

## **ABORDAGEM CLÍNICO-LABORATORIAL DA ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA**

**Milena Roberta Freire da Silva**

Graduanda em Biomedicina, Faculdade Sete de Setembro, Paulo Afonso, Brasil  
milena.freire@hotmail.com

**Flávia Steffany Leite Miranda**

Graduanda em Biomedicina, Faculdade Sete de Setembro, Paulo Afonso, Brasil

**Karolayne Silva Souza**

Graduanda em Biomedicina, Faculdade Sete de Setembro, Paulo Afonso, Brasil

**Vanessa Simões Sandes Walois**

Professora Mestre da Faculdade Sete de Setembro, Paulo Afonso, Brasil

### **RESUMO**

A anemia aplástica adquirida é também conhecida como aplasia medular, é uma doença hematológica rara de elevada letalidade e é caracterizada por diminuição de elementos celulares do sangue periférico. A sua etiologia é atribuída a causas secundárias, como a exposição a agentes tóxicos, drogas, radiação, vírus e doenças imunológicas. Esta patologia pode manifestar-se de diferentes formas e intensidade, desde a falência medular fulminante até a apresentação indolente mantida sob observação clínica e suporte transfusional individualizado. Estima-se que a incidência de anemia aplástica adquirida seja de 2-4 pessoas por 1.000.000 habitantes ao ano no Brasil, com dois picos de incidência: o primeiro entre indivíduos de 10-25 anos e o segundo nos maiores de 60 anos, sem diferença entre os sexos, observa-se também que esta é mais comum no Oriente do que no Ocidente. Suas manifestações clínicas em geral são típicas da consequência da queda dos valores hematimétricos, tais como palidez, tonturas, fraqueza, suscetibilidade a infecções, geralmente bacterianas devido à neutropenia e hemorragias. Diante disto e da complexidade que esta doença apresenta, o presente estudo teve como objetivo a realização de uma revisão bibliográfica de abordagem qualitativa do tipo exploratória. Para tal, foram realizadas buscas em bases nacionais e internacionais, Medline, Scientific Eletronic Library On-line (SCIELO), Scholar Google (Google Acadêmico), Pubmed e Biblioteca virtual de saúde (Bvs), além de livros, teses e dissertações. O diagnóstico desta doença é um tanto quanto difícil de ser realizado, por existir inúmeras causas de diminuição de elementos celulares sanguíneos, desse modo é de vasta importância a análise criteriosa da medula óssea e do sangue periférico, pois síndromes mielodisplásicas assemelham-se muito a anemia aplástica. Estudos revelam que sua origem está relacionada com lesão da célula progenitora hematopoiética, participação imune no desencadeamento e manutenção das citopenias e perturbações do microambiente da medula óssea. Tratamento com imunossuppressores

e o transplante de medula óssea são os mais empregados, porém sua escolha depende da avaliação criteriosa do clínico, pois o transplante de medula óssea apresenta riscos elevados de levar o paciente à óbito.

**Palavras-chave:** Aplasia Medular. Transplante de Medula Óssea. Anemia Aplástica. Pancitopenia.

### ABSTRACT

The acquired aplastic anemia, also known as medullary aplasia, is a rare hematologic disease with high death rates, characterized by the decrease of cellular elements in the peripheral blood. Its etiology is attributed to secondary causes, such as the exposure to toxic agents, drugs, radiation, viruses and immunological diseases. This pathology may develop in different forms and intensities, from the fulminant medullary failure to the indolent symptoms, kept under clinical observation and individual transfusion support. It is estimated that the incidence of acquired aplastic anemia is around 2 to 4 people among 1.000.000 habitants per year in Brazil, with two peaks of incidence: first among individuals between 10 and 25 years old, and the second among the individuals older than 60 years old, without differences in gender. It is also possible to observe that this disease is more common in the east than in the west. Its symptoms, generally, are caused by the decrease of hematimetric values, may presenting pallor, dizziness, weakness, susceptibility to bacterial infections and hemorrhage. In face of that and of the complexities of this disease, this paper aims to conduct an exploratory bibliographical review of qualitative approach. To do that, it was done a research in national and international databases: Medline, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Scholar Google, PUBMED and Virtual Health Library (BVS). It was also used books, thesis and dissertations. This disease is hard to be diagnosed because of the existence of many other causes for the decrease of cellular elements of the blood, thus it is important to conduct a meticulous analysis of the bone marrow and the peripheral blood, once that myelodysplastic syndromes are very similar to the aplastic anemia. Researches have shown that its origin is related to a lesion on the hematopoietic progenitor cell, a phenomenon immune to the triggering and maintenance of cytopenias and perturbations in the microenvironment of the bone marrow. The treatments with immunosuppressant and the bone marrow transplant are the most used, but the decision depends on a meticulous evaluation by the doctor, once that the transplant of bone marrow presents high risks of death.

**Key words:** medullary aplasia, bone marrow transplantation, aplastic anemia and pancytopenia.

A anemia aplástica, também conhecida como aplasia medular, é considerada uma das doenças hematológicas mais raras. Possui alto índice de letalidade, sendo caracterizada pela diminuição dos elementos celulares do sangue periférico. Esta anemia está associada à medula óssea com um alto grau de hipocelularidade, sem evidências de infiltração neoplásica ou de síndrome mieloproliferativa. A anemia aplástica pode ser do tipo congênita ou adquirida. A anemia aplástica congênita compreende os distúrbios hereditários da falha da medula óssea que geralmente apresentam-se nos primeiros anos de vida, sendo também associada a uma ou mais anormalidades somáticas. Já a anemia aplástica adquirida, que será o objeto deste estudo, inclui a hematopoese prejudicada que pode resultar de causas secundárias (como exposição a agentes tóxicos, drogas, radiação, vírus e doenças imunológicas) ou pode ser idiopática, onde o agente causador é desconhecido (MALUF, 2000; MARTINS, 2015).

O primeiro estudo sobre falência da medula óssea é tradicionalmente datado de 1888, quando Paul Ehrlich descreveu a morte de uma mulher jovem após doença aguda caracterizada por anemia grave, sangramento da pele e retina, e febre alta. Ehrlich ficou impressionado com a ausência de células vermelhas nucleadas e com a presença de gordura na medula femoral, na época foi levantada a hipótese de que a pancitopenia era consequente a hipocelularidade da medula óssea. Ele inferiu, desta morfologia, a existência de um mecanismo de falha na regeneração das células sanguíneas (MALUF, 2000).

Postula-se que a anemia aplástica ocorra devido a uma agressão à célula-tronco hematopoiética pluripotente, acarretando sua diminuição em número ou até sua ausência na medula óssea. A doença pode se manifestar de diferentes formas e intensidades, desde a falência medular fulminante até apresentação indolente mantida sob observação clínica e suporte transfusional individualizado. Estima-se que a incidência de anemia aplástica adquirida seja de 2-4 pessoas por 1.000.000 habitantes ao ano no Brasil, com dois picos de incidência: o primeiro entre indivíduos de 10-25 anos e o segundo nos maiores de 60 anos, sem diferença entre os sexos, observa-se também que esta é mais comum no Oriente do que no Ocidente (PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS, 2013; FONSECA, 2001).

A principal característica desta enfermidade é a pancitopenia, diminuição de células vermelhas, leucócitos e plaquetas. Outros sintomas visíveis incluem sangramento por trombocitopenia, infecções decorrente de neutropenia intensa e fraqueza. Evidências clínico-experimentais apoiam-se numa causa imunológica para a doença, de maneira que as células efetoras e citocinas relacionadas destruiriam os elementos mais jovens da medula óssea (SCHEINBERG, 2011)

A apresentação da anemia aplástica adquirida pode ser insidiosa ou aguda, variando desde sintomas vagos até quando composto por manifestações hemorrágicas, infecção e síndrome anêmica. A gravidade é diretamente proporcional ao grau de pancitopenia presente. A identificação da doença no seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado oportunizam um tratamento satisfatório para o prolongamento da sobrevida, aumentando a oportunidade de regeneração da medula óssea (PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS, 2013; MALUF, 2000).

Diante da importância dessa patologia, e da necessidade de conhecer sobre as principais formas de tratamento disponíveis para essa doença, este trabalho tem como objetivo compreender quais os principais fatores que desencadeiam a anemia aplástica adquirida e suas manifestações clínicas, assim como descrever as perspectivas de tratamento através do transplante de medula óssea, além de elucidar a importância da realização e interpretação correta dos exames laboratoriais tanto hematológicos como genéticos que muito auxiliarão na resposta terapêutica.

## **1 METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão bibliográfica de abordagem qualitativa do tipo exploratória. A grande importância da pesquisa é a maximização do conhecimento auxiliado por toda uma metodologia, gerando inquietações e reflexões diante dos conteúdos abordados, o que permite uma ampla possibilidade de novas descobertas (LAKATOS; MARCONI, 2010).

Em relação aos procedimentos do estudo, foram realizadas buscas nas bases eletrônicas nacionais e internacionais Medline, Scientific Electronic Library On-line (SCIELO), Scholar Google (Google Acadêmico), Pubmed, Biblioteca virtual de saúde (Bvs), apanhando artigos científicos sobre o tema utilizando as principais palavras-chave: aplasia medular, anemia aplástica adquirida e transplante de medula óssea, no período de 1987 a 2017. Consideraram-se elegíveis os estudos nas línguas portuguesa e inglesa. Além de livros, teses e dissertações.

## **2 ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA**

A anemia aplástica adquirida decorre de lesão bioquímica ou imunológica das células primitivas da hematopoiese, que se tornam insuficientes para a própria replicação e manutenção das

cifras hematimétricas periféricas, caracterizado um quadro de pancitopenia, como resultado de falha medular, associada à medula óssea hipocelular e sem evidência de infiltração neoplásica ou mieloproliferativa ou fibrose. É uma doença grave e sua etiologia foi atribuída a medicamentos, produtos químicos e fatores ambientais. Por definição, a biópsia da medula será intensamente hipocelular, substituída por gordura, e no mielograma serão vistos escassos linfócitos, plasmócitos e fibroblastos (MALUF et al., 2009; ZAGO; FALÇÃO; PASQUINI, 2013, VARGAS, 2013).

A incidência desta patologia varia de 1,5 a 6 casos/1.000.000 habitantes por ano, conforme o país de origem; há mais prevalência do Sudoeste Asiático provavelmente associado à exposição exacerbada de toxinas e vírus. Na América Latina observou-se a ocorrência de 1,6 casos/1.000.000 habitantes por ano, enquanto no Brasil, com base populacional no estado do Paraná, apresenta o índice de 2,1. Não há diferença significativa entre os sexos, com distribuição bifásica da faixa etária com picos entre 15-25 anos, e acima de 60 anos de idade (ZAGO; FALÇÃO; PASQUINI, 2013).

Dados de estudos epidemiológicos correlacionam o desenvolvimento da anemia aplástica com exposição a drogas, agentes químicos, radiação e a uma variedade de doenças. Em 60 a 75% dos casos, não há evidências de um agente causal, sendo então denominada anemia aplástica idiopática. Visto que as alterações sanguíneas provocadas por substâncias tóxicas agressoras ao sistema hematológico são conhecidas desde 1897, quando foi descrito o primeiro caso de anemia aplástica adquirida associada ao benzeno. Historicamente, as drogas e os agentes químicos formam o grupo etiológico mais citado em séries clínicas e estudos epidemiológicos. (ZAGO; FALÇÃO; PASQUINI, 2013, MALUF, 2000).

O mecanismo pelo qual certos agentes químicos causam anemia aplástica em poucos indivíduos não é conhecido. A hipótese mais razoável é que as células-tronco pluripotentes têm grande vulnerabilidade específica, adquirida ou genética. O uso de determinadas drogas tem sido associado a casos de anemia aplástica adquirida, o que corresponde de um a dois terços de todos os casos que são relacionados ao uso de drogas. Grande número de medicamentos e produtos químicos tem sido identificados como agente etiológico da anemia aplástica adquirida mediante relato de casos. Atualmente já existem uma lista de pelos menos 400 drogas suspeitas de desencadear esta patologia. As mais comumente citadas incluem: cloranfenicol, antimaláricos, sulfonamidas, anticonvulsivantes, AINH (antiinflamatórios não hormonais), corticoides,

antitireoidianos, diuréticos, D-penicilamina, alopurinol, sais de ouro e hipoglicemiantes orais. Todavia, o cloranfenicol é uma das drogas mais implicadas na etiologia dessa anemia (o risco estimado é de 1/20.000 a 1/60.000), na qual o seu mecanismo de ação parece ser ligado à sua conversão para o nitrosoclorafenicol pelas bactérias intestinais, o qual degrada e inibe a síntese de DNA na medula óssea impedindo a hematopoese. Seguido pela substância química, o benzeno e seus derivados, que comumente induzem a pancitopenia (ZAGO; FALÇÃO; PASQUINI, 2013, MALUF, 2000)

Segundo Smith (1996), há aproximadamente um século, já se sabe que o benzeno é hemotóxico (toxinas que se prendem as membranas das hemácias). O primeiro caso foi descrito em 1897, no qual se observou alterações sanguíneas provocadas por substâncias tóxicas, onde quatro empregados suecos apresentaram falência medular e os mesmos trabalhavam numa fábrica de pneus de bicicleta.

O grupo de agentes infecciosos mais citados como responsável por casos de anemia aplástica adquirida é representado pelos vírus, onde diferentes famílias de vírus podem infectar células da medula óssea, induzindo danos diretamente, por infecções e citólise de células hematopoiéticas, ou indiretamente, através da indução de vias imunes secundárias dando iniciação a processos auto-imunes levando ao esgotamento de células progenitoras e troncos, ou destruição do estroma de apoio. Os vírus induzem pancitopenia grave, leucopenia, linfocitose atípica, macrocitose eritóide e trombocitopenia (GÃAMAN; GÃAMAN; BOLD, 2009, MALUF, 2000).

A radiação ionizante e também um agente citado como causa de insuficiência medular. As primeiras observações sobre a relação da radiação ionizante com alterações sanguíneas foram relatadas logo após a descoberta dos raios X. A radiação (raios- $\gamma$ , partículas  $\alpha$  e  $\beta$ ), alteram as células progenitoras, podendo levar a alterações na replicação de células hematopoiéticas, além de levar a morte de linfócitos. As doenças imunológicas também estão associadas a destruição de órgãos específicos de tecido mediada por células T iniciada por ativação de linfócitos citotóxicos, produção de citocinas (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6) que suprime a proliferação de célula-tronco e progenitoras (GÃAMAN; GÃAMAN; BOLD, 2009).

Os mecanismos pelos quais a aplasia medular se desenvolve não estão perfeitamente esclarecidos. Consideram-se basicamente, três possíveis mecanismos: lesão intrínseca da célula progenitora hematopoiética, participação imune no desencadeamento e manutenção das ci-

topenias e perturbações do microambiente da medula óssea. Esses mecanismos, provavelmente, aplicam-se a diferentes etiologias da aplasia, porém a lesão das células progenitoras hematopoiéticas (stem cells) parece ser a principal nos casos de injúria direta ao DNA celular. Essas células direta ou indiretamente destroem a “stem cell” na medula óssea por secretar uma variedade de moléculas do sistema imune inclusive o Interferon Gama (IFN- $\gamma$ ) e Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ) e Interleucinas (ILs), que suprimem a hematopoese, pois interferem no seu ciclo mitótico, determinando a morte celular. Estudos demonstram, que a destruição e/ou supressão da célula pluripotente hematopoiética são mediados pela ação de células T autor reativas que, por sua vez, produzem interferon  $\gamma$  e TNF $\alpha$  que atuam sobre a mitose, aumentando a expressão do antígeno Fas nas células CD34+ inibindo a formação de colônias hematopoiética por agirem contra a célula pluripotente. A evidência da patogênese da anemia aplásica estar relacionadas com tais células foi demonstrada através do êxito do tratamento com imunossupressores (globulina anti-linfócito) e ciclosporina A (PASQUINI, 2000; VARGAS, 2013).

A maioria dos pacientes procuram auxílio médico devido aos sintomas que aparecem como resultado de queda de valores hematimétricos. As três series podem estar diminuídas (eritrócitos, neutrófilos e plaquetas), porém a intensidade delas pode diferir e, por isso, a sintomatologia relacionada e uma linhagem hematopoiética pode ser mais expressiva. Manifestações hemorrágicas secundárias a trombocitopenia são as mais alarmantes e geralmente é o primeiro sintoma a ser percebido pelo paciente. Sangramento volumoso em qualquer órgão pode ocorrer e ser causa de óbito, como observado principalmente no SNC e nos pulmões. A infecção é pouco comum como sintoma inicial da anemia aplásica adquirida, em contraste com a agranulocitose, em que as síndromes podem consistir em faringite, infecção anorretal e sepsis franca. Uma característica notável da anemia aplásica adquirida consiste na restrição dos sintomas ao sistema hematológico. Com frequência, os pacientes sentem-se e parecem notavelmente bem a despeito da drástica redução nas contagens de células sanguíneas. As queixas sistêmicas e a perda de peso devem sugerir outras causas de pancitopenia. Em relação ao exame físico, com frequência existem petéquias e equimoses podendo ocorrer hemorragias retinianas. Palidez cutaneomucosas também é comum, exceto nos casos mais agudos ou quando o paciente tenha realizado transfusões sanguíneas. Linfadenopatia e esplenomegalia são muito raras na anemia aplásica adquirida. (ZAGO; FALÇÃO; PASQUINI, 2013, VARGAS, 2013).

### 3 DIAGNÓSTICO DA ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA

O diagnóstico é realizado com exame clínico e uma completa avaliação do sangue e da medula óssea. O exame clínico é importante, pois mostra sinais clínicos de complicações nos elementos celulares presentes no sangue, e também serve como informação para a realização de diagnósticos diferenciais (HEMORIO, 2016; ONKOPEDIA, 2012). Para o diagnóstico através de exames laboratoriais é necessária uma amostra da medula óssea, para que seja realizada a contagem diferencial das células sanguíneas, e assim identificar que tipo ou tipos de células estão envolvidos na doença (HEMORIO, 2016).

Atualmente, não se considera anemia aplástica como uma doença única, mas como um grupo de enfermidades. De acordo com o Grupo Internacional de Estudo da Anemia Aplástica, esta pode ser classificada em severa ou moderada. Os critérios para definir a forma severa se baseiam nos achados de medula óssea de menos de 25% da celularidade normal ou menos de 50% da celularidade com precursores hematopoiéticos abaixo de 30% e pelo menos dois dos seguintes três valores de sangue periféricos granulócitos abaixo de 500/pl, plaquetas abaixo de 20.000/yl e contagem de reticulócitos corrigida de menos de 1% em presença de anemia. As situações onde o grau de celularidade da medula óssea e a intensidade de pancitopenia não atingem a severidade acima são classificadas como forma moderada de anemia aplástica (MEDEIROS, 1987).

A diminuição dos elementos celulares do sangue é o achado constante na anemia aplástica adquirida, sendo que o número de linfócitos pode permanecer normal. Assim o diagnóstico deve ser questionado se as séries hematopoiéticas (eritrócitos, plaquetas e leucócitos) não estiverem diminutas. Na anemia aplástica adquirida os eritrócitos apresentam morfologia normocrômicas e relativamente macrocíticas; o número de linfócitos pode mostrar normalidade, porém é mais comum que essa contagem esteja diminuta (monocitopenia); os neutrófilos podem estar quantitativamente reduzidos (neutropenia), levando o indivíduo ao aumento de complicações infecciosas graves; como também os níveis de ferritina no sangue podem apresentar se elevados nessa anemia pela baixa utilização de ferro; e os níveis do hormônio eritropoietina no sangue se mostram aumentadas, ocasionada pela indução de estímulos na medula óssea (ZAGO, 2013).

A aquisição de sangue para os exames laboratoriais ocorre através de punção (aspiração) e biópsia da medula óssea, A punção realizada para a realização da análise da medula óssea é classificada por muitos um processo muito incômodo para o pacientes. Sendo assim, alguns pes-

quisadores sugerem a utilização de métodos não invasivos, como ressonância magnética para classificação e quantificação do conteúdo medular. Porém, a avaliação histológica da medula obtida por biópsia é essencial, pois além de avaliar a celularidade global, contribui para afastar outras doenças infiltrativas, como mielofibrose, tricoleucemias agudas e metástases. A aspiração é geralmente obtida através da crista ilíaca ou do esterno, onde se retira uma quantidade de medula óssea. A biópsia da medula óssea é semelhante ao procedimento de punção, porém em vez da obtenção de medula óssea, é retirado um fragmento ósseo para que seja realizado o estudo histológico (HEMORIO, 2016; ZAGO, 2013; OKOPEDIA, 2012, VARGAS, 2013).

Alguns outros exames podem ser necessários para a finalização do diagnóstico da anemia aplástica adquirida, esclarecendo a causa, a gravidade e o prognóstico da doença. O estudo citogenético é um dos exames complementares, assim como o exame de eletroforese de hemoglobina; dosagens de ferritina, ácido fólico, e imunoglobinas; e exames bioquímicos em gerais. Portanto, todos esses exames complementares podem ser utilizados para o fechamento do diagnóstico correto do indivíduo, porém não devem ser utilizados isoladamente como ferramenta diagnóstica. (PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS, 2013; HEMORIO, 2016; OKOPEDIA, 2017; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA, 2008).

#### **4 PROGNÓSTICO**

O prognóstico está diretamente relacionado à intensidade das citopenias, mais particularmente à neutropenia e à trombocitopenia, as quais, nitidamente, interferem na sobrevida. Subdividem-se as aplasias medulares em severas, muito severas e moderadas. Os critérios para caracterizá-la como severa são, pelo menos, dois dos seguintes achados no sangue periférico: contagem de granulócitos inferior a 500/ml, contagem de plaquetas menor que 20000/ml e contagem de reticulócitos menor que 1%, associada a anemia. A celularidade da medula óssea deve ser inferior a 25% ou menor que 50%, contendo menos que 30% de células hematopoéticas. A forma muito severa seria aquela com os mesmos achados acima, porém com a contagem de granulócitos inferior a 200/ml. A apresentação moderada compõe aqueles casos cuja gravidade não atinge os valores acima discriminados. Os pacientes com granulócitos em quantidade menor que 200/ml e aqueles com intensa trombocitopenia e refratários a transfusão de plaquetas constituem grupos de alto risco de desenvolver complicações fatais infecciosas e hemorrágicas, respectivamente (PASQUINI, 2000).

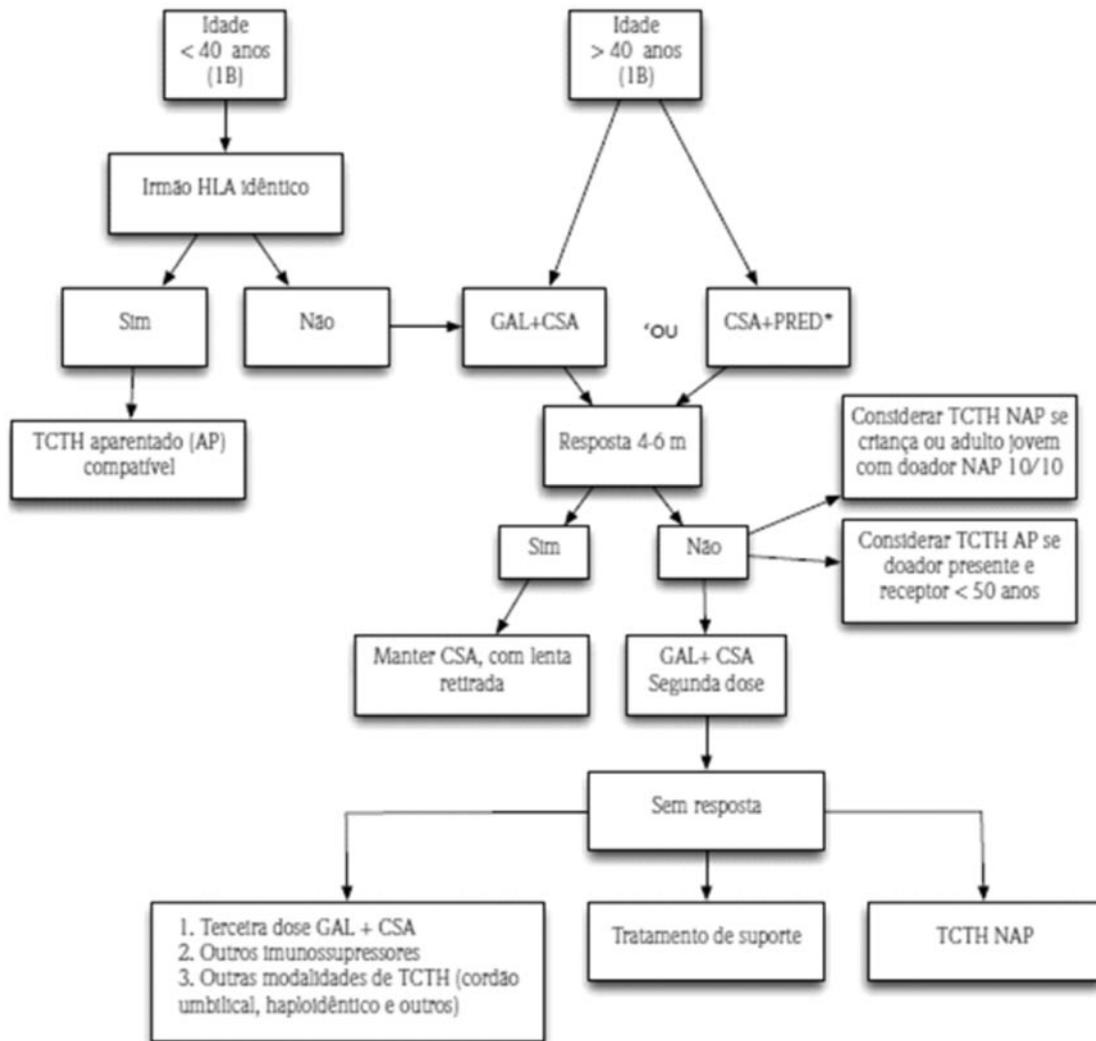
## 5 TRATAMENTO DA ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA

O tratamento da anemia aplástica tem como objetivo a regeneração da hematopoese deficiente do indivíduo, induzindo assim a remissão da anemia (OKOPEDIA, 2012; ZAGO, 2013). O tratamento dependerá do grau da anemia aplástica. A anemia aplástica de grau leve e moderado são tratados através de medicamentos (imunossupressores), que estimulam a medula óssea a produzir os elementos celulares do sangue que estão diminutos, os principais medicamentos comprovadamente eficazes são: Globulina Antilinfocítica (GAL) ou Antitimocítica, Ciclosporina A (CSA) e corticosteroides. Para pacientes com anemia aplástica severa é empregado o transplante de medula óssea, tendo os indivíduos que possuir menos de cinquenta anos e possuírem doadores aparentados HLA-idênticos. Ainda em indivíduos onde essa anemia é moderada são indicados tratamentos de suporte (PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS, 2013; ZAGO, 2013; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA, 2008).

No esquema de tratamento estratégico em pacientes com aplasia medular adquirida, os pacientes são estratificados de acordo com se tem ou não irmão com antígeno leucocitário humano (HLA). Em pacientes jovens (menores de 40 anos) com doador compatível, o transplante de medula óssea é a primeira linha de terapia. Em pacientes maiores de 40 anos sem irmão compatível, globulina antitumocítica + ciclosporina deve ser a primeira linha de terapia (BACIGALUPO, 2017).

As estratégias de tratamento estão baseadas na imunossupressão e no transplante de medula óssea, além das medidas de suporte, como ilustra a Figura 1. Este algoritmo serve como balizamento para a melhor decisão a ser aplicada, porém, particularidades clínicas e sócio-culturais de cada caso devem ser consideradas, com o objetivo de optar pela terapêutica mais apropriada no momento ideal, de acordo com os recursos disponíveis (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 2012).

**Figura 1:** Algoritmo do tratamento da anemia aplástica



Fonte: DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 2012

TCTH=transplante de células-tronco hematopoiéticas, NAP=não aparentado, AP=aparentado, CSA=ciclosporina, GAL=globulina antilinfocítica, PRED=prednisona.

Para a terapia com transplante de medula óssea, primeiramente é administrado ao paciente doses de quimioterapia que podem ser associadas com a radioterapia, que tem por finalidade destruir as células da medula óssea do indivíduo doente, para que em seguida seja transfusionado uma quantidade de células tronco pluripotentes de um doador compatível para a medula óssea desse paciente, assim esse indivíduo que recebeu novas células tronco pluripotentes restabeleça a capacidade de reprodução de células sanguíneas na medula óssea, já que a medula óssea original foi perdida com a quimioterapia intensiva. Com esse transplante uma nova medula irá se regenerar dentro dos ossos desse paciente (HEMORIO, 2016). Transfusões prévias ao transplante de medula óssea e o intervalo entre o diagnóstico e o tratamento são alguns dos fatores

que podem interferir nos resultados. No Brasil, resultados de pacientes com anemia aplástica tem melhorado com a administração de bussulfano e ciclofosfamida como um regime condicionante para o transplante de medula óssea (ZAGO, 2013).

Na literatura observam-se ótimos resultados com transplante de medula óssea em pacientes de 18-25 anos com sobrevida estimada em 75-90%. Já em pacientes com 40-60 anos só pode haver a realização do transplante se o tratamento com imunossupressores não for o suficiente. Além da terapia com transplante de medula óssea, também são realizados tratamentos de suporte utilizando transfusões de concentrado de eritrócitos ou plaquetas. Porém, apenas é indicada a transfusão de plaquetas quando a contagem da mesma estiver abaixo de 10.000/mm<sup>3</sup>, e quando houver febres ou sangramentos; já a transfusão de eritrócitos deverá ser realizada baseando-se nos sintomas anêmicos que esse paciente apresentar (PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS, 2013).

No transplante de medula óssea, a regeneração é mais completa e decisiva, porém esse tratamento possui maiores taxas de mortalidade que o tratamento com imunossupressores, onde a resposta do tratamento completo é menos comum e a mortalidade secundária é baixa e não há tantas complicações como no transplante de medula (ZAGO, 2013).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anemia aplástica adquirida é uma doença rara que possui um difícil tratamento para o paciente, pois as terapias utilizadas para a cura são um tanto limitadas, como o uso de imunossupressores que causam reações adversas ao indivíduo por serem medicamentos hormonais, e pelo fato do transplante de medula óssea ser bastante invasivo, podendo levar o paciente a óbito. Porém, mesmo tendo um alto número de óbitos, atualmente o transplante de medula óssea é o mais conhecido e utilizado.

A sobrevida em pacientes com anemia aplástica adquirida melhorou muito nas últimas décadas, isso se deve ao progresso no transplante de células hematopoiéticas, terapias imunossupressoras que tem sido indispensáveis, pois são colocados como tratamento padrão de primeira escolha, sendo responsável pela melhora considerável na saúde de quem usa e a terapia de suporte. Todavia, os tratamentos de suporte são utilizados apenas em casos de urgência, onde a contagem de eritrócitos e plaquetas são extremamente baixos.

O diagnóstico se mostra dificultoso, por que essa anemia possui sintomatologia semelhante a outras doenças, e com isso além da realização de exames da punção e biópsia da medula óssea, é preciso à realização de alguns outros exames como dosagens de ferritina, ácido fólico e imunoglobinas, estudo citogenético, eletroforese da hemoglobina e exames bioquímicos gerais, para que complementem e corroborem com a concretização do diagnóstico dessa doença.

Quanto mais cedo for diagnosticado o indivíduo com anemia aplástica, melhor será seu tratamento e prognóstico de vida, pois o diagnóstico cedo direciona a um tratamento mais hábil e adequado aquele paciente, tendo assim uma cura mais rápida. Vários estudos continuam sendo realizados com o intuito de se obter diagnósticos mais precisos e tratamentos com maior eficácia, para que as terapias não sejam tão invasivas para o paciente. Com isso, o surgimento de novos imunossupressores e outros tipos de terapia é relevante, para que se busque um tratamento de cura completo como o transplante de medula óssea, pois o transplante requer riscos que podem levar o indivíduo a óbito, além da difícil tarefa em encontrar doadores de medula óssea compatíveis com o paciente.

## REFERÊNCIAS

BACIGALUPO, A. How I treat acquired aplastic anemia. **Blood**, v.129, n.11, p.1428-1436, 2017.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 2012. II Reunião de Diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea Angra dos Reis (RJ), 4 a 6 de maio de 2012. Disponível em < [http://www.sbtmo.org.br/userfiles/fck/Diretrizes\\_da\\_Sociedade\\_Brasileira\\_de\\_Transplante\\_de\\_Medula\\_%C3%93ssea\\_2012\\_ISBN\\_978-85-88902-17-6.pdf](http://www.sbtmo.org.br/userfiles/fck/Diretrizes_da_Sociedade_Brasileira_de_Transplante_de_Medula_%C3%93ssea_2012_ISBN_978-85-88902-17-6.pdf)> Acessado em 26 de agosto de 2017.

FONSECA, T. C. C. ANEMIA APLASTICA SEVERA NA INFANCIA: **Análise dos pacientes pediátricos atendidos pelo Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas de Curitiba no período de 1979 -1993**, 2001, 96 f. Dissertação (Mestrado em Pediatria) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2001.

GĂMAN, A.; GĂMAN G.: BOLD, A. Acquired aplastic anemia: correlation between etiology, pathophysiology, bone marrow histology and prognosis factors, **Romanian Journal of Morphology and Embryology**, v. 50, n. 4, p. 669-674, 2009.

HEMORIO. **Anemia Aplástica**: Orientações Básicas aos pacientes e familiares. ed. 1. 2014. Disponível em: < [http://www.abhh.org.br/wp-content/uploads/2016/10/ANEMIA-APL%C3%81STICA-GRAVE-TRATAMENTO\\_2018-em-fase-de-atualiza%C3%A7%C3%A3o.pdf](http://www.abhh.org.br/wp-content/uploads/2016/10/ANEMIA-APL%C3%81STICA-GRAVE-TRATAMENTO_2018-em-fase-de-atualiza%C3%A7%C3%A3o.pdf)> Acessado em 17 de agosto de 2017.

MALUF, E. et al. Incidence and risk factors of aplastic anemia in Latin American countries: the LATIN case-control study, **Haematologica**, v. 94, n. 9, 2009

MALUF, E. M. C. P. **Epidemiologia da anemia aplástica adquirida severa**: um estudo caso-controle realizado no brasil, 2000, 190 f. Dissertação (Doutor em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2000.

MARCONI, M. A; LAKATOS, E. M. **Fundamentos de metodologia científica**, 7º Ed. São Paulo: Atlas, 2010.

MARTINS, A. I. B. R. **APLASTIC ANEMIA – FROM PATHOPHYSIOLOGY TO DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND TREATMENT**, 2015, 73 f. Dissertação (Mestrado integrado em medicina) - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2015.

MEDEIROS, C. R. **Tratamento da anemia aplástica severa adquirida com globulina antitimoicítica**, Análise de 21 pacientes, 1987, 89 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 1987

OKOPEDIA. Aplastic Anemia - Diagnostics and Therapy of Acquired Aplastic Anemia. 2012. Disponível em: < Recommendations from the society for diagnosis and therapy of haematological and oncological diseases> Acessado em 17 de agosto de 2017.

PASQUINI R. Transplante de medula óssea em anemias aplásticas, *Medicina*, v. 33, p. 219-231, 2000.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS, Anemia aplástica adquirida, Portaria SAS/MS no 1.300, de 21 de novembro de 2013. Disponível em: < <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-anemia-apl-adq-livro-2013.pdf>> Acessado em: 12 de agosto 2017.

SCHEINBERG P. Current management of severe acquired aplastic anemia, *Einstein*, v.9, n. 2 pt 1, p. 229-235, 2011.

SMITH M.T. Overview of benzene-induced aplastic anaemia. Drug-related blood dyscrasias workshop. *Eur J Haematol Suppl*, Copenhagen, v.57, p. 107-710, 1996.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA, Anemia Aplástica Grave: Tratamento. Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal

de Medicina, de 29 de maio de 2008. Disponível em: < [http://www.abhh.org.br/wp-content/uploads/2016/10/ANEMIA-APL%C3%81STICA-GRAVE-TRATAMENTO\\_2018-em-fase-de-atualiza%C3%A7%C3%A3o.pdf](http://www.abhh.org.br/wp-content/uploads/2016/10/ANEMIA-APL%C3%81STICA-GRAVE-TRATAMENTO_2018-em-fase-de-atualiza%C3%A7%C3%A3o.pdf)> Acessado em: 17 de agosto de 2017.

VARGAS, D. M. ANEMIA APLÁSICA, 2013, 33 f. Dissertação (Pós-Graduação, Especialista em Hematologia Laboratorial) - UNIVERSIDADE REGIONAL DO NOROESTE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL, Ijuí, 2013.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013