

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** 2ª Vara Cível

**COMARCA:** Uberaba

#### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0006664

**IDADE:** 90 anos

**Sexo:** Feminino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10: D46

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamento DECITABINA 50MG

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:**

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 51.918

#### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Eficácia do uso do medicamento DECITABINA 50MG para o tratamento da síndrome mielodisplásica.

#### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação médica, datada de 01/07/2024 trata-se de paciente de **90 anos**, usuário do IPSEMG, **com síndrome mielodisplásica IPSS-R 3,5**. Apresenta **doença onco-hematológica crônica, grave e passiva de controle**, com **citopenias refratárias**, anemia intensa associada a sintomas de baixo débito. Submetida a poliquimioterapia 3 + 7/IDAC e azacitidina 150mg dia (D1 a D5) 6 ciclos de janeiro a junho/2024. Necessita de decitabina 150mg D1 a D5 a cada 28 dias.

A mielodisplasia também chamada de síndromes mielodisplásicas (SMD) é uma desordem hematopoiética de doenças mielóides clonais (neoplásicas) que acomete preferencialmente idosos (mediana de idade 75,7 anos). Caracterizam por hematopoiese ineficaz; citopenias; displasia morfológica de uma ou mais linhagens das células do sangue periférico; anormalidades cromossômicas e uma variável tendência à evolução para leucemias agudas. Geralmente resulta em pancitopenia levando à anemia com necessidade frequente de transfusões; aumento do

**risco de infecções ou hemorragias e aumento do risco de desenvolver leucemia mieloide aguda (LMA) como ocorrência natural da doença.**

**Os pacientes com SMD podem ser assintomáticos ou apresentarem sinais e sintomas de fraqueza/astenia, emagrecimento, febre, de origem indeterminada, infecções de repetição ou sangramento cutâneo mucoso decorrentes de anemia, neutropenia ou plaquetopenia, respectivamente. A SMD deve ser considerada em todos os pacientes com citopenia(s) inexplicada(s) persistentes detectadas em exame de hemograma. A OMS definiu citopenia(s) como hemoglobina abaixo de 10 g/L, contagem absoluta de neutrófilos abaixo de  $1,8 \times 10^9/L$  e plaquetas abaixo de  $100 \times 10^9/L$ . A neutropenia constitui um fator prognóstico uma vez que se associa a sequência e gravidade das infecções e sua graduação em leve, moderada ou grave, determina alterações no plano terapêutico.**

A doença pode ser de causa desconhecida, chamada de primária, ou ocorrer após tratamento radio ou quimioterapia, secundária. **Na maioria dos casos de SMD é adquirida e desenvolve devido ao acúmulo de danos ao DNA das células tronco hematopoiéticas.** Estes danos podem ocorrer através de ganhos ou perdas cromossômicas, translocações ou mutações pontuais. Há grandes diferenças entre a SMD primária e a secundária (SMD-t), já que a taxa de transformação para leucemia aguda e a severidade da displasia da medula, são maiores na SMD-t.

**O diagnóstico de SMD pode ser desafiador dada a variabilidade das apresentações clínicas. Citopenia(s) persistente e inexplicável, deve associar-se a presença de, ao menos, um dos seguintes critérios:**

- (i) displasia morfológica (envolvendo 10% ou mais de células da medula óssea em 1 ou mais linhagem);**
- (ii) aumento de mieloblastos ( $\geq$  a 5% e  $<$  que 20%); ou**
- (iii) evidência de clonalidade por meio de detecção de anormalidade citogenética característica de SMD.**

O algoritmo sugerido para investigação diagnóstica de SMD inclui anamnese e exame físico completos, exames laboratoriais para investigar outras causas de citopenia(s), citomorfologia do esfregaço de sangue periférico, avaliação da medula óssea. A avaliação morfológica é fundamental para o diagnóstico, classificação e prognóstico de SMD. As alterações morfológicas, incluindo displasias, devem ser avaliadas no esfregaço de sangue periférico e de medula óssea. Por isto, todos os pacientes com suspeita de SMD devem contar com biópsia de medula óssea para que as informações sobre a arquitetura da medula óssea, celularidade e fibrose auxiliem no diagnóstico e na classificação de SMD. A avaliação molecular, citometria de fluxo não são essenciais para o diagnóstico.

A classificação da SMD baseia-se na avaliação morfológica. Todos os casos devem ser classificados de acordo com a classificação da OMS vigente, revisada em 2016, que não é focada em linhagens específicas.

**Os índices de prognóstico** internacionais, incluindo o Sistema Internacional de Escore Prognóstico (IPSS) e o Sistema Internacional de Escore Prognóstico Revisado (IPSS-R), **têm sido uma importante ferramenta para avaliar o prognóstico de pacientes adultos com SMD e assim definir a conduta.** O IPSS define quatro categorias de risco prognóstico: **baixo, intermediário 1, intermediário 2 e alto risco.** Já o IPSS-R utiliza os mesmos parâmetros que o IPSS (risco citogenético por alterações em cariótipo, porcentagem de blastos na medula óssea e citopenias), e **considera a gravidade da(s) citopenia(s); definindo os riscos muito baixo, baixo, intermediário, alto e muito alto risco.** A SM de **baixo risco inclui pacientes classificados como IPSS baixo ou intermediário-1 ou IPSS-R muito baixo, baixo e intermediário até 3,5 pontos.** Já os pacientes com SMD de alto risco são aqueles classificados como IPSS intermediário-2 e alto ou IPSS-R intermediário acima de 3,5 pontos, alto e muito alto. **O prognóstico dos pacientes com SMD deve ser**

**reavaliado regularmente**, especialmente quando ocorrer perda de resposta a um tratamento e piora das contagens hematimétricas.

**No tratamento e prognóstico da SMD as questões iniciais mais importantes são a definição do diagnóstico, a estratificação do risco biológico para ameaça à vida ou evolução para LMA e a avaliação das condições clínicas gerais, bem como a idade do paciente. A idade, a presença de comorbidades, o desejo do paciente são os aspectos que devem sempre ser considerados. Existem 3 categorias de opções de tratamento: cuidado suportivo, tratamento de baixa intensidade e o de alta intensidade. O cuidado suportivo é uma parte importante do manejo de todos os pacientes, podendo melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida em todos os pacientes com SMD. Muitas vezes é a opção no paciente cujas condições clínicas gerais e idade limitam outras abordagens. Inclui transfusões de hemácias ou de plaquetas, antibioticoterapia e imunizações. Transfusões de hemáceas são indicadas para alívio dos sintomas, principalmente nas anemias melhorando o cansaço e a fadiga. Também transfusão de plaquetas são usadas para prevenir e tratar os sangramentos causados por palquetopenia devendo ser oferecidas frequentemente. Antibioticoterapia é indicada em todos os pacientes que apresentem quadro de infecção bacteriana. A vacinação, com formas inativas, é especialmente importante nos pacientes que apresentam risco aumentado de infecções principalmente por influenza e pneumococcus. Pacientes com baixo risco (IPSS baixo ou intermediário -1) que apresentam sobrevida prolongada se beneficiam da abordagem de baixa intensidade dirigida para qualidade de vida. Portanto, a melhora nos índices hematológicos (transfusão de concentrados de hemácias, seguidos da quelação do ferro, transfusão de plaquetas, fatores de crescimento hematopoéticos (FCH) garantem uma melhor qualidade de vida e são a opção para pacientes maiores de 65 anos. O uso do FCH, a alfaepoetina eritopoetina, visa diminuir a necessidade de transfusão, estimulando a produção da**

medula de hemácias. A terapia com alfaepoetina) é considerada primeira linha de tratamento de pacientes adultos com SMD de baixo risco com anemia sintomática (Hb menor ou igual a 10 g/L). O Fator recombinante estimulante de granulócitos (G-CSF), Granulokin filgratin, está **preconizado** para pacientes com **SMD de baixo risco com contagem de neutrófilos abaixo de 0,5 x 10<sup>9</sup>/L e com infecções resistentes ou infecções de repetição, podendo ser utilizado por aqueles com anemia, que não apresentem resposta eritroide satisfatória ao uso de alfaepoetina após 16 semanas. Agentes com ação trombocipoiéticos são usados para melhorar o sangramento.** Outras drogas/terapias que causam poucos efeitos colaterais e não requerem internação podem ser utilizadas. **Diferente da quimioterapia convencional, essas terapias atuam de maneira distinta nas células, sendo menos tóxicas e com menos efeitos colaterais,** permitindo uso continuado por mais tempo caso o paciente tenha benefício. Entre elas estão **os agentes hipometilantes, representados pela azacitidina e decitabina)** e o agente imunomodulador (IMiD): lenalidomida. **Tratamentos específicos são sugeridos em alguns tipos de SMD, já que algumas mutações genética/alterações cromossômicas respondem bem a certas drogas.** As drogas IMiD como a lenalidomida, podem ser muito úteis em pacientes com SMD que apresentem **alteração muito específica** no exame de citogenética, conhecido como **síndrome do 5q-.** **Nesses casos, é considerada terapia de primeira escolha. Esses medicamentos são aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), mas não são distribuídos gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS).**

O tratamento para pacientes de alto risco (IPSS intermediário-2 ou alto) é voltado para prolongar a vida, aumentando sua expectativa com o uso de tratamento intenso que visa suprimir o clone leucêmico. Assim, para esses pacientes, o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH), único tratamento curativo, pode representar a melhor opção, algumas vezes associado a quimioterapia prévia, e uso

de agentes hipometilantes. Este tratamento é a escolha para pacientes com bom estado geral, sem comorbidades importantes, idade menor que 75 anos e com doença de alto risco. Nos pacientes dos subtipos com elevado risco de desenvolver leucemia, drogas convencionais como a citarabina, idarubicina ou daunorubicina são utilizadas. Por terem menos efeitos colaterais, os hipometilantes são preferíveis, em pessoas de mais idade que tendem a não tolerar muito bem tratamentos mais agressivos. A azacitidina ou a decitabina são consideradas drogas de primeira escolha em pacientes com SMD mais avançada que não candidatos a TCTH, ou no preparo para o TCTH. As drogas IMiD, lenalidomida, é reservada aos pacientes com menos de 75 anos, de elevado risco para leucemia, de acordo com a idade, estado geral. Entretanto vale destacar que o transplante e/ou a quimioterapia apresentam morbi-mortalidades elevadas. Pacientes sem doador ou com impossibilidade do alotransplante, a quimioterapia semelhante a do tratamento de LMA, é a alternativa. A quimioterapia apresenta benefício de 30-40% e visa a destruição das células displásicas.

Só existe um tratamento que cura da SMD, ou que realmente é associado a aumento da sobrevida dos paciente: o TCTH. O problema é que o TCTH é um procedimento de alto risco, não sendo seguro se paciente tem mais de 75 anos e/ou se seu estado geral não for muito bom. Em geral, o transplante só é indicado em casos graves, sem resposta aos tratamentos convencionais. Antes do transplante, o paciente é submetido a doses elevadas de quimioterapia, de forma a destruir todas as células da sua medula óssea. A medula e suas células displásicas são totalmente eliminadas do corpo. Nesta fase que precede o transplante, o paciente fica completamente exposto a infecções, pois, sem medula, ele é incapaz de produzir leucócitos para sua defesa. Quando toda a medula óssea está aniquilada, o paciente recebe uma transfusão com sangue rico em células-tronco de um doador compatível, que preenchem a medula destruída e passam a produzir células sanguíneas saudáveis. **Como a SMD**

é uma doença que acomete predominantemente **pessoas idosas**, a maioria não tem condições clínicas de para o TCTH.

A decitabina é um análogo de nucleosídeo que provoca a hipometilação do DNA das células doentes da medula óssea, ajudando a medula óssea do paciente a melhorar sua função. Os efeitos citotóxicos causam a morte de células que se dividem rapidamente, incluindo células cancerosas que não respondam aos mecanismos de controle de crescimento normal. A hipometilação pode restaurar a função normal a genes que sejam críticos para diferenciação e proliferação. As células não proliferativas são relativamente insensíveis ao medicamento. De acordo com a bula ANVISA é indicado para o tratamento de pacientes adultos com SMD, tratados e não tratados previamente, SMD “de novo” e secundárias de todos os subtipos da classificação Franco-Americano-Britânica e grupos Intermediário- 1, Intermediário-2 e de alto risco do IPSS. Ao contrário da Azacitidina que pode ser subcutânea, a decitabina é de uso venoso o que de forma geral restringe mais ao ambiente hospitalar. Os principais estudos que fundamentam o uso de decitabina são retrospectivos com pequeno número de casos e objetivaram avaliar o possível benefício do tratamento sequencial com hipometilantes para tratar SMD de alto risco e seus resultados não são tão animadores. Tais estudos demonstraram efeito da mesma na não demonstram aumento significativo na sobrevida global e sobrevida livre de progressão (inexpressiva e 3,6 meses) respetivamente, mas com uma melhora nos escores de qualidade de vida. Em comparação ao melhor tratamento de suporte pela Organização Européia para Pesquisa e Tratamento do Grupo de Leucemia Câncer e do Grupo Alemão de Estudo em pacientes com **60 anos ou mais e não elegíveis a quimioterapia, de risco intermediário 2 ou alto de IPSS**, houve aumento apenas de 1,6 meses da sobrevida global, menor taxa de transformação leucêmica, melhor resposta parcial, melhora hematológica, mas com maiores taxas de neutropenia febril de grau 3 e

4 no grupo tratado com decitabina. Em revisão analítica comparando indiretamente a Azacitidina e o Decitabina por meta-análise de 11 estudos a azacitidina teve melhores resultados na resposta parcial e melhora hematológica, sendo apenas a azacitidina capaz de mostrar melhorias na sobrevida global em relação a terapia de suporte. Não houve diferença entre os dois medicamentos em relação à resposta completa, independência da transfusão ou toxicidade hematológica de grau 3 e 4. Principalmente para pacientes de alto risco com idade acima de 75 anos, a azacitidina nesse estudo foi recomendada como tratamento de primeira linha por induzir melhor resposta global e maior sobrevida. Não há estudos clínicos randomizados fase III que tenham demonstrado que benefícios da decitabina no tratamento de pacientes com SMD de baixo risco, como o risco do paciente em tela. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), recomendou a azacitabina como opção de tratamento para adultos portadores de SMD, leucemia mielomonocítica crônica e LMA que não são elegíveis para o transplante de células estaminais hematopoiéticas com condicionantes e se o fabricante fornecer o medicamento com o desconto acordado. No caso da Decitabina, tanto a NICE quanto CADTH, órgão de saúde do Canadá não podem recomendar por não ter sido avaliada.

Enfatizamos a necessidade de se estabelecer o melhor cuidado suportivo com objetivo de garantir a melhor qualidade de vida possível, a independência e autonomia da paciente além de prevenir possíveis eventos colaterais.

**Conclusão:** Trata-se de paciente com 90 anos, usuário do IPSEMG, com síndrome mielodisplásica IPSS-R 3,5. Apresenta doença onco-hematológica crônica, grave e passiva de controle, com citopenias refratárias, anemia intensa associada a sintomas de baixo débito. Submetida a poliquimioterapia 3 + 7/IDAC e azacitidina 150mg dia (D1 a D5) 6 ciclos de janeiro a junho/2024. Necessita de decitabina 150mg D1 a D5 a cada 28 dias.

A **SMD** é uma desordem hematopoiética de doenças mielóides clonais que acomete preferencialmente idosos, caracterizada por hematopoiese ineficaz, citopenias, distúrbios qualitativos de uma ou mais linhagens das células do sangue periférico, anormalidades cromossômicas e uma variável tendência à evolução para leucemias agudas. Resulta em pancitopenia com anemia e necessidade frequente de transfusões; aumento do risco de infecções ou hemorragias e aumento do risco de desenvolver leucemia mieloide aguda. O paciente queixa de astenia, emagrecimento, febre de origem indeterminada.

Em relação ao tratamento é importante a estratificação do risco biológico para ameaça à vida ou evolução para LMA e a avaliação das condições clínicas gerais, bem como a idade do paciente. O cuidado suportivo é importante do manejo de todos os pacientes com SMD, podendo melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida. Muitas vezes é a opção no paciente cujas condições clínicas gerais e idade limitam outras abordagens. Inclui transfusões de hemácias ou de plaquetas, antibioticoterapia e imunizações. A melhora nos índices hematológicos (transfusão de concentrados de hemácias, seguidos da quelação do ferro, transfusão de plaquetas, FCH garantem uma melhor qualidade de vida e são a opção para pacientes maiores de 65 anos. Drogas como agentes hipometilante (decitabina e azacitabina) e IMiD são sugeridos em alguns casos por apresentarem pouco efeito colateral.

O único tratamento capaz de suprimir o clone leucêmico e voltado para prolongar a vida, aumentando sua expectativa e promover a cura da SMD é o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas, associado a quimioterapia que pode incluir hipometilantes e IMiD, indicado para pacientes menores de 75 anos, com bom estado de saúde, o que não é o caso.

A decitabina análogo de nucleosídeo que provoca a hipometilação do DNA das células doentes da medula óssea, ajudando a medula óssea do paciente a melhorar sua função. De acordo com a bula ANVISA é

indicado para o tratamento de pacientes adultos com SMD, tratados e não tratados previamente, SMD “de novo” e secundárias de todos os subtipos da classificação Franco-Americano-Britânica e grupos Intermediário- 1, -2 e de alto risco do IPSS. Ao contrário da Azacitidina que pode ser subcutânea, a decitabina é de uso venoso o que de forma geral restringe mais ao ambiente hospitalar.

Não há estudos clínicos randomizados fase III que tenham demonstrado que benefícios da decitabina no tratamento de pacientes com SMD de baixo risco, como o risco do paciente em tela. Os principais estudos que fundamentam o uso de decitabina são retrospectivos com pequeno número de casos e objetivaram avaliar o possível benefício do tratamento sequencial com hipometilantes para tratar SMD de alto risco e seus resultados não são tão animadores. Tais estudos demonstraram efeito da mesma na não demonstram aumento significativo na sobrevida global e sobrevida livre de progressão (inexpressiva e 3,6 meses respectivamente), mas com uma melhora nos escores de qualidade de vida. Em comparação ao melhor tratamento de suporte em pacientes com 60 anos ou mais e não elegíveis a quimioterapia, de risco intermediário 2 ou alto de IPSS, houve aumento apenas de 1,6 meses da sobrevida global, menor taxa de transformação leucêmica, melhor resposta parcial, melhora hematológica, mas com maiores taxas de neutropenia febril de grau 3 e 4 no grupo tratado com decitabina. Comparado indiretamente a Azacitidina e o Decitabina, a azacitidina teve melhores resultados na resposta parcial e melhora hematológica, sendo apenas a azacitidina capaz de mostrar melhorais na sobrevida global em relação a terapia de suporte. Não houve diferença entre os dois medicamentos em relação à resposta completa, independência da transfusão ou toxicidade hematológica de grau 3 e 4. Principalmente para pacientes de alto risco com idade acima de 75 anos, a azacitidina foi recomendada como tratamento de primeira linha por induzir melhor resposta global e maior sobrevida. O NICE, recomendou a azacitabina como opção de

**tratamento para adultos portadores de SMD, leucemia mielomonocítica crônica e LMA que não são elegíveis para o TCTH com condicionantes. No caso da Decitabina, tanto a NICE quanto CADTH não podem recomendar por não ter sido avaliada.**

**No caso em tela paciente de 90 anos, com SMD, de baixo risco, sem indicação de TCTH, que já fez uso do hipometilante azacitabina, droga considerada superior a decitabina na SMD sem resposta favorável, o tratamento deve é não curativo, sendo assim paliativo. Considerando o custo benefício desta droga, o cuidado suportivo é importante neste caso e capaz de melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida. Assim, enfatizamos a necessidade de se estabelecer o melhor cuidado suportivo com objetivo de garantir a melhor qualidade de vida possível, a independência e autonomia da paciente além de prevenir possíveis eventos colaterais**

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

- 1) Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde Portaria nº 113, de 04 de fevereiro de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores Estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilo. Brasília, 2016. Disponível em <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/10/PCDT-Anemia-aplastica-mielodisplasia—neutropenia.pdf>.
- 2) Fagundes EM Tratamento do paciente com mielodisplasia de alto risco. **Rev Bras Hematol Hemoter.** 2006;28(3):218-20. Disponível em: [www.scielo.br/scielobn.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842006000300014](http://www.scielo.br/scielobn.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842006000300014).
- 3) Magalhães SMM, Lorand-Metze I. Síndromes mielodisplásicas – protocolo de exclusão. **Rev Bras Hematol Hemoter.** 2004;26(44):263-7. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v26n4/v26n4a06.pdf>.
- 4) Vecina AFC, Lucena RV, Júnior WLP, Cliquet MG. Síndromes mielodisplásicas: aspectos clínicos, laboratoriais e classificação prognóstica.

**Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba.** 2013; 2(15):1 – 5. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/RFCMS/article/view/12984>.

5) Protocolo Síndromes mielodisplásicas- Propostas para diagnóstico e tratamento (incluindo TCTH). Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo, 2012. Disponível em: [http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340231153S%C3%ADndromes%20mielodisplásicas-%20Propostas%20para%20diagnóstico%20e%20tratamento%20\(incluindo%20TCTH\).pdf](http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340231153S%C3%ADndromes%20mielodisplásicas-%20Propostas%20para%20diagnóstico%20e%20tratamento%20(incluindo%20TCTH).pdf).

6) Esley EH, Sekeres MA, Patient education: Myelodysplastic syndromes (MDS) in adults (Beyond the Basics). In: Larson RA, Rosmarim AG. **UpToDate.** Revisto em Maio de 2020. Acessado em 02/06/2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/myelodysplastic-syndromes-mds-in-adults-beyond-the-basics#H4050311675>.

7) Chesnais V, Renneville A, Toma A, Lambert J, Passet M, Dumont F, Chevret S, Lejeune J, Raimbault A, Stamatoullas A, Rose C, Beyne-Rauzy O, Delaunay J, Solary E, Fenaux P, Dreyfus F, Preudhomme C, Kosmider O, Fontenay M; Groupe Francophone des Myélodysplasies. Effect of lenalidomide treatment on clonal architecture of myelodysplastic syndromes without 5q deletion. **Blood.** 2016;127(6):749-60. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4937206/>.

8) Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, Della Porta MG, Fenaux P, Gattermann N, Germing U, Jansen JH, Mittelman M, Mufti G, Platzbecker U, Sanz GF, Selleslag D, Skov-Holm M, Stauder R, Symeonidis A, van de Loosdrecht AA, de Witte T, Cazzola M; European Leukemia Net. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. **Blood.** 2013;122(17):2943-64. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3811170/>.

9) Sekeres MA, Steensma DP. Defining prior therapy in myelodysplastic syndromes and criteria for relapsed and refractory disease: implications for clinical trial design and enrollment. **Blood.** 2009;24;114(13):2575-80. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2756119/>.

10) Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde . Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos . Portaria Conjunta nº 22, de 03 de novembro de 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Mielodisplásica de Baixo Risco. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-22-pcdt-sindrome-mielodisplasica-de-baixo-risco-1.pdf>

**V - DATA:**

18/10/2024 NATJUS - TJMG