



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2010/2011

Joana Isabel da Silva Lima

**SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS: REVISÃO E
EFICÁCIA DA TERAPÊUTICA HIPOMETILANTE**

Abril, 2011

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Joana Isabel da Silva Lima

**SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS: REVISÃO E
EFICÁCIA DA TERAPÊUTICA HIPOMETILANTE**

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Hematologia Clínica

Trabalho efectuado sob a orientação de:

Dr. Manuel Areias Sobrinho-Simões

Elaborado segundo as normas de publicação
da revista científica “Acta Médica Portuguesa”

Abril, 2011

FMUP

**Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio
Profissionalizante"**

Eu, Joana Isabel da Silva Lima, abaixo assinado, nº mecanográfico 050801216, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2011

Assinatura: Joana Isabel da Silva Lima

2010/2011

**Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio
Profissionalizante"**

Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

Nome: Joana Isabel da Silva Lima

Endereço electrónico: med05216@med.up.pt **Telefone ou Telemóvel:** 964735137

Número do Bilhete de Identidade: 13206542

Título da Monografia:

Síndromes Mielodisplásicas: Revisão e Eficácia da Terapêutica Hipometilante

Orientador:

Dr. Manuel Areias Sobrinho-Simões

Ano de conclusão: 2011

Designação da área do projecto:

Hematologia Clínica

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2011

Assinatura: Joana Isabel da Silva Lima

**SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS: REVISÃO E EFICÁCIA DA
TERAPÊUTICA HIPOMETILANTE**

Myelodysplastic syndromes: review and efficacy of hypomethylating therapy

J Lima^a, M Sobrinho-Simões^b

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Hospital de S. João

**a- Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da
Universidade do Porto**

**b- Médico Especialista, Serviço de Hematologia Clínica, Faculdade de Medicina da Universidade
do Porto e Hospital de S. João**

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS: REVISÃO E EFICÁCIA DA TERAPÊUTICA HIPOMETILANTE

RESUMO

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são um grupo heterogêneo de neoplasias mielóides. Resultam de alterações clonais da célula estaminal hematopoiética, com compromisso da proliferação e diferenciação mielóide. Clinicamente, caracterizam-se por citopenias de gravidade variável (das quais decorrem complicações como infecções e hemorragias); displasia da medula óssea (MO), que é habitualmente hipercelular; e risco variável de progressão para leucemia mielóide aguda.

A incidência de SMD aumenta com a idade. Em indivíduos com mais de 70 anos, encontram-se entre as neoplasias hematológicas mais comuns, com uma incidência anual superior a 20/100000 pessoas nesta faixa etária. Outros factores que se relacionam com um risco aumentado de SMD são história de quimio ou radioterapia; e, em menor grau, hábitos tabágicos e exposição ocupacional a solventes ou químicos agrícolas. Algumas síndromes genéticas (anemia de Fanconi, disqueratose congénita, síndrome de Diamond-Blackfan) associam-se a risco aumentado de SMD.

O diagnóstico obtém-se da análise do sangue periférico e da MO, e requer a presença de citopenia(s) e de displasia em $\geq 10\%$ das células de linhagem eritróide, granulocítica ou megacariocítica. A percentagem de blastos e a citogenética da MO são fundamentais para o diagnóstico e estratificação de risco. A classificação da Organização Mundial de Saúde divide as SMD em seis subcategorias.

A diversidade fenotípica das SMD resulta de alterações da transdução de sinal causadas por várias mutações da célula estaminal hematopoiética. Fenómenos de haploinsuficiência, alterações epigenéticas, e anomalias das citoquinas, imunológicas e

do estroma da MO contribuem para o fenótipo destas patologias. A metilação anormal dos promotores de transcrição é universal nas SMD, com consequente modificação da transcrição gênica.

O único tratamento curativo é o transplante alogênico de células estaminais hematopoiéticas. Muitas outras terapêuticas têm sido utilizadas, dado que apenas uma minoria de doentes são candidatos a transplante. Os agentes hipometilantes (nomeadamente a azacitidina, um análogo da citosina e inibidor das ADN-metiltransferases) conseguem reverter as alterações epigenéticas e aumentar a expressão de genes previamente silenciados. Ensaio clínico randomizado recente demonstraram a superioridade da azacitidina, quando comparada com terapêuticas convencionais, em doentes com SMD de alto risco.

Neste artigo fazemos uma revisão sobre a apresentação clínica, diagnóstico e tratamento das SMD, com ênfase na terapêutica hipometilante.

Palavras-chave: síndromes mielodisplásicas, azacitidina, metilação de ADN.

MYELODYSPLASTIC SYNDROMES: REVIEW AND EFFICACY OF HYPOMETHYLATING THERAPY

ABSTRACT

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of myeloid malignancies characterized by hematopoietic stem-cell-derived clonal myelopoiesis, with altered myeloid proliferation and differentiation. Clinically, MDS present with

cytopenias of varying severity (resulting in complications such as infection and bleeding), a dysplastic and usually hypercellular bone marrow, and a variable risk of progression to acute myeloid leukemia.

The incidence of MDS increases with age. In patients over 70 years, MDS are among the most common hematologic malignancies, with an annual incidence in excess of 20 per 100,000 persons. Other factors that correlate with an increased risk of MDS are previous chemo or radiotherapy; and, to a lesser extent, smoking and occupational exposure to solvents or agricultural chemicals. Some genetic syndromes (Fanconi's anemia, dyskeratosis congenita, Diamond-Blackfan syndrome) are associated with an increased risk of MDS.

The diagnosis is obtained from the analysis of peripheral blood and bone marrow, and requires the presence of cytopenia(s) and dysplasia in $\geq 10\%$ of erythroid, granulocytic or megakaryocytic lineage cells. The percentage of blasts and cytogenetics of the bone marrow are crucial for diagnosis and risk stratification. The classification of the World Health Organization divides MDS into six subcategories.

The phenotypic diversity of the MDS is due to abnormal signal transduction caused by various mutations of the hematopoietic stem cell. Haploinsufficiency, epigenetic changes, and abnormalities in cytokines, the immune response and bone marrow stroma all contribute to the phenotype of these disorders. The abnormal methylation of transcriptional promoters is universal in MDS, with consequent modification of gene transcription.

The only treatment that is known to be curative is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Many other therapies have been used, since only a minority of patients is eligible for transplantation. Hypomethylating agents (including azacitidine, a

cytosine analogue and inhibitor of DNA methyltransferases) can reverse the epigenetic changes and increase the expression of previously silenced genes. Randomized clinical trials have shown that azacitidine is superior to conventional therapies in patients with high risk MDS.

In this article we review the clinical presentation, diagnosis and treatment of MDS, with an emphasis on hypomethylating therapy.

Keywords: myelodysplastic syndromes, azacitidine, DNA methylation.

ÍNDICE	Pág.
Lista de Abreviaturas e Siglas -----	8
Introdução -----	10
Síndromes Mielodisplásicas -----	12
1 - Epidemiologia e factores de risco -----	12
2 - Apresentação clínica e diagnóstico -----	13
3 - Classificação -----	14
4 - Patogénese -----	15
5 - Alterações do cariótipo -----	16
6 - Alterações epigenéticas -----	16
7 - Transformação leucémica -----	17
8 - Estratificação do prognóstico -----	17
9- Tratamento -----	18
10 - Terapêutica hipometilante -----	21
10.1 - Azacitidina -----	21
10.2 - Mecanismo de acção dos azanucleosídeos -----	22
10.3 - Ensaio clínicos -----	23
10.4 - Uso clínico da azacitidina -----	27
10.5 - Tratamento de manutenção com azacitidina -----	28
10.6- Planos de tratamento alternativos -----	29
10.7- Tempo de tratamento -----	30
10.8- Avaliação da resposta -----	31
10.9- Azacitidina com outros fármacos -----	31
10.9.1- Inibidores da deacetilase de histonas -----	31
10.9.2- Outros fármacos -----	32

10.10- “Outcome” depois da falência da Azacitidina -----	32
11- Discussão -----	33
12- Conclusão -----	36
13- Agradecimentos -----	37
14- Bibliografia -----	37
15- Anexos	

15.1- Quadros

Quadro I - Classificação das neoplasias mielóides de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde

Quadro II - IPSS (International Prognostic Scoring System): variáveis de prognóstico

Quadro III - IPSS (International Prognostic Scoring System): estratificação e “outcomes”

Quadro IV - Opções terapêuticas disponíveis para síndromes mielodisplásicas

15.2- Normas de publicação da revista científica “Acta Médica Portuguesa”

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADN – ácido desoxirribonucleico

AREB - anemia refractária com excesso de blastos

AREB-T -anemia refractária com excesso de blastos em transformação

ARN – ácido ribonucleico

ARSA - anemia refractária com sideroblastos em anel

DACH – deacetilase de histonas

DNMT – ADN-metiltransferase

FAB – French-American-British

GO – gentuzumab ozogamicina

HLA – antígeno leucocitário humano

IPSS – International Prognostic Scoring System

LMA – leucemia mielóide aguda

LMMC – leucemia mielomonocítica crónica

MO – medula óssea

NMP – neoplasia mieloproliferativa

OMS – Organização Mundial de Saúde

TCEH - transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas

SMD – síndromes mielodisplásicas

SMD-NMP – síndromes mielodisplásicas-neoplasias mieloproliferativas

VIH – vírus da imunodeficiência humana

WPSS – WHO classification-based Prognostic Scoring System

INTRODUÇÃO

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são um grupo heterogéneo de neoplasias mielóides. Resultam de alterações clonais da célula estaminal hematopoiética, com compromisso da proliferação e diferenciação mielóide. Clinicamente, caracterizam-se por citopenias de gravidade variável (das quais decorrem complicações como infecções e hemorragias); displasia da medula óssea (MO), que é habitualmente hipercelular; e risco variável de progressão para leucemia mielóide aguda¹.

Os dados epidemiológicos apontam para um aumento da incidência desta patologia ao longo dos últimos anos². Para este facto pode ter contribuído a modificação dos critérios de diagnóstico, e uma crescente facilidade de acesso a meios auxiliares de diagnóstico, que permitem um reconhecimento mais eficaz destas patologias. Uma vez que a incidência aumenta consideravelmente com a idade (cinco vezes superior na faixa etária acima dos 80 anos comparativamente com a sexta década de vida²) o envelhecimento das populações ocidentais contribuiu muito para o aumento da incidência das SMD. Por estas razões, este é um tema relevante para todos os clínicos, já que a probabilidade de virem a contactar com doentes com SMD é elevada.

Este trabalho tem como objectivo rever a apresentação clínica, diagnóstico, classificação, biologia e tratamento das SMD, com ênfase na terapêutica hipometilante, nomeadamente com azacitidina. Em ensaios clínicos randomizados recentes, a azacitidina prolongou a sobrevida global de doentes com SMD de alto risco, quando comparada com terapêuticas convencionais³.

Foram pesquisados os termos MeSH “Myelodysplastic Syndromes” e “Azacitidine” na base de dados PubMed (até Fevereiro de 2011) e nos abstracts de

comunicações apresentadas na reunião anual da American Society of Hematology.

Apenas se consideraram publicações em inglês.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

Segundo a classificação de 2008 da Organização Mundial de Saúde (OMS), as síndromes mielodisplásicas (SMD) estão compreendidas num grupo heterogéneo de neoplasias mielóides (quadro I) cuja principal característica é a existência de alterações na proliferação e diferenciação da mielopoiese a partir de células estaminais^{1, 4}. A hematopoiese ineficaz tem como consequência o aparecimento de citopenias no sangue periférico e as alterações na diferenciação levam a displasia numa ou várias linhagens mielóides a nível da medula óssea (MO), com um risco variável de progressão para leucemia mielóide aguda. (LMA)⁵⁻⁶.

Mutações que afectam a célula estaminal hematopoiética causam diferentes padrões de desregulação da transdução de sinal que têm vindo a ser associados à diversidade fenotípica destas neoplasias. Há uma evidência cada vez maior de que haploinsuficiência, alterações epigenéticas, e anomalias das citoquinas, do sistema imunológico e do estroma da MO contribuem para o desenvolvimento das SMD¹.

1 – Epidemiologia e factores de risco

As várias apresentações desta doença estão entre as neoplasias hematológicas mais comuns em doentes acima dos 70 anos, sendo raro o aparecimento de SMD antes dos 50 anos de idade. A incidência anual global é de 3,8/100000 indivíduos, excedendo os 20/100000 na faixa etária acima dos 70 anos (três vezes superior à incidência verificada ao nível da sexta década de vida). As SMD são ligeiramente mais frequentes no sexo masculino (4,4/100000 vs 2,5/100000)².

A submissão prévia a quimioterapia ou radioterapia, e em menor grau a exposição ao tabaco e a exposição ocupacional a solventes ou químicos agrícolas conferem um risco aumentado de desenvolvimento de SMD⁷. Este risco também se encontra aumentado em algumas síndromes genéticas: Síndrome de Diamond-Blackfan, Síndrome de Shwachman-Diamond, disqueratose congénita, anemia de Fanconi e neutropenia congénita severa⁸. Existe pouca informação sobre predisposição hereditária para formas não-sindrómicas de SMD, com exceção de um distúrbio plaquetário familiar associado a uma mutação germinativa monoalélica da linha germinativa no gene *RUNX1*, localizado no cromossoma 21q22. Esta região genómica está frequentemente envolvida em translocações cromossómicas e mutações pontuais somáticas em leucemias agudas, SMD esporádicas, SMD com características mieloproliferativas (SMD-NMP) e neoplasias mielóides relacionados com terapêutica⁹.

2 - Apresentação clínica e diagnóstico

Os doentes com SMD apresentam citopenia(s) (anemia, neutropenia, trombocitopenia), de gravidade variável, de que resultam diversas manifestações clínicas possíveis – cansaço fácil, dispneia de esforço, infecção, hemorragia.

O diagnóstico é realizado através da análise do sangue periférico e da MO (por aspiração, biópsia, citogenética e citometria de fluxo).

O critério morfológico mínimo para o diagnóstico de SMD é a existência de displasia em $\geq 10\%$ das células de qualquer linhagem celular mielóide (eritróide, granulocítica, megacariocítica). Contudo, estas alterações podem ser observadas noutras neoplasias mielóides, que devem ser excluídas antes do diagnóstico. São exemplos: a LMA que é definida pela presença de pelo menos 20% de mieloblastos na MO ou

sangue periférico; SMD-NMP em que a diseritropoiese e a disgranulopoiese estão associadas com leucocitose ou monocitose como na leucemia mielomonocítica crónica (LMMC); e ainda a neoplasia mieloproliferativa (NMP) na qual a diseritropoiese e disgranulopoiese estão ausentes¹.

As características morfológicas das SMD geralmente incluem hiper celularidade da MO com alterações dos megaloblastos, megacariócitos atípicos, hiperplasia eritróide, defeitos da maturação na série mielóide e número aumentado de blastos ou sideroblastos em anel (em alguns doentes). As características no sangue periférico podem incluir monocitose, anomalia “Pelger Huet-like”, células mielóides ou eritrocitárias imaturas circulantes e macrocitose⁴.

A displasia eritrocitária pode ser secundária a uma variedade de patologias que devem ser excluídas antes do diagnóstico de SMD, tais como: deficiências de vitamina B12, folatos e cobre; infecções víricas (incluindo infecção pelo VIH); tratamento com hidroxiureia ou outros agentes quimioterapêuticos; alcoolismo crónico; envenenamento por chumbo ou arsénio; e patologias hereditárias como anemia diseritropoiética congénita^{1, 10}.

3 - Classificação

A classificação das SMD tem vindo a sofrer alterações. Em 1982, o French-American-British (FAB) Cooperative Group propôs um sistema de classificação em que eram distinguidas cinco subcategorias de SMD: 1. Anemia refractária, 2. Anemia refractária com sideroblastos em anel (ARSA), 3. Anemia refractária com excesso de blastos (AREB), 4. Anemia refractária com excesso de blastos em transformação (AREB-T) e 5. Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)¹¹. A principal

característica que permite distinguir estes subgrupos é a proporção de mieloblastos na MO: menos de 5% na anemia refractária e na ARSA, 5 a 20% na AREB, 21 a 30% na AREB-T e 0 a 20% na LMMC. E ainda, na ARSA existem mais de 15% de sideroblastos em anel na população precursora eritrocitária, e na LMMC verifica-se a presença de monocitose ($>1,0 \times 10^9$ células por litro)¹¹.

Em 2001, um comité da OMS modificou a classificação FAB¹². A quantidade de mieloblastos necessária para o diagnóstico de LMA foi reduzida para 20% (passando as doenças anteriormente classificadas como AREB-T a ser incluídas nas LMA); a LMMC foi integrada numa nova categoria de neoplasias mielóides que têm características mielodisplásicas e mieloproliferativas (SMD-NMP); a citopenia refractária com displasia de múltiplas linhagens e as SMD com del(5q) isolada foram reconhecidas como formas distintas da doença com baixa contagem de blastos¹². Em 2008 foram efectuados mais ajustes e as SMD foram distribuídas em seis subcategorias (quadro I)¹³.

4 - Patogénese

As SMD originam-se provavelmente duma célula estaminal hematopoiética primitiva¹⁴. A mutação iniciadora ou via molecular primariamente afectada é ainda desconhecida. É provável que constituam um grupo de entidades moleculares distintas uma vez que apresentam vários graus de ineficácia da hematopoiese, bem como de susceptibilidade para transformação leucémica. Esta diversidade manifesta-se também por heterogeneidade histológica e citogenética. Para além disso, mutações secundárias; haploinsuficiência; alterações epigenéticas; e anomalias das citocinas, imunológicas e do estroma da medula óssea contribuem para o fenótipo destas patologias¹.

5 - Alterações do cariótipo

Alterações citogenéticas foram encontradas em 20 a 70% dos doentes com diferentes variantes de SMD. As alterações citogenéticas são mais frequentes nos doentes com AREB-1 e AREB-2, e menos frequentes na ARSA¹⁵.

As alterações citogenéticas mais frequentes são a del(5q), monossomia 7 ou del(7q), trissomia 8 e del(20q)¹⁶⁻¹⁸. A perda do cromossoma Y também é frequente nas SMD mas é geralmente considerada um fenómeno dependente da idade, que não reflecte necessariamente evolução clonal¹⁴.

Comparativamente com as SMD primárias, as SMD secundárias a terapêutica apresentam com maior frequência alterações citogenéticas (95% dos doentes com SMD secundária a terapêutica têm alterações citogenéticas)¹⁶, alterações citogenéticas complexas¹⁶ e deleções que envolvem o cromossoma 5, o cromossoma 7, ou ambos - alterações citogenéticas associadas a pior prognóstico^{1, 15, 19}.

6 - Alterações epigenéticas

Mecanismos epigenéticos que regulam a metilação do ADN e a acetilação das histonas podem modificar a transcrição génica, provocando silenciamento transcricional, com perda de expressão de um ou vários genes²⁰. A metilação anormal das regiões promotoras de transcrição é universal nos doentes com SMD, e o número de *loci* envolvidos é superior nos doentes de alto risco e durante a progressão da doença²¹. Estas alterações epigenéticas podem agravar a já diminuída produção de proteínas supressoras tumorais se afectarem genes haploinsuficientes, como o *FZD9* no

cromossoma 7q11.23 (que codifica o receptor da proteína Wnt)²¹ e *RBM22* no cromossoma 5q33.1 (que codifica uma proteína de ligação ao ARN)^{19,22}.

7 - Transformação leucémica

A incidência de LMA em algumas variantes citogenéticas ou histológicas das SMD é tão elevada que estas podem ser consideradas como estados pré-leucémicos. São exemplos a AREB-2 e as SMD com alterações citogenéticas associadas a mau prognóstico (monossomia 7, deleção do braço longo do cromossoma 7, trissomia 8 e deleção do braço curto do cromossoma 17). O risco de transformação leucémica nestes doentes é superior a 50%^{10, 17}. Doentes não-AREB-2 com excesso (>5%) de blastos na MO, displasia de múltiplas linhagens, alterações citogenéticas desfavoráveis ou marcadores de “infidelidade de linhagem” têm também um risco aumentado de evolução para LMA²³⁻²⁵. Em contraste, os doentes com ARSA têm uma incidência de transformação leucémica inferior a 5%¹⁷.

8 - Estratificação de prognóstico

O meio de avaliação de prognóstico mais usado para SMD é o denominado IPSS (International Prognostic Scoring System), em que os doentes são classificados em quatro categorias: baixo risco, risco intermédio-1, risco intermédio-2 e alto risco. Esta categorização tem como critérios a percentagem de mieloblastos na MO, o cariótipo e o número de linhagens hematopoiéticas afectadas por citopenias²⁶ (quadro II). A sobrevivência mediana é de 5,7 anos para doentes de baixo risco, 3,5 anos para doentes na categoria de intermédio-1, 1,2 anos para intermédio-2 e 0,4 anos para os doentes de

alto risco (quadro III). No entanto, nesta categorização é desvalorizada a severidade (ameaça de vida) da neutropenia e trombocitopenia para determinação da necessidade de intervenção terapêutica¹⁰.

O sistema de estratificação de prognóstico baseado na classificação da OMS (WHO classification-based prognostic scoring system - WPSS) modificou o IPSS por considerar a severidade das citopenias e a dependência de transfusão de glóbulos rubros duas variáveis com prognóstico adverso, separando os doentes em cinco grupos de prognóstico distinto²⁷. Entretanto foram propostas outras variáveis como idade, capacidade funcional, outras categorias de risco citogenético, trombocitopenia, fibrose medular óssea, níveis serológicos da desidrogenase do lactato e β 2-microglobulina e ainda imunofenotipagem das células mielóides progenitoras^{10, 17, 25, 28-31}.

9 – Tratamento

Existem várias opções terapêuticas disponíveis para as SMD (quadro IV).

Previamente, o tratamento mais frequentemente oferecido aos doentes com SMD limitava-se a suporte com transfusão de glóbulos rubros ou plaquetas e antibióticos, de acordo com a necessidade. Uma terapêutica activa era instituída quando a doença progredia para LMA ou era similar a LMA a nível da gravidade das citopenias¹⁰.

No momento actual, o TCEH é o único tratamento que, comprovadamente, pode resultar em remissão da doença a longo prazo³²⁻³³. Contudo, este tratamento só é aplicável a 8% destes indivíduos devido a factores como idade (mediana de idade na altura do diagnóstico é de 70 anos), comorbilidades e disponibilidade de dador compatível⁵. O TCEH está associado a altas taxas de mortalidade relacionadas com o

tratamento (39% no primeiro ano), sobrevivência subótima sem doença (aproximadamente 29% aos 5 anos), e doença crónica de enxerto contra hospedeiro (cerca de 15% no primeiro ano)³³. Um dador aparentado HLA-idêntico é preferível, embora o transplante com dador não aparentado mas compatível também possa ser eficaz³². O uso de regimes de condicionamento de intensidade reduzida tem menos efeitos tóxicos, mas com o custo de uma maior taxa de recaída³³⁻³⁴. De um modo geral, o transplante alogénico é recomendado apenas em doentes com SMD de alto risco^{19, 35}.

A quimioterapia intensiva é o tratamento mais adequado nas SMD de alto risco (especialmente antes do transplante TCEH nos candidatos a este procedimento) em doentes com excesso de blastos medulares e sem cariótipo desfavorável, com taxas de remissão mais altas apesar de os resultados a nível de sobrevivência serem decepcionantes. A quimioterapia “de baixa dose”, como baixa dose de citarabina, não demonstrou benefício a nível da sobrevivência comparativamente com o tratamento de suporte³⁶⁻³⁷.

O tratamento com agentes hipometilantes como os azanucleosídeos (azacitidina e decitabina) pode reverter as alterações epigenéticas e aumentar a expressão de genes previamente silenciados (discutido adiante)³⁸.

O tratamento com agentes estimuladores da eritropoiese é eficaz em doentes de baixo risco, com anemia mas com baixas necessidades transfusionais, e que tenham um nível sérico de eritropoietina inferior a 200 UI/L³⁹.

Estimuladores da granulopoiese apenas demonstraram boa relação custo/benefício na presença de neutropenia com febre ou infecção⁴⁰. Os agentes estimuladores de trombopoiese (como interleucinas 3, 6 e 11 ou trombopoietina) foram geralmente mal tolerados e não obtiveram eficácia significativa nestes doentes⁴¹.

A lenalidomida demonstrou eficácia nos doentes dependentes de transfusão de glóbulos rubros com del(5q), podendo eliminar a necessidade de transfusão (durante 102 semanas em média)⁴²⁻⁴³ em cerca de dois terços dos doentes; e induzir respostas citogenéticas completas em quase metade dos doentes com risco baixo ou intermédio-1 com del(5q). O efeito na sobrevivência e o mecanismo de acção são ainda desconhecidos⁴³. O facto de terem ocorrido citopenias logo após o início da terapêutica sugere que exerce um efeito inibitório directo nos clones com del(5q)⁴⁴.

Num subgrupo de doentes, a imunossupressão com globulina antitimócito e ciclosporina A pode ser eficaz. Estes doentes caracterizam-se por ter pelo menos uma das seguintes características: anemia refractária, pancitopenia, citogenética normal, positividade HLA-DR15, idade jovem, MO não hiperclular ou ausência de dependência transfusional. No entanto, a duração da resposta à imunossupressão na SMD tende a ser mais curta (cerca de 10 a 12 meses) que na anemia aplásica, patologia em que a imunossupressão pode ser curativa⁴⁵⁻⁴⁶.

Muitos doentes podem ser tratados apenas com transfusão de glóbulos rubros. A necessidade transfusional é um marcador de doença biologicamente agressiva e não necessariamente preditiva de morte ou morbidade consequente à hemossiderose provocada pelas transfusões. Não foi comprovado o risco de detrimento clínico por sobrecarga de ferro, nem a necessidade de quelantes de ferro nestes doentes^{10, 47}.

A escolha da terapêutica e a decisão de submeter o doente a determinado tratamento deve ser individualizada. Para além da gravidade na apresentação clínica da doença, e da estratificação de risco de acordo com o IPSS, outros factores relevantes para a decisão terapêutica são a idade, estado geral e comorbilidades do doente.

A abordagem clínica sugerida por um autor consiste em fazer duas perguntas: 1. O doente tem neutropenia ou trombocitopenia significativas? 2. O doente tem aumento do número de blastos medulares e portanto está em risco de progressão leucémica¹⁰?

Se a resposta às duas perguntas for negativa, então deve tratar-se a anemia e para tal existem muitas opções: transfusões sanguíneas, agentes estimuladores da eritropoiese (eritropoietina ou darbepoietina) administrados sozinhos ou com factores de estimulação granulocitários, globulina antitimócito e/ou ciclosporina A, lenalidomida (ou talidomida se não disponível) ou agente hipometilante (azacitidina ou decitabina).

Se a resposta a ambas for positiva, então deve tentar-se alterar a história natural da doença (i.e. aumentar a produção de células sanguíneas e atrasar a progressão para LMA). A evidência actual é de que, quando comparada com as terapêuticas convencionais, a azacitidina melhora o prognóstico dos doentes com SMD de alto risco (ver adiante); e de que pode melhorar as citopenias e diminuir a carga blástica na MO de doentes com SMD. Quimioterapia intensiva (semelhante à usada para LMA) pode cumprir estes dois objectivos, mas os estudos demonstram que os doentes toleram mal esta terapêutica assim como o TCEH. Os doentes com citopenias significativas, sem aumento de blastos na MO podem ser candidatos a tratamento imunomodulador. A lenalidomida está actualmente a ser testada em doentes de alto risco¹⁰.

10 - Terapêutica hipometilante: azacitidina

10.1 – Azacitidina

É um agente hipometilante, análogo da citosina e inibidor das ADN-metiltransferases que é fosforilado intracelularmente para a sua forma activa trifosfato⁴⁸.

Aproximadamente 80 a 90% da azacitidina é incorporada no ARN e o restante é reduzido pela redutase dos ribonucleotídeos para a forma 5-aza-2'-desoxitidina (decitabina) que é incorporada no ADN⁴⁹.

A azacitidina tem uma alta biodisponibilidade quando administrada por via subcutânea (mais de 89% do equivalente em dose endovenosa). O pico de concentração plasmática é atingido aos 30 minutos e a semi-vida é de 41 minutos. A azacitidina tem um grande volume de distribuição, com um “uptake” preferencial em células tumorais embora ainda não se saiba se consegue ultrapassar com sucesso a barreira hematoencefálica. A sua excreção parece ser maioritariamente renal (50-90%)⁵⁰.

10.2 - Mecanismo de acção dos azanucleosídeos

A metilação aberrante de citosinas nas regiões promotoras CpG pelas ADN-metiltransferases leva ao recrutamento de proteínas que se ligam ao DNA metilado e de complexos de deacetilação das histonas, causando condensação da cromatina e silenciamento de expressão génica de genes supressores tumorais e componentes críticos da proliferação e diferenciação celular normais (fenómeno funcionalmente equivalente à deleção génica)^{10, 51-52}. As ADN-metiltransferases, principalmente a DNMT1 e DNMT3b, restauram fielmente a metilação do ADN imediatamente após a replicação. Os agentes hipometilantes, tais como a azacitidina, são fosforilados e incorporados no ADN durante a fase S, ligando-se covalentemente às DNMT's, inibindo irreversivelmente a sua função e levando à perda progressiva da metilação¹⁰.

Contudo, num estudo realizado, verificou-se que o benefício da azacitidina nas taxas de sobrevivência não era dependente do estado de metilação base. Sendo assim, os efeitos destes agentes não serão necessariamente mediados apenas pela sua actividade

hipometilante, mas poderão ser também exercidos por vias não-hipometilantes,⁵³ não estando o mecanismo completamente esclarecido. Sabe-se que a hipermetilação aberrante do ADN está implicada na progressão das SMD, e que os inibidores das ADN-metiltransferases, como a azacitidina, anulam a hipermetilação e restauram a transcrição normal de genes supressores tumorais levando à diferenciação celular. Mecanismos adicionais são, contudo, prováveis, e incluem um certo grau de apoptose das células tumorais. Estão a decorrer estudos para identificação destes mecanismos^{10, 54-56}.

Pensa-se ainda, que a azacitidina que possa ter alguma acção sobre o inibidor cdk p21, p57, p18 (reguladores do comportamento de células estaminais), p15, p28 (células progenitoras) e outros genes que afectam o crescimento, diferenciação e apoptose celular (eg, gene p73 relacionado com p53)⁵⁷. Não se sabe se o tratamento resulta por restaurar a expressão genética, ou criando um ambiente caótico na célula conduzindo-a à morte¹⁰. Há ainda várias propostas de mecanismos de acção dos azanucleosídeos como a reactivação da expressão antigénica tumoral e aumento da resposta imune anti-tumoral⁵⁸, assim como indução da destruição de ADN⁵⁹⁻⁶¹, inibição do factor nuclear kappa B⁶² e interrupção da síntese proteica⁶³.

10.3 - Ensaio clínicos

A azacitidina foi aprovada como tratamento das SMD em 2004, com base num ensaio clínico randomizado em que foram comparadas injeções subcutâneas de azacitidina durante sete dias com o melhor tratamento de suporte (antibióticos e transfusões sanguíneas). Concluiu-se que a azacitidina prolongava a sobrevivência, atrasava a progressão para LMA (21 meses vs 12 meses), diminuía a necessidade de

transfusões de glóbulos rubros e de plaquetas, e aumentava a qualidade de vida. Não houve diferença significativa a nível da sobrevivência global, muito provavelmente devido ao desenho do estudo que permitia “crossover” dos doentes. A percentagem de respostas completas a este fármaco foi de 7%, 16% de respostas parciais e 37% de melhorias hematológicas⁶⁴⁻⁶⁵.

O tratamento com agentes hipometilantes como azacitidina e decitabina atingem taxas de remissão superiores comparativamente com tratamento de suporte, e em alguns casos verificou-se um atraso da transformação blástica^{3, 64, 66}.

Num estudo randomizado internacional recente em que foi feita a comparação de azacitidina com tratamento convencional (tratamento de suporte, citarabina em baixa dose, ou quimioterapia intensiva) em doentes classificados pelo IPSS como risco intermédio-2 ou alto, foi verificada uma sobrevida mediana global superior (24,5 meses) no primeiro grupo em relação ao segundo (15 meses)³. A sobrevivência global aos dois anos foi aproximadamente o dobro no grupo tratado com azacitidina (50,8% vs 26,2%). Esta vantagem de sobrevivência verificou-se comparativamente com o melhor tratamento de suporte e citarabina em baixa dose, independentemente da idade (incluindo doentes >75 anos), da percentagem de blastos (mesmo doentes classificados como AREB-T na classificação FAB e que os critérios actuais da OMS classificam como LMA), ou do cariótipo (favorável ou desfavorável). Os doentes com alterações estruturais no cromossoma 7, que usualmente têm um mau “outcome” com as estratégias terapêuticas utilizadas, obtiveram também um aumento na sobrevivência³.

A taxa de resposta total no grupo da azacitidina foi de 29% (17% de remissão completa e 12% de resposta parcial) enquanto que no grupo que recebeu o tratamento convencional foram obtidas taxas de 12%, 8% e 4%, respectivamente. Durante os

primeiros três meses verificou-se uma taxa de morte de 11% no grupo da azacitidina vs 9% no tratamento convencional³.

Os benefícios da terapêutica com azacitidina na sobrevivência foram observados logo após três meses de tratamento (correspondente à conclusão de três ciclos) mas a mediana de ciclos necessários foi de nove, o que sugere a necessidade de tratamento prolongado³. Nos doentes candidatos a TCEH com excesso de blastos, a quimioterapia intensiva pode ser preferível em relação à azacitidina antes do transplante para fornecer uma melhor e mais rápida redução na percentagem de blastos medulares. Contudo, a percentagem de blastos para que seja realizado transplante nas SMD ainda é discutível⁶⁷.

O tratamento concomitante com citarabina e azacitidina está associado a uma maior taxa de remissão completa, resposta parcial e melhoria hematológica. Contudo, também se verificou uma alta taxa de efeitos adversos⁵³. A quimioterapia está associada a maior taxa de remissão completa apenas na ausência de cariótipo desfavorável, sendo o tratamento mais adequado nas SMD de alto risco (especialmente antes do TCEH nos candidatos a este procedimento) em doentes com excesso de blastos medulares e sem cariótipo desfavorável³⁶⁻³⁷. Os doentes transplantados depois da falência de quimioterapia intensiva têm um mau prognóstico⁶⁷. Com base nestes resultados alcançados com azacitidina nos doentes com cariótipo desfavorável, esta tem sido investigada como terapêutica pré-transplante nos doentes com SMD com excesso de blastos medulares e cariótipo desfavorável⁶⁸.

Neste estudo³, a neutropenia foi mais frequente nos doentes tratados com azacitidina, citarabina em baixa dose ou quimioterapia intensiva do que nos que receberam tratamento de suporte. A trombocitopenia também foi mais frequente com a azacitidina do que no grupo que recebeu tratamento de suporte, mas menos frequente

com baixa dose de citarabina e quimioterapia intensiva. Apesar da alta frequência de trombocitopenia e neutropenia com a azacitidina, a frequência de complicações hemorrágicas e infecções foi idêntica à verificada no grupo que recebeu tratamento de suporte. Verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa na necessidade de transfusão de glóbulos rubros; e a frequência de infecções que necessitaram de antibioterapia intravenosa foi um terço mais baixa no grupo tratado com azacitidina do que no grupo que recebeu tratamento convencional³.

Os resultados deste estudo levaram à aprovação da azacitidina pela União Europeia como tratamento de doentes adultos que não tenham condições para TCEH com SMD risco IPSS intermédio-2 e alto, leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) com 10-29% de blastos sem alterações mieloproliferativas e LMA com 20-30% de blastos (AREB-T na classificação FAB) e displasia de múltiplas linhagens, de acordo com a classificação da OMS⁶⁹.

Contudo, permanecem por esclarecer alguns pontos sobre o uso de agentes hipometilantes como o seu mecanismo de acção, a posologia e duração do tratamento¹⁹.

Alterações do cromossoma 7

A azacitidina parece também ser eficaz nos doentes com SMD com alterações do cromossoma 7, tais como -7/del(7q), um subgrupo com prognóstico particularmente desfavorável. No estudo referido anteriormente, a sobrevida mediana nestes doentes foi de 13,1 meses no grupo da azacitidina comparativamente com 4,6 meses no grupo que recebeu o tratamento convencional.³

10.4 – Uso clínico da azacitidina

Segundo um grupo de especialistas as recomendações para a administração de azacitidina são as seguintes⁶⁹:

- a) Todos os doentes devem ser classificados segundo o IPSS – quando não é conhecido o cariótipo, os clínicos devem considerar os doentes com uma percentagem de blastos medulares >10% como sendo pelo menos de risco intermédio-2, e portanto, candidatos ao tratamento com azacitidina;
- b) A terapêutica com azacitidina deve ser considerada como tratamento de primeira linha, em vez de baixa dose de citarabina ou do melhor tratamento de suporte, para a maioria dos doentes com risco intermédio-2 ou alto risco que não possam receber TCEH independentemente da idade, cariótipo, classificação FAB ou OMS ou comorbilidades. Contudo, não há evidência suficiente para escolher entre azacitidina ou quimioterapia intensiva para os doentes que não podem receber transplante mas que são candidatos à quimioterapia intensiva. Os últimos trabalhos apontam para uma melhor resposta à azacitidina quando existe um cariótipo desfavorável, sendo que os doentes com cariótipo normal (indicador de bom prognóstico) obtêm altas taxas de remissão completa com quimioterapia intensiva embora a duração de resposta não exceda habitualmente os 12-15 meses;
- c) Em casos raros de SMD de risco intermédio-2 e alto risco sem citopenias ou com citopenias ligeiras não se sabe actualmente se se deve começar imediatamente com o tratamento com azacitidina logo após o diagnóstico

ou se este deve ser adiado até as citopenias se tornarem graves ou o doente ficar sintomático.

10.5 - Tratamento de manutenção com azacitidina

Num estudo realizado pelo Grupo Nórdico de SMD avaliou-se o tratamento de manutenção com a azacitidina em doentes com SMD de alto risco/LMA que obtiveram remissão completa após quimioterapia de indução (com daunorubicina e ara-C). A duração média de remissão completa foi de 13,5 meses mas no último “follow-up” apenas três doentes se mantinham em remissão completa⁷⁰. Noutro estudo foi administrada azacitidina a doentes com SMD de alto risco ou LMA que atingiram remissão completa ou parcial após quimioterapia de indução. Aos 18 meses, 20% dos doentes mantinham-se sem doença, mas a sobrevivência total era de 43%, semelhante aos controlos. Nenhum doente em remissão parcial teve uma melhoria de resposta com azacitidina⁷¹. Estes dois estudos sugerem que esta não é eficaz a prevenir recidivas em doentes com SMD de alto risco ou LMA depois da quimioterapia de indução¹⁹.

Uma aplicação alternativa da azacitidina seria como tratamento de manutenção após TCEH para SMD ou LMA. Num estudo realizado a duração média de remissão foi de 17 meses⁷². Recentemente foi demonstrado que a azacitidina na dose de 32mg/m² durante cinco dias é segura e pode ser administrada após TCEH em pelo menos quatro ciclos. Este tratamento confere um aumento na sobrevivência global e pode prolongar o período de tempo sem complicações. Foi sugerido que a realização de mais ciclos poderá trazer um maior benefício⁷³.

10.6 - Planos de tratamento alternativos

Planos de tratamento alternativos têm sido estudados para ultrapassar as limitações logísticas associadas à administração de injeções subcutâneas durante o fim-de-semana. Existem três opções: 5-2-2 (cinco dias de azacitidina na dose de $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$, dois dias de intervalo e dois dias de tratamento adicionais); 5-2-5 (cinco dias de tratamento com $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$, dois dias de intervalo e mais cinco dias de tratamento); ou $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ durante cinco dias apenas⁷⁴. Estes três planos obtiveram taxas de resposta semelhantes, aparentemente próximas do plano de tratamento de sete dias, embora não tenha sido incluído este último no estudo, e 63% dos doentes tinham SMD de baixo risco. No entanto, o regime mais usado nas instituições onde não é possível administrar a terapêutica aos fins-de-semana é 5-2-2⁷⁴. A recomendação em relação à terapêutica subcutânea é que os doentes de risco intermédio-2 ou alto devem receber preferencialmente o esquema de sete dias consecutivos, na dose de $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$, cada 28 dias, independentemente da presença de citopenias severas⁶⁹.

Também está aprovado o tratamento com azacitidina intravenoso na mesma posologia que na via subcutânea, parecendo ter a mesma eficácia e não diferirem a nível de resposta ou sobrevivência⁷⁴⁻⁷⁵. Pode ser usado em casos raros em que os efeitos secundários locais severos persistem como consequência da injeção subcutânea⁶⁹. Todos os planos alternativos podem ser usados de forma segura e têm eficácia e toxicidade semelhantes⁷⁴⁻⁷⁵. Se for necessário a administração contínua de azacitidina para benefício máximo, uma formulação oral pode ser mais conveniente para doentes com SMD e poderá ter menos efeitos tóxicos (melhor tolerada)¹⁹.

10.7 - Tempo de tratamento

Um ponto importante é a determinação do número de ciclos de azacitidina (assim como de decitabina) necessários para obter uma resposta e quando devemos terminar o tratamento num doente que respondeu à terapêutica. Com os ensaios clínicos realizados ficou claro que estas drogas actuam lentamente e como tal, vários ciclos são geralmente necessários para maximizar as respostas¹⁹. Num estudo realizado conclui-se que devem ser dados no mínimo três a cinco ciclos de azacitidina a cada doente antes de verificar a resposta ao tratamento⁷⁶. Continua por esclarecer durante quanto tempo deve ser administrado. Se não se verificarem efeitos tóxicos e progressão da doença, a evidência actual sugere que a terapêutica deve continuar indefinidamente num doente que esteja a responder ao tratamento¹⁹. Para os doentes que não obtenham resposta inicial, é razoável que se continue a administrar se não existir tratamento alternativo, sinais de progressão da doença e/ou efeitos tóxicos, e desde que se verifique uma resposta até aos sete ou nove meses⁷⁶⁻⁷⁷. Mais estudos são necessários para determinação do número de ciclos óptimo para conclusão do tratamento¹⁹.

Resumindo, o tratamento com azacitidina deve ser realizado na dose de 75mg/m²/dia durante sete dias consecutivos, a cada 28 dias por um mínimo de seis ciclos, com tratamento de manutenção até se verificar progressão da doença nos indivíduos que atingiram remissão completa ou parcial, ou melhoria hematológica. Esta recomendação pode ser especialmente importante na presença de factores de mau prognóstico, como monossomia 7, cariótipo complexo, substancial excesso de blastos e citopenias graves.⁶⁹

10.8 - Avaliação da resposta

Depois de quatro a seis ciclos de tratamento é aconselhada a análise morfológica e citogenética de aspirado de MO (ou mais cedo caso se suspeite de progressão da doença). Se não for possível avaliar pelo aspirado devido a hipocelularidade e fibrose, deverá ser realizada biópsia de MO após seis ciclos⁶⁹.

10.9 - Azacitidina com outros fármacos

10.9.1 - Inibidores da deacetilase de histonas

Várias combinações de azacitidina com inibidores da deacetilase de histonas (DACH) estão a ser desenvolvidas para aumentar a taxa e duração de resposta associadas a monoterapia. O raciocínio por detrás destes estudos está no facto de o silenciamento de genes com promotores metilados ser parcialmente mediado por DACH, que catalisam a deacetilação da lisina no promotor metilado associado à cauda de histonas. A expressão de genes fortemente metilados não é recuperada pelo tratamento único com inibidores da DACH mas sim pela exposição sequencial aos azanucleosídeos seguidos pelos inibidores da DACH que permitem obter reactivação aditiva ou sinérgica da expressão génica e morte da célula leucémica⁷⁸. Alguns estudos sugerem que a combinação com este grupo de fármacos (e.g. ácido retinoico, ácido valpróico, fenilbutirato) permite uma resposta mais rápida do que a obtida com a administração única de azacitidina⁷⁹⁻⁸⁶.

10.9.2 – Outros fármacos

Os azanucleosídeos têm sido combinados com outros fármacos com actividade clínica nas SMD como imunomoduladores e anticorpos monoclonais. Gentuzumab ozogamicina (GO) é um conjugado de anticorpo monoclonal com calicheamina que tem como alvo o antígeno de superfície CD33 (expresso nos blastos mielóides) que depois de penetrar na célula danifica o ADN conduzindo a célula à apoptose. Os azanucleosídeos podem por sua vez aumentar a expressão de CD33 nas células leucémicas tendo um papel sinérgico com o GO⁸⁷. Num estudo que testou esta combinação obteve-se 70% de remissão completa com 5% de mortalidade relacionada com o tratamento⁸⁸.

Outra combinação testada foi azacitidina com talidomida (imunomodulador), de que resultou uma sobrevida média de 17,8 meses, 17% de remissão completa e 42% de melhoria hematológica⁸⁹. Outro imunomodulador testado foi a lenalidomida com 44% de remissão completa, 6% de remissão completa medular e 17% de melhoria hematológica⁹⁰. Num estudo recente concluiu-se que a associação da lenalidomida à azacitidina confere um benefício clínico adicional permitindo a obtenção de resposta completa ou a sua recuperação⁹¹.

10.10 – “Outcome” depois da falência da azacitidina

Os resultados obtidos com azanucleosídeos vieram mudar o tratamento das SMD, contudo uma proporção substancial de doentes não obtêm resposta ou perdem a mesma. Num estudo de fase III, a duração mediana da resposta à azacitidina foi de 14,1 meses³. Ainda existem poucos estudos que avaliem o “outcome” depois da falência dos azanucleosídeos. Estes dados vêm enfatizar a necessidade urgente de desenvolver

alternativas eficazes para os doentes com insucesso na terapêutica com azanucleosídeos¹⁹.

11 - DISCUSSÃO

Ainda pouco se sabe acerca da patogénese das SMD, mais concretamente sobre a(s) mutação(ões) inicial(ais) sobre a(s) qual(ais) diferentes factores podem secundariamente contribuir para a apresentação final da doença, tais como: mutações secundárias, haploinsuficiência genética, alterações epigenéticas e alterações na resposta do hospedeiro que resultam em alterações a nível das citocinas, da resposta imunológica e do estroma medular ósseo. Infelizmente, com a informação actualmente disponível, ainda não foi possível traçar uma via de patogenicidade com uma terapêutica dirigida eficaz⁹². Este desconhecimento pode ser devido em parte à heterogeneidade deste grupo de doenças. As significativas alterações imunológicas descritas, aliadas à mistura de células estaminais e progenitoras com diferentes tipos de células normais e displásicas na MO e sangue periférico tornam difícil a caracterização molecular das SMD¹⁰.

A este facto associa-se um sistema de classificação insuficiente que não tem em consideração a patofisiologia desta patologia clonal ou oligoclonal (será que as SMD de uma linhagem celular tem origem na mesma célula que as SMD com múltiplas linhagens afectadas?) e ambos se mantêm focados na morfologia (com pouca preocupação com as anormalidades moleculares e características fenotípicas)¹⁰. Espera-se que no futuro a classificação da OMS seja novamente revista.

O mesmo se verifica com o sistema de estratificação de prognóstico (IPSS) que se baseia no número de citopenias, no cariótipo e na percentagem de blastos medulares, não tendo em conta outros factores (como a gravidade da neutropenia ou

trombocitopenia) determinantes para a necessidade de intervenção terapêutica. Este sistema falha também por considerar uma heterogeneidade de variáveis como um conjunto num “score” total, não sendo considerado o impacto clínico de cada componente individual na determinação da melhor opção terapêutica. E, tal como muitos sistemas de classificação, não tem em conta nenhuma mudança nos parâmetros clínicos como as (citopenias ou percentagem de blastos)¹⁰.

O único tratamento curativo disponível neste momento, é o TCEH que, contudo, se associa a altas taxas de morbi-mortalidade e muitos doentes não são bons candidatos a esta opção terapêutica. No entanto, a cura não é necessariamente essencial, desde que haja uma terapêutica que possa efectivamente controlar os sintomas e prevenir a mortalidade associada à doença⁹².

Um dos estudos randomizados que comparou o melhor tratamento de suporte com o tratamento com azacitidina, provou que a última conduzia a uma melhoria da sobrevivência destes doentes apesar da resposta à terapêutica ser baixa (remissão completa em 17%, resposta parcial em 12%), e menor que a observada para a quimioterapia de indução (36% e 4% respectivamente). Esta descoberta pode ser explicada pela baixa mortalidade associada à azacitidina e pelo facto de os investigadores terem completado uma mediana de nove ciclos de terapêutica^{3, 93}.

Existem essencialmente dois problemas que se prendem com o uso da azacitidina nas SMD. Primeiro, a evidência morfológica de doença raramente desaparece durante o tratamento. Segundo, são necessários muitos ciclos para que se atinja a resposta máxima, sugerindo que os doentes devem continuar a ser submetidos ao tratamento desde que o tolerem e não exista evidência de progressão da doença. Portanto, o facto de estes fármacos terem de ser administradas mensalmente e durante

um longo período de tempo para um maior efeito, tem relevantes implicações clínicas e económicas, particularmente visto que a mediana de idade destes doentes é de 70-75 anos. São necessários novos biomarcadores clínicos de efeito na sobrevivência⁹³.

Outra descoberta importante foi a de que os doentes com alterações no cromossoma 7 (um marcador de mau prognóstico) também beneficiam do tratamento com azacitidina. Outros dados sugerem que os doentes mais velhos e aqueles com LMA com 20-30% de blastos na MO (no passado classificados como AREB-T) também beneficiam deste tratamento⁹³.

De notar que os ensaios clínicos realizados envolveram doentes com risco IPSS intermédio-2 e alto; por isso, os resultados não são extrapoláveis para doentes com baixo risco ou intermédio-1⁹². Estabeleceu-se então, a azacitidina como tratamento de primeira linha nos doentes com SMD de risco elevado.

No entanto, os resultados são enviesados pela inclusão no grupo de SMD de alto risco de doentes com LMA com 20-30% de blastos na MO e com LMMC. Por exemplo, em dois estudos recentes a classificação da OMS inclui nesta população cerca de 31 a 38% de doentes com LMA ou LMMC^{3, 64, 92}.

Diversos aspectos do uso clínico da azacitidina continuam por esclarecer, como o regime de tratamento, número de ciclos, duração do tratamento, avaliação da resposta, monitorização dos efeitos secundários hematológicos e não-hematológicos.

E com estes resultados promissores novos desafios surgiram. Muitos doentes continuam a morrer da sua doença, e portanto são necessárias alternativas mais eficazes, abordagens epigenéticas ou combinações de fármacos, por exemplo, para que se obtenham melhores resultados. É preciso que a investigação se direcione agora para os

doentes que não respondem ou que perdem a resposta aos inibidores das metiltransferases de ADN⁹³.

O papel da azacitidina está neste momento a ser estudado tendo em consideração outras situações clínicas como: utilização antes do TCEH de forma a reduzir a carga tumoral sem toxicidade excessiva ou para prevenir a recaída depois do transplante; tratamento de manutenção depois de quimioterapia intensiva; em combinação com agentes diferentes como inibidores da deacetilase de histonas, lenalidomida e baixa dose de quimioterapia; tratamento nas SMD de baixo risco e intermédio-1 que são resistentes ou não são bons candidatos a outras opções terapêuticas; tratamento nas LMA com percentagem de blastos medulares > 30%⁶⁹.

12 - CONCLUSÃO

A azacitidina é actualmente a única terapêutica que mostra um aumento significativo ao nível da sobrevivência e altera a história natural da doença em indivíduos com risco intermédio-2 e alto risco de acordo com o IPSS (International Prognostic Scoring System) comparativamente com o tratamento convencional, estabelecendo-a como um tratamento inovador de extrema importância nestes indivíduos nos quais nenhuma estratégia terapêutica prévia se demonstrou significativamente benéfica⁶⁹.

Deve ser assegurado que todos os doentes com pior prognóstico (risco intermédio-2 e alto risco) que não forem candidatos a TCEH, sejam propostos para tratamento com azacitidina independentemente da idade, co-morbilidades, cariótipo ou classificação FAB ou da OMS⁶⁹.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Manuel Sobrinho-Simões pela orientação, dedicação e disponibilidade prestadas.

BIBLIOGRAFIA

1. TEFFERI A, VARDIMAN JW.: Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1872-85.
2. ROLLISON DE, HOWLADER N, SMITH MT, 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.
3. FENAUX P, MUFTI GJ, HELLSTROM-LINDBERG E, 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.
4. BRUNNING RD, ORAZI A, GERMING U, 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.
5. CAZZOLA M, MALCOVATI L: Myelodysplastic syndromes—coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med* 2005;352:536–8.
6. VALENT P, HORNY HP, BENNETT JM, 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.
7. NISSE C, LORTHOIS C, DORP V, ELOY E, HAGUENOER JM, FENAUX P: Exposure to occupational and environmental factors in myelodysplastic syndromes: preliminary results of a case-control study. *Leukemia* 1995;9:693-9.
8. OWEN C, BARNETT M, FITZGIBBON J: Familial myelodysplasia and acute myeloid leukemia - a review. *Br J Haematol* 2008;140:123-32.

9. MIKHAIL FM, SINHA KK, SAUNTHARARAJAH Y, NUCIFORA G: Normal and transforming functions of RUNX1: a prespective. *J Cell Physiol* 2006;207:582-93.
10. NIMER SD: Myelodysplastic syndromes. *Blood* 2008;111:4841-51.
11. BENNETT JM, CATOVSKY D, DANIEL MT, et al: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-99.
12. VARDIMAN JW, BRUNNING RD, HARRIS NL, AL E: WHO histological classification of chronic myeloproliferative diseases. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *World Health Organization classification of tumours: tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press. 2001:17-44.
13. VARDIMAN JW, THIELE J, ARBER DA, et al: The 2008 revision of the World Health Organization classification of myeloide neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-51.
14. WONG AK, FANG B, ZHANG L, GUO X, LEE S, SCHRECK R: Loss of the Y chromosome: an age-related or clonal phenomenon in acute myelogenous leukemia/myelodysplastic syndrome? *Arch Patol Lab Med* 2008;132:1329-32.
15. POZDNYAKOVA O, MIRON PM, TANG G, et al: Cytogenetic abnormalities in a series of 1,029 patients with primary myelodysplastic syndromes: a report from de the US with a focus on some undefined single chromosomal abnormalities. *Cancer* 2008;113:3331-40.
16. HAASE D, GERMING U, SCHANZ J, et al: New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007;110:4385-95.
17. BERNASCONI P, KLERSY C, BONI M, et al: World Health Organization classification in combination with cytogenetic markers improves the prognostic stratification of patients with de novo primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2007;137:193-205.
18. SOLÉ F, LUÑO E, SANZO C, et al: Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2005;90:1168-78.
19. QUINTÁS-CARDAMA A, SANTOS F, GARCIA-MANERO G: Therapy with azanucleosides for myelodysplastic syndromes. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:433-44.
20. BIANCHI E, ROGGE L: Dissecting oncogenes and tyrosine kinases in AML cells. *MedGenMed* 2003;5,10

21. JIANG Y, DUNBAR A, GONDEK LP, et al: Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML. *Blood* 2009;113:1315-25.
22. BOULTWOOD J, PELLAGATTI A, CATTAN H, et al: Gene expression profiling of CD34+ cells in patients with the 5q- syndrome. *Br J Haematol* 2007;139:578-89.
23. OGATA K, NAKAMURA K, YOKOSE N, et al: Clinical significance of phenotypic features of blasts in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002;100:3887-96.
24. VERBURGH E, ACHTEN R, LOUW VJ, et al: A new disease categorization of low-grade myelodysplastic syndromes based on the expression of cytopenia and dysplasia in one versus more than one lineage improves on the WHO classification. *Leukemia* 2007;21:668-77.
25. GARCIA-MANERO G, SHAN J, FADERL S, et al: A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2008;22:538-43.
26. GREENBERG P, COX C, LEBEAU MM, et al: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88.
27. MALCOVATI L, GERMING U, KUENDGEN A, et al: Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007;25:3503-10.
28. GERMING U, HILDEBRANDT B, PFEILSTÖCKER M, et al: Refinement of the International Prognostic Scoring System (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia* 2005;19:2223-31.
29. DELLA-PORTA MG, MALCOVATI L, BOVERI E, et al: Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009;27:754-62.
30. KANTARJIAN H, O'BRIEN S, RAVANDI F, et al: Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer* 2008;113:1351-61.
31. VAN DE LOOSDRECHT AA, WESTERS TM, WESTRA AH, DRAGER AM, VAN DER VELDEN VH, OSSENKOPPELE GJ: Identification of distinct prognostic subgroups in low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes by flow cytometry. *Blood* 2008;111:1067-77.

32. CHANG C, STORER BE, SCOTT BL, et al: Hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome: similar outcomes in patients with de novo disease and disease following prior therapy or antecedent hematologic disorders. *Blood* 2007;110:1379-87.
33. WARLICK ED, CIOC A, DEFOR T, DOLAN M, WEISDORF D: Allogeneic stem cell transplantation for adults with myelodysplastic syndromes: importance of pretransplant disease burden. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:30-8.
34. MARTINO R, IACOBELLI S, BRAND R, et al: Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2006;108:836-46.
35. CUTLER CS, LEE SJ, GREENBERG P, et al: A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004;104:579-85.
36. KANTARJIAN H, O'BRIEN S, CORTES J, et al: Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer* 2006;106:1090-98.
37. KNIPP S, HILDEBRAND B, KÜNDGEN A, et al: Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer* 2007;110:345-52.
38. DASKALAKIS M, TUDUNG TN, NGUYEN C, et al: Demethylation of a hypermethylated P15/INK4B gene in patients with myelodysplastic syndrome by 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) treatment. *Blood* 2002;100:2957-64.
39. GREENBERG PL, SUN Z, MILLER KB, et al: Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase III trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood* 2009;114:2393-400.
40. GREENBERG PL, COSLER LE, FERRO SA, LYMAN GH: The costs of drugs used to treat myelodysplastic syndromes following National Comprehensive Cancer Network guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:942-53.

41. JADERSTEN M, MONTGOMERY SM, DYBEDAL I, PORWIT-MACDONALD A, HELLSTROM-LINDBERG E: Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood* 2005;106:803-11.
42. LIST A, KURTIN S, ROE DJ, et al: Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005;352:549-57.
43. LIST A, DEWALD G, BENNETT J, et al: Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456-65.
44. PELLAGATTI A, JADERSTEN M, FORSBLOM AM, et al: Lenalidomide inhibits the malignant clone and up-regulates the SPARC gene mapping to the commonly deleted region in 5q- syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:11406-11.
45. PAQUETTE RL, TEBYANI N, FRANE M, et al: Longterm outcome of aplastic anemia in adults treated with antithymocyte globulin: comparison with bone marrow transplantation. *Blood* 1995;85:283-90.
46. YOUNG NS, MACIEJEWSKI J: The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997;336:1365-72.
47. GATTERMANN N: Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Int J Hematol* 2008;88:24-9.
48. LEE T, KARON M, MOMPARDLER RL: Kinetic studies on phosphorylation of 5-azacytidine with the purified uridine-cytidine kinase from calf thymus. *Cancer Res* 1974;34: 2482–8.
49. LI L. H., OLIN EJ, BUSKIRK H. H., REINEKE L. M.: Cytotoxicity and mode of action of 5-azacytidine on L1210 leukemia. *Cancer Res* 1970;30:2760–9
50. MCCORMACK SE, WARLICK ED: Epigenetic approaches in the treatment of myelodysplastic syndromes: clinical utility of azacitidine. *OncoTargets and Therapy* 2010;3:157-65.
51. HERMAN JG, BAYLIN SB: Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med* 2003;349:2042–54.
52. NAN X, NG HH, JOHNSON CA, et al: Transcriptional repression by the methyl CpG binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex. *Nature* 1998;393:386–9.

53. GURION R, VIDAL L, GAFTER-GVILI A, et al: 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome - a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2010;95:303-10.
54. RAJ K, JOHN A, HO A, et al: CDKN2B methylation status and isolated chromosome 7 abnormalities predict responses to treatment with 5-azacytidine. *Leukemia* 2007;21:1937-44.
55. KHAN R, SCHMIDT-MENDE J, KARIMI M, et al: Hypomethylation and apoptosis in 5-azacytidine-treated myeloid cells. *Exp Hematol* 2008;36:149-57.
56. STRESEMANN C, LYKO F: Modes of action of the DNA methyltransferase inhibitors azacitidine and decitabine. *Int J Cancer* 2008; 123: 8-13.
57. SCHMELZ K, WAGNER M, DORKEN B, TAMM I: 5-Aza-2-deoxycytidine induces p21WAF expression by demethylation of p73 leading to p53-independent apoptosis in myeloid leukemia. *Int J Cancer* 2005;114:683-95.
58. KARPF AR: A potential role for epigenetic modulatory drugs in the enhancement of cancer/germ-line antigen vaccine efficacy. *Epigenetics* 2006;1:116-20.
59. WANG H, ZHAO Y, LI L, et al: An ATM- and Rad3-related (ATR) signaling pathway and a phosphorylation acetylation cascade are involved in activation of p53/p21waf1/Cip1 in response to 5-aza-2'-deoxycytidine treatment. *J Biol Chem* 2008;283:2564-74.
60. PALII SS, VAN EMBURGH BO, SANKPAL UT, BROWN KD, ROBERTSON KD: DNA methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine induces reversible genome-wide DNA damage that is distinctly influenced by DNA methyltransferases 1 and 3B. *Mol Cell Biol* 2008;28: 752-71
61. JÜTTERMANN R, LI E, JAENISCH R: Toxicity of 5-aza-2'-deoxycytidine to mammalian cells is mediated primarily by covalent trapping of DNA methyltransferase rather than DNA demethylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:11797-801.
62. FABRE C, GROSJEAN J, TAILLER M, et al: A novel effect of DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibitors: NFκB inhibition in malignant myeloblasts. *Cell Cycle* 2008;7:2139-45.
63. REICHMAN M, PENMAN S: The mechanism of inhibition of protein synthesis by 5-azacytidine in HeLa cells. *Biochem Biophys Acta* 1973;324:282-9.
64. SILVERMAN LR, DEMAKOS EP, PETERSON BL, et al: Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2002;20:2429-40.

65. KORNBLITH AB, HERNDON JE, SILVERMAN LR, et al: Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2002;20:2441-52.
66. KANTARJIAN H, ISSA JP, ROSENFELD CS, et al: Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006;106:1794-803.
67. DE WITTE T, SUCIU S, VERHOEF G, et al: Intensive chemotherapy followed by allogeneic or autologous stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes (MDSs) and acute myeloid leukemia following MDS. *Blood* 2001;98:2326–31.
68. FIELD T, PERKINS J, ALSINA M, et al: Pre-transplant 5-azacitidine (Vidaza®) may improve outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in patients with myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood* 2006;108:abstract 3664.
69. FENAUX P, BOWEN D, GATTERMANN N, et al: Practical use of azacitidine in higher-risk myelodysplastic syndromes: An expert panel opinion. *Leuk Res* 2010;10.1016.
70. GRÖVDAL M, KARIMI M, KHAN R, et al: Maintenance treatment with azacytidine for patients with high risk myelodysplastic syndromes (MDS) or acute myeloid leukaemia following MDS in complete remission after induction chemotherapy. *Br J Haematol* 2010;150(3):293-302.
71. GARDIN C, PRÉBET T, BOUABDALLAH K, et al: A phase II study of postremission therapy with azacitidine (AZA) in patients with AML post-MDS and high-risk MDS: a GFM group study. *Blood* 2009;114:abstract 844.
72. JABBOUR E, GIRALT S, KANTARJIAN H, et al: Low-dose azacitidine after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. *Cancer* 2009;115:1899–905.
73. DE LIMA M, GIRALT S, THALL PF, et al: Maintenance therapy with low dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study. *Cancer* 2010;116(23):5420-31.
74. LYONS RM, COSGRIFF TM, MODI SS, et al: Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009; 27:1850–6.

75. SEKERES MA, MACIEJEWSKI JP, DONLEY DW, et al: A study comparing dosing regimens and efficacy of subcutaneous to intravenous azacitidine (AZA) for the treatment of myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood* 2009;114:abstract 3797.
76. SILVERMAN LR, FENAUX P, MUFTI GJ, et al: The effects of continue azacitidine (AZA) treatment cycles on response in higher-risk patients (pts) with myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood* 2008;112:abstract 227.
77. KANTARJIAN H, OKI Y, GARCIA-MANERO G, et al: Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2007;109:52–7.
78. CAMERON E. E., BACHMAN KE, MYÖHÄNEN S, HERMAN JG, BAYLIN SB: Synergy of demethylation and histone deacetylase inhibition in the re-expression of genes silenced in cancer. *Nat Genet* 1999;21:103–7.
79. DI CROCE L, RAKER VA, CORSARO M, et al: Methyltransferase recruitment and DNA hypermethylation of target promoters by an oncogenic transcription factor. *Science* 2002;295:1079–82.
80. RAFFOUX E, DE LABARTHE A, CRAS A, et al: Epigenetic therapy with 5-azacitidine, valproic acid, and ATRA in patients with high-risk AML or MDS: results of the French vIvEDEP phase II study. *Blood* 2008; 112:763.
81. VOSO MT, SANTINI V, FINELLI C, et al: valproic acid at therapeutic plasma levels may increase 5-azacytidine efficacy in higher risk myelodysplastic syndromes. *Clin Cancer Res* 2009; 15:5002–7.
82. KUENDGEN A, BUG G, OTTMANN OG, et al: Treatment of poor risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with a combination of 5-azacytidine and valproic acid. *Blood* 2008;112:abstract 3639.
83. GORE SD, BAYLIN S, SUGAR E, et al: Combined DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibition in the treatment of myeloid neoplasms. *Cancer Res* 2006;66:6361–9.
84. GORE SD, JIEMJIT A, SILVERMAN LB, et al: Combined methyltransferase/histone deacetylase inhibition with 5-azacitidine and MS-275 in patients with, MDS, CMMoL and AML: clinical response, histone acetylation and DNA damage. *Blood* 2006;108:abstract 517.
85. GARCIA-MANERO G, YANG AS, KLIMEK V, et al: Phase I/II study of MGCD0103, an oral isotype-selective histone deacetylase (HDAC) inhibitor, in

combination with 5-azacitidine in higher-risk myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myelogenous leukemia (AML). *Blood* 2007;110:abstract 444.

86. SILVERMAN LR, VERMA A, ODCHIMAR-REISSIG R, et al: A phase I trial of the epigenetic modulators vorinostat, in combination with azacitidine (azaC) in patients with the myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML): a study of the New York Cancer Consortium. *Blood* 2008;112:abstract 3656.

87. BALAIAN L, BALL ED: Cytotoxic activity of gemtuzumab ozogamicin (mylotarg) in acute myeloid leukemia correlates with the expression of protein kinase Syk. *Leukemia* 2006; 20:2093–101.

88. NAND S, GODWIN J, SMITH S, et al: Hydroxyurea, azacitidine and gemtuzumab ozogamicin therapy in patients with previously untreated non-M3 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes in the elderly: results from a pilot trial. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2141–7.

89. RAZA A, MEHDI M, MUMTAZ M, ALI F, LASCHER S, GALILI N: Combination of 5-azacytidine and thalidomide for the treatment of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Cancer* 2008;113:1596–604.

90. SEKERES MA, LIST AF, CUTHBERTSON D, et al: Phase I combination trial of lenalidomide and azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2010;28:2253–8.

91. SEKERES MA, O'KEEFE C, LIST AF, et al: Demonstration of additional benefit in adding lenalidomide to azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2011;86(1):102-3.

92. TEFFERI A: Myelodysplastic syndromes - many new drugs, little therapeutic progress. *Mayo Clin Proc* 2010;85(11):1042-5.

93. GARCIA-MANERO G: Improving survival in myelodysplastic syndromes. *Lancet* 2009;10:200-1.

ANEXOS

QUADROS

Quadro I

Quadro I. Classificação das neoplasias mielóides (OMS).
1- Leucemia mielóide aguda e neoplasias hematológicas relacionadas
2- Síndromes mielodisplásicas
2.1- Citopenia refractária com displasia de uma única linhagem
2.1.1- Anemia refractária
2.1.2- Neutropenia refractária
2.1.3- Trombocitopenia refractária
2.2- Anemia refractária com sideroblastos em anel
2.3- Citopenia refractária com displasia de múltiplas linhagens
2.4- Anemia refractária com excesso de blastos (AREB)
2.4.1- AREB-1 (<5% de blastos circulantes e 5-9% de blastos medulares)
2.4.2- AREB-2 (5-19% de blastos circulantes ou 10-19% de blastos medulares ou presença de feixes de Auer)
2.5- Síndromes mielodisplásicas com del(5q) isolada
2.6- Síndromes mielodisplásicas (não classificáveis)
3- Neoplasias mieloproliferativas
4- Neoplasias mielodisplásicas-mieloproliferativas
5- Neoplasias mielóides e linfóides com eosinofilia e alterações do <i>PDGFRα</i> , <i>PDGFRβ</i> ou <i>FGFR1</i>

Quadro II

Quadro II. IPSS (International Prognostic Scoring System): variáveis de prognóstico.²⁶

	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blastos medulares,%	<5	5-10	---	11-20	21-30
Cariótipo	Bom	Intermédio	Mau		
Citopenias	0/1	2/3	---	---	---

Legenda: --- não aplicável; Bom – normal, -y, del(5q), del(20q); Mau – complexo (mais de 3 anomalias) ou anomalias do cromossoma 7; Intermédio – qualquer outra anomalia.

Quadro III

Quadro III. IPSS (International Prognostic Scoring System): estratificação e “outcomes”.²⁶

Grupo de Risco	Pontuação Total	Sobrevivência Mediana (anos)	Tempo de progressão para LMA em 25% (anos)
Baixo	0	5,7	9,4
Intermédio-1	0,5-1,0	3,5	3,3
Intermédio-2	1,5-2,0	1,2	1,1
Alto	$\geq 2,5$	0,4	0,2

Quadro IV

Quadro IV. Opções terapêuticas disponíveis para SMD.

Melhor tratamento de suporte: <ul style="list-style-type: none">- Transfusão de glóbulos rubros/plaquetas- Antibioterapia
Transplante alogênico de células estaminais hematopoiéticas
Quimioterapia de baixa dose de citarabina
Quimioterapia intensiva
Agentes modificadores da transcrição genética: <ul style="list-style-type: none">- Agentes hipometilantes: azacitidina, decitabina- Inibidores da deacetilase de histonas
Agentes imunomoduladores: lenalidomida, globulina antitimócito, ciclosporina A, talidomida
Factores de crescimento hematopoiético: eritropoietina, darbepoietina, factor de crescimento granulocitário (G-CSF)

**NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA CIENTÍFICA “ACTA MÉDICA
PORTUGUESA”**

NORMAS EDITORIAIS

ACTA MÉDICA PORTUGUESA

PREÂMBULO

Desde que foram publicadas as Normas Uniformes para uniformização dos Manuscritos submetidos para publicação em Revistas Biomédicas *The Vancouver style*, desenvolvidas pelo Comité Internacional de Redactores de Revistas Médicas (CIRPM), foram largamente aceites por autores e redactores. Mais de 400 Revistas têm declarado que só aceitarão manuscritos se estes se conformarem com estes requisitos.

Em Janeiro de 1987, um grupo de Redactores de algumas revistas biomédicas de larga difusão, publicadas em inglês reuniram-se em Vancouver, Colúmbia Britânica, e estabeleceram normas técnicas uniformes para manuscritos submetidos às suas revistas. Estes requisitos, incluindo formatos para referências bibliográficas, desenvolvidos para o grupo de Vancouver pela Biblioteca Nacional de Medicina, foram depois publicados no início de 1979. O grupo de Vancouver evoluiu para o Comité Internacional de Redactores de Revistas Médicas. Ao longo dos anos o grupo tem revisto as normas. Mais de 400 revistas têm aceiteado manuscritos preparados de acordo com as normas. É importante salientar o que estas normas implicam e o que não implicam.

Em primeiro lugar, as normas são instruções aos autores, sobre o modo como devem preparar manuscritos e não se destinam a dar conselhos aos redactores sobre o estilo de publicação. (Mas muitas revistas têm extraído elementos destas normas para os seus estilos de publicação).

Em segundo lugar, se os autores prepararem os seus manuscritos de acordo com o estilo especificado nestas normas os redactores das revistas comprometem-se a não devolver os manuscritos para alterações sobre pormenores de estilo.

Em terceiro lugar os autores que queiram mandar manuscritos a uma revista participante, devem seguir as **NORMAS UNIFORMES PARA MANUSCRITOS**. As revistas participantes deverão declarar nas suas instruções aos autores que as suas normas estão de acordo com as *Normas Uniformes para Manuseamentos Submetidos a Revistas Biomédicas* e citar a versão publicada.

Esta é a quinta Edição das Normas de Uniformização

que a ACTA MÉDICA PORTUGUESA publica, depois desta revista ter sido adquirida pela Ordem dos Médicos.

A Revista Científica da Ordem dos Médicos, **ACTA MÉDICA PORTUGUESA**, subscrive os requisitos para apresentação de manuscritos a revistas biomédicas, elaborados pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas.

INTRODUÇÃO

A definição do número de Secções em que se divide cada número da Revista Científica da Ordem dos Médicos, **ACTA MÉDICA PORTUGUESA** é da responsabilidade da Direcção da mesma.

Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expendidas são da responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade da **ACTA MÉDICA PORTUGUESA** e não poderão ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem prévia autorização da Direcção.

Os artigos poderão ser:

- **Para publicação imediata**, ou seja aceites sem alterações;

- **Para publicação com as alterações propostas**, ou seja aceites após correcções ou modificações propostas pelos peritos ou pelo Comité Redactorial aos respectivos autores e por estes aceites;

- **Publicados sob a forma de resumo**, após prévio acordo dos autores;

- **Sem interesse para a Acta Médica Portuguesa** ou seja recusados para publicação.

O motivo da recusa e os pareceres dos peritos serão sempre comunicados aos autores.

MANUSCRITO

Todos os trabalhos devem ser enviados para o Director da **ACTA MÉDICA PORTUGUESA** (AMP) nas seguintes condições:

- serem acompanhados de uma carta de pedido de publicação onde conste a classificação do artigo de acordo com as diferentes rubricas da AMP;

- serem acompanhado de declaração de originalidade e

de cedência de direitos de propriedade do artigo, assinada por todos os autores;

- todos os elementos do trabalho, incluindo a iconografia, devem ser enviados em triplicado além do original do trabalho (Original + Três cópias);

- no manuscrito deve figurar a morada do autor responsável pela correspondência;

- o artigo deve ser apresentado na seguinte ordem: 1 – títulos em português e em inglês; 2 – autor(es); 3 – local onde foi efectuado o trabalho; 4 – grau académico do(s) autor(es); 5 – resumo em português e em inglês com palavras-chave e key-words; 6 – texto; 7 – agradecimentos; 8 – bibliografia; 9 – legendas, 10 – figuras; 11 – quadros.

As páginas devem ser numeradas segundo a sequência referida atrás. No caso de haver uma segunda versão do artigo, este deve também ser enviada o original mais duas cópias.

TÍTULO E AUTORES

Escrito na primeira página, o título deve ser o mais conciso e explícito possível. A indicação do(s) autor(es) deve ser feita pelo nome clínico ou com a(s) inicial(ais) do(s) primeiro(s) nome(s) seguida do apelido. Na mesma página deve constar o centro onde o trabalho foi executado; o grau académico ou cargo de cada autor, se houver mais do que um; o(s) organismo(s), departamento(s), ou serviços hospitalares outros em que o(s) autor(es) exerçam a sua actividade; a direcção do autor responsável pela correspondência.

Nota: o nome do(s) autor(es) só deve(m) constar(em) na primeira página.

RESUMO E PALAVRA-CHAVE

Na segunda página deve constar novamente o título do artigo. A seguir deve ser redigido o resumo em português e em inglês com respectivo título. Para os trabalhos originais e revisões, deverá compreender entre 350 a 400 palavras e cerca de 150 para os casos clínicos. Será seguido de uma lista de três a dez palavras-chave que servirão de base à indexação do artigo. Deve ser usada a terminologia que consta na lista do Index Medicus: Medical Subject Headings (MeS.H.).

TEXTO

O texto deverá ser apresentado em português, só excepcionalmente se aceitará redacção em inglês. Deve ser dactilografado em papel A/4, a dois espaços, com mar-

gens de pelo menos 2,5 cm. Deve ser limitado a 12 páginas para os artigos originais e revisões e seis para casos clínicos.

NOS ARTIGOS ORIGINAIS

Deve ser subdividido em: introdução; material ou população e métodos; resultados; discussão e conclusões.

As abreviaturas utilizadas devem ser objecto de especificação anterior. Não se aceitam abreviaturas nos títulos dos artigos. Os parâmetros ou valores medidos devem ser expresso em unidades internacionais (S.I. Units, the SI for the Health Professions, WHO, 1977), utilizando para tal as respectivas abreviaturas adoptadas em Portugal. Os números de um a dez devem ser escritos por extenso, excepto quando têm decimais ou se usam para unidades de medida. Números superiores a dez são escritas em algarismo, salvo no início de uma frase.

A numeração das figuras faz-se com algarismos árabes e dos quadros com numeração romana.

Os agradecimentos devem ser colocados no fim do texto, antes da bibliografia.

BIBLIOGRAFIA

A bibliografia deve dactilografada em condições iguais ao texto.

As referências devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. O número de ordem deve constar do texto e serão no máximo de 30 para os artigos originais e revisões e 12 para os casos clínicos. Nas referências das revistas (a), capítulos de livros editadas por outros autores (b), ou livros escritos e editados pelos mesmos autores (c) devem constar.

a) Revistas: relação de todos os autores, excepto se ultrapassar seis nomes. Então constarão os três primeiros nomes seguido de et al. O(s) nome(s) do(s) autor(es) devem ser em maiúsculas (ver exemplo), título do artigo, nome da revista (utilizar as abreviaturas do Index Medicus), ano, volume e páginas, Ex.: KLEIN LW, RICHARD AD, HOLT J, SMITH H, GORLIN R, TEICHHOLZ LE: Effects of chronic tobacco smoking on the coronary circulation. J Am Coll Cardiol 1983;1:421-6

As abreviaturas utilizadas para designar as Revistas e Jornais mais comumente citados encontram-se no apêndice das normas de para uniformização dos manuscritos para publicação em revistas biomédicas do Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. São omitidas nessas citações os artigos definidos e indefinidos e ainda as conjunções. Se se tratar de um resumo apresentado

durante uma Reunião Científica e publicado apenas sob a forma de *abstract* deve constar tal facto sob a forma de abst.

b) Capítulos em Livros: Nome(s) e inicial(ais) do(s) autor(es) do capítulo ou da contribuição citados. Título e número de capítulo ou contribuição. Nome e iniciais dos editores médicos, título do livro, cidade e nome da casa editora, ano de publicação, primeira e última páginas do capítulo: Ex.: SCHIEBLER GL, VAN MIEROP LHS, KROVETZ LJ: Diseases of the tricuspid valve. In: Moss Aj, Adams F, eds. Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Baltimore. Williams & Wilkins 1968;134-9

c) Livros: Nome(s) e inicial(ais) do(s) autor(es). Título do livro. Cidade e nome da casa editora, ano da publicação, página. Ex.: BERNE E: Principles of Group Treatment. New York: Oxford University Press 1966;26.

LEGENDAS

As legendas das figuras devem ser dactilografadas a duplo espaço em folhas separadas, numeradas em sequência depois da última página da bibliografia. Devem ser o mais concisas possível. As abreviaturas utilizadas nas figuras são explicadas seguindo a ordem alfabética. As figuras são numeradas com algarismos árabes pela ordem em que aparecem no texto.

FIGURAS

Todas as figuras serão enviadas em quadruplicado, indicando no dorso, de preferência a lápis, o número da figura, as iniciais do primeiro autor, duas ou três palavras significativas do título, e qual a parte superior e inferior da figura.

O total de figuras e quadros não deve ultrapassar os oito para os artigos originais e os cinco para os casos clínicos e revisões. As figuras ou quadros coloridos, ou os que ultrapassem os números atrás referidos, serão publicados a expensas dos autores.

As letras ou símbolos das figuras não podem ser manuscritos. De preferência utilizar letras decalcadas. Devem ter tamanho que permita uma eventual redução da figura sem se tornarem ilegíveis. Os esquemas, curvas, gráficos, etc., devem ser executados a tinta-da-china ou por decalque.

Além dos originais, devem ser enviadas três cópias fotográficas em papel brilhante e bem contrastadas com as dimensões 10 a 12x16 a 18 cm preferenciais, jamais excedendo 20x25 cm.

Os registos gráficos devem ser a preto em fundo bran-

co, reduzidos à largura de uma coluna (72 mm) e devem conter no interior da figura as indicações necessárias a sua interpretação. Os detalhes comentados no texto ou na legenda devem ser visíveis, sem possibilidade de equívoco, prevendo uma eventual redução.

Os autores que dispõem de material informático poderão enviar as figuras, do artigo aceite para publicação, em CD no programa photoshop ou jpeg com 300 dpi's.

QUADROS

Devem assinalar-se no texto os locais onde os quadros devem ser inseridos. Cada quadro constará de uma folha separada. Serão dactilografados a espaço duplo. Terão um título informativo na parte superior e serão numerados com algarismos romanos pela ordem de aparição no texto. Na parte inferior colocar-se-á a explicação das abreviaturas utilizadas. Deve evitar-se as linhas de separação verticais e limitar a utilização das horizontais aos títulos e subtítulos.

MODIFICAÇÕES E REVISÕES

No caso do artigo ser aceite após modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de trinta dias.

As provas tipográficas serão enviadas ao(s) autor(es), contendo a indicação do prazo de revisão, em função das necessidades de publicação da Revista.

No entanto, a Direcção da ACTA MÉDICA PORTUGUESA solicita ao(s) autor(es), que o prazo para a correcção das provas tipográficas, não deve ultrapassar os cinco dias úteis, a contar do carimbo dos CTT.

O não respeito pelo prazo desobriga da aceitação da revisão dos autores, sendo a mesma efectuada exclusivamente pelos serviços da Revista.

CARTAS AO DIRECTOR

As cartas ao director devem constituir um comentário crítico de um artigo da revista, não podendo exceder as 300 palavras e um máximo de seis referências. As respostas dos autores devem ter as mesmas características.

NORMAS PARA O REGISTO EM SUPORTE INFORMÁTICO

A ACTA MÉDICA PORTUGUESA, solicita que o texto final do artigo aceite para publicação, seja acompanhado de uma disquete ou em CD-ROM, indicando o programa e tipo de computador utilizado.

APÊNDICE I – ABREVIATURAS VULGARMENTE UTILIZADAS

Quadro I - Unidades de medida e termos estatísticos

Termo	Abreviatura ou símbolo
<i>Unidades de medida</i>	
ampere	A
ano	a
angstrom	Å
barn	b
candela	cd
centímetro quadrado	cm ²
coulomb	C
curie	Ci
desintegração por minuto	dpm
desintegração por segundo	dps
eléctron Volt	eV
equivalente	Eq
farad	F
gauss	G
grama	g
graus Celsius	°C
henry	H
hertz	Hz
joule	J
hora	h
kelvin	K
litro	l ou L
metro	m
minuto	min
molar	M
mole	mol
newton	N
normal (concentração)	N
ohm	Ω
osmol	osmol
pascal	Pa
quilograma	kg
toques por minuto	cpm
toques por segundo	cps
unidade internacional	UI
segundo	s
semana	sem
volt	V
voltas por minuto	rpm
watts	W
<i>Termos estatísticos</i>	
coeficiente de correlação	r
erro padrão da média	EPM
média	x
não significativo	NS
número de observações	n
probabilidade	P
razão de variância	F
teste t de Student	t teste
desvio padrão	DP

Quadro II – Factores de combinação

Nome e factor	Símbolo
tera - (10 ¹²)	T
giga - (10 ⁹)	G
mega - (10 ⁶)	M
quilo - (10 ³)	k
hecto - (10 ²)	h
deca - (10 ¹)	da
deci - (10 ⁻¹)	d
centi - (10 ⁻²)	c
mili - (10 ⁻³)	m
micro - (10 ⁻⁶)	μ
nano - (10 ⁻⁹)	n
pico - (10 ⁻¹²)	p
femto - (10 ⁻¹⁵)	f
ato - (10 ⁻¹⁸)	a

NORMAS PARA A APRESENTAÇÃO DE MANUSCRITOS

Quadro III – Outras abreviaturas usuais

Termo	Abreviatura ou símbolo
ácido desoxirribonucleico	DNA
adenosinafosfatase	ADPase
adenosinadifosfato	ADP
adenosinarnonofosfato (ácido adenílico)	AMP
adenosinatrifosfatase	ATPase
adenosinatrifosfato	ATP
adrenocorticotrofina	ACTH
atmosfera	atm
bacilo de Calmette-Guérin	BCG
coenzima A	coA
constante de Michaelis	Km
cromatografia gás-líquido	CGL
diidroxifeniletarmina	doparnina
electrocardiograma	ECG
electroencefalograma	EEG
etil	Et
etilenadiaminatetracato	EDTA
guanosinamonofosfato (ácido guanílico)	GMP
hemoglobina	Hb
logaritmo (de base 10) log	
logaritmo natural	ln
logaritmo negativo da concentração hidrogeniónica	pH
metabolismo basal (por cento)	MB
metil	Me
peso	p
peso por peso	p/p
peso por volume	p/vol
por	/
por cento	%
pressão parcial de CO ²	PCO ²
pressão parcial de O ²	PO ²
quociente respiratório	QR
radiação (ionizante, dose absorvida)	rad
sistema nervoso central	SNC
temperatura corporal, pressão e saturação	TCPS
temperatura e pressão padrões	T PP
ultravioleta	uv
volume	vol
volume por volume	vol/vol
virus entéricos citopatogénicos humanos órfãos	ECHO

**ABREVIATURAS DOS NOMES DAS REVISTAS
CITADAS MAIS FREQUENTEMENTE**

Acta Medica Scandinavica	Acta Med Scand
Acta Médica Portuguesa	Act Med Port
American Family Physician	Am Fam Physician
American Heart Journal	Am Hearth J
American Journal of Cardiology	Am J Cardiol
American Journal of Clinical Nutrition	Am J Clin Nutr
American Journal of Clinical Pathology	Am J Clin Pathol
American Journal of Digestive Diseases	Am Dig Dis
American Journal of Diseases of Children	Am J Dis Child
American Journal of Human Genetics	Am J Hum Genet
American Journal of the Medical Sciences	Am J Med Sci
American Journal of Medicine	Am J Med
American Journal of Obstetrics and Gynecology	Am J Obstet Gynecol
American Journal of Ophthalmology	Am J Ophthalmol
American Journal of Pathology	Am J Pathol
American Journal of Physical Medicine	Am J Phys Med
American Journal of Physiology	Am J Physiol
American Journal of Psychiatry	Am J Psychiatry
American Journal of Public Health	Am J Public Health
AJR; American Journal of Roentgenology	AJR
American Journal of Surgery	Am J Surg
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	Am J Trop Med Hyg
American Review of Respiratory Disease	Aro Rev Respir Dis
Anaesthesia	Anaesthesia
Anesthesiology	Anesthesiology
Annals of Allergy	Ann Allergy
Annals of Internal Medicine	Ann Intern Med
Annals of Otolaryngology and Laryngology	Ann Otol Rhinol Laryngol
Laryngol	
Annals of Surgery	Ann Surg
Annals of Thoracic Surgery	Ann Thorac Surg
Archives of Dermatology	Arch Dermatol
Archives of Environmental Health	Arch Environ Health
Archives of General Psychiatry	Arch Gen Psychiatry
Archives of Internal Medicine	Arch Intern Med
Archives of Neurology	Arch Neurol
Archives of Ophthalmology	Arch Ophthalmol
Archives of Otolaryngology	Arch Otolaryngol
Archives of Pathology and Laboratory Medicine	Arch Pathol Lab Med
Archives of Physical Medicine and Rehabilitation	Arch Phys Med Rehabil
Archives of Surgery	Arch Surg
Arthritis and Rheumatism	Arthritis Rheum
Blood; Journal of Hematology	Blood
Brain; Journal of Neurology	Brain
British Heart Journal	Br Hearth J
British Journal of Obstetrics and Gynaecology	Br J Obstet Gynaecol
British Journal of Radiology	Br J Radiol
British Journal of Surgery	Br J Surg
British Medical Journal	Br Med J
Canadian Journal of Public Health	Can J Public Health
Canadian Medical Association Journal	Can Med Assoc J
Cancer	Cancer
Chest	Chest
Circulation; Journal of the American Heart Association	Circulation
Circulation Research	Circ Res
Clinical Pediatrics	Clin Pediatr (Phila)
Clinical Pharmacology and Therapeutics	Clin Pharmacol Ther
Clinical Science and Molecular Medicine	Clin Sci Mol Med
Clinical Toxicology	Clin Toxicol
Diabetes	Diabetes
DM; Disease-a-Month	DM

**NORMAS PARA A APRESENTAÇÃO
DE MANUSCRITOS**

Endocrinology	Endocrinology
Gastroenterology	Gastroenterology
Geriatrics	Geriatrics
Gut	Gut
Human Pathology	Hum Pathol
Investigative Radiology	Invest Radiol
JAMA; Journal of the American Medical Association	JAMA
Journal of Allergy and Clinical Immunology	J Allergy Clin Immunol
Journal of Applied Physiology	J Appl Physiol
Journal of Biological Chemistry	J Biol Chem
Journal of Bone and Joint Surgery; American Volume	J Bone Joint Surg (Am)
Journal of Bone and Joint Surgery; British Volume	J Bone Joint Surg (Br) Journal
of Clinical Endocrinology and Metabolism	J Clin Endocrinol Metab
Journal of Clinical Investigation	J Clin Invest
Journal of Clinical Pathology	J Clin Pathol
Journal of Experimental Medicine	J Exp Med
Journal of Gerontology	J Gerontol
Journal of Immunology	J Immunol
Journal of Infectious Diseases	J Infect Dis
Journal of Investigative Dermatology	J Invest Dermatol
Journal of Laboratory and Clinical Medicine	J Lab Clin Med
Journal of Laryngology and Otolaryngology	J Laryngol Otol
Journal of Medical Education	J Med Educ
Journal of Nervous and Mental Disease	J Nerv Ment Dis
Journal of Neurosurgery	J Neurosurg
Journal of Pathology	J Pathol
Journal of Pediatrics	J Pediatr
Journal of Physiology	J Physiol
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	J Thorac Cardiovasc Surg
Journal of Trauma	J Trauma
Journal of Urology	J Urol
Lancet	Lancet
Medical Clinics of North America	Med Clin North Am
Medical Letter on Drugs and Therapeutics	Med Lett Drugs Ther
Medicine (Baltimore)	Medicine (Baltimore)
New England Journal of Medicine	N Engl J Med - (NEJM)
Obstetrics and Gynecology	Obstet Gynecol
Pediatric Clinics of North America	Pediatr Clin North Am
Pediatrics	Pediatrics
Physiological Reviews	Physiol Rev
Plastic and Reconstructive Surgery	Plast Reconstr Surg
Postgraduate Medicine	Postgrad Med
Progress in Cardiovascular Diseases	Progr Cardiovasc Dis Public
Health Reports	Public Health Rep
Radiology	Radiology
Rheumatology and Rehabilitation	Rheumatol Rehabil
Seminars in Roentgenology and Nuclear Medicine	Semin Roentgenol Surg
Surgical Gynecology and Obstetrics	Surg Gynecol Obstet

E-mail enviado pelo Departamento Editorial da revista científica “Acta Médica Portuguesa”

Assunto:	Re: normas de submissao
De:	"Miguel Reis" <miguel.reis@omcne.pt>
Data:	Qua, Abril 13, 2011 10:28 am
Para:	med05216@med.up.pt

Exma. Sra. Dr.a.

Boa tarde.

As normas da Acta Médica Portuguesa, para a estrutura de um artigo de revisão são iguais às Revistas Biomédicas que cumprem o Tratado de Vancouver.

Em relação às referências bibliográficas, informo que os artigos de revisão poderão ultrapassar as 30 referências e as 12 páginas.

Informo que neste momento devido ao elevado número de artigos recepcionados, informamos que a ACTA MÉDICA PORTUGUESA está a demorar três a quatro meses a obter o parecer técnico-científico.

Com os melhores cumprimentos,

Miguel Reis

--

Miguel Reis
Dep. Editorial
Acta Médica Portuguesa
CELOM