5 a 10	>10	-
Hemoglobina	≥ 10	-	$8 < 10$	< 8	-	-	-
Plaquetas	≥ 100.000	50.000 a 100.000	<50.000	-	-	-	-
Neutrófilos	≥ 800	<800	-	-	-	-	-

<https://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator/>

Quadro 3. Estratificação de acordo com pontuação – IPSS-R

IPSS-R (% de pontuação)	Pontuação geral	Sobrevida mediana na ausência de tratamento	25% de progressão na ausência de tratamento
MUITO BAIXO	≤ 1.5	8.8 anos	-
BAIXO	>1.5 e ≤ 3.0	5.3 anos	10.8 anos
INTERMEDIÁRIO	>3.0 e ≤ 4.5	3 anos	3.2 anos
ALTO	>4.5 e ≤ 6.0	1.6 anos	1.4 anos
MUITO ALTO	>6	0.8 anos	0.7 anos

* Muito boa = -Y, del(11q); Boa = Normal, del(5q), del(12p), del(20q), dupla incluindo del(5q); Ruim = -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), dupla que inclui -7/del(7q), Complexas: 3 anormalidades; Péssima = > 3 anormalidades; Intermediária = as outras.

<https://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator/>

No cenário da síndrome mielodisplásica a eritropoietina traz benefício somente nas situações de síndrome mielodisplásica de baixo risco e risco intermediário.

A anemia é a citopenia mais comum em pacientes com síndrome mielodisplásica. A eritropoietina pode ser utilizada como monoterapia ou em combinação com o fator estimulante de granulócitos - filgastrim (G-CSF). A taxa de resposta ao tratamento varia entre 20 a 50%. Fatores que aumentam a resposta a eritropoietina são baixa necessidade transfusional < 2 unidades de concentrado de hemácias por mês, baixos níveis de eritropoietina < 500 UI/L, $<10\%$ de blastos e classificação de baixo risco e intermediário.

O tratamento com eritropoietina (EPO) deve ser utilizado durante 12 semanas para avaliação de resposta e depois mantida até a sua perda. Ou seja, é necessário oferecer o tratamento por 3 meses antes de classificar o paciente como refratário ao uso de eritropoietina. Existem estudos que demonstram a melhora da qualidade de vida, mas não há evidências de aumento de sobrevida ou redução da evolução para leucemia mieloide aguda com o uso de eritropoietina. Não há aumento de risco de desenvolvimento de leucemia aguda com o uso de eritropoietina em monoterapia ou associada ao uso de fator estimulante de colônia.

Dois trabalhos de consenso em SMD analisaram o papel da EPO nas SMD: o do grupo italiano e o do grupo do Reino Unido. O grupo italiano sugere o uso de EPO para pacientes com Hb abaixo de 10 g/dl, SMD tipo Anemia refratária ou com sideroblastos em anel e EPO

sérica abaixo de 200 mU/ml (nível de evidência A), com doses superiores a 30.000 UI/semana. O grupo do Reino Unido considera o uso de EPO na SMD como nível de evidência A/B.

A eritropoietina em combinação com fator estimulante de granulócitos é mais eficaz que o uso da eritropoietina em monoterapia. Vários autores advogam que a associação de eritropoietina com fator estimulador de granulócitos (G-CSF), deve ser oferecido a pacientes com falha de resposta ao uso de monoterapia com eritropoietina.

A duração da resposta a eritropoietina varia de 8 a 47 meses.

3- Justificativa

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios para utilização da Eritropoietina na síndrome mielodisplásica, associada ou não a filgrastim.

4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

CID 10 - D46	Síndromes mielodisplásicas
CID 10 - D46.0	Anemia refratária sem sideroblastos
CID 10 - D46.1	Anemia refratária com sideroblastos
CID 10 - D46.2	Anemia refratária com excesso de blastos
CID 10 - D46.3	Anemia refratária com excesso de blastos com transformação
CID 10 - D46.4	Anemia refratária, não especificada
CID 10 - D46.7	Outras síndromes mielodisplásicas
CID 10 - D46.9	Síndrome mielodisplásica, não especificada

5- Diagnóstico Clínico ou Situacional

Os sintomas, quando presentes, relacionam-se à insuficiência das linhagens afetadas e, eventualmente, à transformação leucêmica, que ocorre em cerca de um terço dos casos. Diferente das síndromes mieloproliferativas crônicas, nas SMD não se observam, em geral, organomegalias (hepato ou esplenomegalia). A maioria dos casos em adultos é primária, com anomalias citogenéticas em 40%-60% dos casos. Uma minoria é secundária, relacionada à exposição a agentes tóxicos, como quimioterápicos e radiação ionizante. As SMD secundárias geralmente são mais agressivas, mais frequentemente relacionadas a anomalias citogenéticas complexas (80%).

Ressalta-se a importância da avaliação clínica e laboratorial, que inclui avaliação do sangue periférico e medula óssea: morfologia – aspirado medular e biópsia óssea, citogenética, imunofenotipagem, além de dados evolutivos. O diagnóstico definitivo, em especial nos casos de baixo risco, deve considerar a exclusão de causas não clonais que podem, através de alterações dismielo-poéticas reativas, simular a mielodisplasia, tais como infecções virais, principalmente pelo HIV.

O diagnóstico laboratorial é feito com os seguintes exames:

- Hemograma completo: deve evidenciar citopenia(s) com/sem alterações displásicas;
- Análise morfológica da medula óssea com alterações displásicas: mielograma e/ou biópsia óssea (preferencialmente com pesquisa de ferro medular);
- Citogenética de aspirado de medula óssea.

6- Critérios de Inclusão

Serão incluídos neste protocolo os pacientes com diagnóstico de SMD que preencham os seguintes critérios:

- Anemia sintomática moderada (Hb < 10 g/dL); e
- IPSS-R de baixo risco ou risco-intermediário; e
- Acompanhamento com Hematologista.

7- Critérios de Exclusão

- Pacientes com SMD inicialmente estratificados como de baixo risco ou risco intermediário, mas com progressão: aparecimento > 10% de blastos na medula óssea ou no sangue periférico;

- Gravidez;
- Falha (sem incremento de 1,5g/dl na hemoglobina ou sem redução da necessidade transfusional) de resposta a eritropoietina nas duas linhas de tratamento (em 6 meses):
 - monoterapia (1ª linha) após 3 meses;
 - eritropoietina em associação com filgastrim (2ª linha) após 3 meses de tratamento;
- Paciente com alto risco de Trombose (imobilização prolongada, fibrilação atrial crônica, trombofilia comprovada, uso de anticoncepcionais, antifibrinolíticos) ou com trombose ou tromboembolismo há menos de 3 meses do início do tratamento;
- Pacientes com alergia, intolerância a eritropoietina, trombose ou hipertensão arterial na vigência do uso do medicamento;
- Outras enfermidades Oncológicas ou Oncohematológicas (exceto mieloma múltiplo);
- Pacientes que se recusarem a assinar o termo de consentimento informado;
- Deficiências nutricionais: ácido fólico, vitamina B12, ferro.

8- Conduta

8.1 Conduta Preventiva

Não se aplica.

8.2 Tratamento Não Farmacológico

Não se aplica.

8.3 Tratamento Farmacológico

8.3.1 FÁRMACO(S)

Quadro 4. Fármacos

MEDICAMENTO	NÍVEL DE ATENÇÃO	PROTOCOLO
21684 - ALFAEPOETINA SOLUÇÃO INJETÁVEL OU PÓ LIOFILIZADO 10.000 UI SERINGA PREENCHIDA OU FRASCO-AMPOLA OU AMPOLA	Componente Especializado e Uso Hospitalar	SES-DF
90969 - FILGRASTIM SOLUÇÃO INJETÁVEL 300MCG SERINGA PREENCHIDA OU FRASCO-AMPOLA	Média Complexidade (Farmácia Ambulatorial do HB) e Uso Hospitalar	Portaria SAS/MS nº 212, de 10 de abril de 2010

Uso Hospitalar: Medicamentos disponíveis somente para pacientes internados (uso restrito hospitalar).

Componente Especializado: Medicamentos dispensados pelas Farmácias do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica da Asa Sul, Ceilândia e Gama (mediante apresentação de receita médica e de todos os exames e documentos, exigidos pelo Protocolo e Diretrizes Terapêuticas).

Média Complexidade: Medicamentos que não fazem parte dos Componentes Básico, Estratégico e Especializado ou que não estão contemplados nos protocolos do Ministério da Saúde, mas que são importantes para a saúde da população local. Este elenco de medicamentos disponibilizados pela SES-DF é dispensado nas Farmácias Ambulatoriais da Média Complexidade.

8.3.2 Esquema de Administração

Quadro 5. Esquema de administração

Tratamento	Dose/esquema	Duração	Advertência*
Alfapoiatina 10.000UI subcutânea (1ª linha)	10.000UI até 3x/semana (máx. 40.000 UI/sem)	Uso contínuo enquanto houver resposta	Gravidez Hipertensão arterial não controlada
Filgastrim 300mcg subcutânea + Alfapoiatina 10.000UI# (2ª linha)	300mcg até 3x/semana (# 40.000 UI/sem)	Uso contínuo enquanto houver resposta	Gravidez Hipertensão arterial não controlada

* Ou contra-indicação.

NCCN Myelodysplastic syndromes V3.2022 e bulas dos medicamentos

Ajuste de dose:

- A faixa de concentração da hemoglobina deve ser de 10 a 12 g/dL em homens e mulheres e não deve ser excedida.
- Se ocorrer incremento de 1,5g/dl ou ausência da necessidade transfusional a eritropoietina pode ser mantida.
- Em caso de aumento da eritropoietina > 12g/dl ou incremento de > 2g/dl sem necessidade transfusional é possível postergar em 1 ou 2 semanas a aplicação do medicamento.

8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção

Os principais determinantes do tempo de tratamento ou interrupção são o retorno ou manutenção da necessidade transfusional ou o não incremento de pelo menos 1,5g/dl na hemoglobina basal em 6 meses (que correspondem a 3 meses do uso da 1ª linha e 3 meses de uso da 2ª linha).

9- Benefícios Esperados

Independência transfusional em até 6 meses do início do tratamento.

10- Monitorização

Os pacientes devem inicialmente ser monitorizados com hemograma completo pelo menos quinzenais enquanto houver anemia grave ou necessidade transfusional. Deve ser mantida esta monitorização pelo menos nos 2 primeiros meses do início do uso ou até independência transfusional.

Uma vez que o paciente se encontre sem necessidade transfusional e com hemoglobina estável, o controle com o hemograma fica a critério do médico.

O regime posológico utilizado deve ser o da menor dose eficaz para manutenção da hemoglobina em níveis desejáveis, conforme clinicamente indicado.

Avaliar periodicamente risco de trombose e níveis de pressão arterial.

11- Acompanhamento Pós-tratamento

Não se aplica.

12- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados

neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Anexo 1.

13- Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos. Portadores de síndrome mielodisplásica devem ser atendidos em serviços de Hematologia, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento. Deverão ser observados para manutenção do tratamento um incremento progressivo e sustentado na hemoglobina até independência transfusional com 6 meses de uso.

14- Referências Bibliográficas

1. Serviço de Hematologia e Hemoterapia – SEHBM/IGESDF. Protocolo de Uso de Eritropoietina Oncohematologia. 2020..
2. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais. Portaria SAS/MS no 212, de 10 de abril de 2010.
3. Elvira Deolinda R.P. V.; Silvia M. M. M.; Maria de Lourdes L. F. C.; Renata Buzzini; Wanderley M. Bernardo. Myelodysplastic syndromes—Treatment of low-risk patients without the 5q deletion. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2018.05.011>.
4. NCCN. Myelodysplastic syndromes V 3.2022 – January 13, 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf.
5. Elvira R. P. Velloso. Fatores de crescimento hemopoéticos nas síndromes mielodisplásicas. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.28 no.3 São José do Rio Preto July/Sept. 2006.
6. José Vassallo, Silvia M. M. Magalhães. Síndromes mielodisplásicas e mielodisplásicas/mieloproliferativas. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009;31(4):267-272.

ANEXO 1

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Eritropoietina.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **eritropoietina** indicados para o tratamento da **anemia na síndrome mielodisplásica**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico prescritor).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- Incremento nos níveis de hemoglobina (com melhora parcial da anemia) e, conseqüentemente, redução ou independência transfusional;
- Melhora dos sintomas de anemia e da qualidade de vida;
- Redução no número de hospitalizações.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- Não se sabe ao certo os riscos do uso da alfapoiatina na gravidez, sendo múltiplas doses não indicadas; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico. Não indicada na amamentação;
- **Efeitos adversos mais comuns da alfapoiatina:** náusea, vômitos, hipertensão arterial, dor de cabeça, dor articular, tosse e febre. Potencialmente podem ocorrer eventos graves como: infarto do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais (derrame);
- **Atentar** para o risco de trombose venosa profunda. Raramente pode estar relacionada com ausência de produção de glóbulos vermelhos do sangue após meses ou anos de uso;
- **Reações** nos locais de injeção como queimação e dor podem ocorrer com utilização subcutânea;
- Medicamento **contraindicado** em caso de hipersensibilização (alergia) a ele ou aos componentes da fórmula. **Contraindicado** em pacientes com hipertensão arterial não-controlada;
- O risco de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que o(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) por mim, comprometendo-me a devolvê-lo(s) caso não queira ou não possa utilizá-lo(s) ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico		
Data: _____		