



Anemia aplástica (AA) é uma doença caracterizada por falência medular. Apresenta-se com citopenias em sangue periférico e medula óssea com hipocelularidade abaixo de 20% com substituição do tecido hematopoiético por gordura. A descoberta da associação com infecções virais, fármacos, mutações genéticas herdadas e adquiridas permitiu um melhor entendimento da doença e orientou o desenvolvimento de terapias eficazes.

### I. ASSISTENCIAL

#### 1. AVALIAÇÃO INICIAL E QUADRO CLÍNICO

Deve – se suspeitar de AA na presença de citopenias em sangue periférico (SP), com reticulocitopenia e hipocelularidade na medula óssea. Quadro clínico se caracteriza por anemia sintomática (fadiga, fraqueza, palidez cutâneo – mucosa e cefaléia), petéquias, epistaxe e/ou sangramento gengival (secundários a trombocitopenia), febre e infecções (por neutropenia). Alguns pacientes podem ser assintomáticos e terem apenas achados laboratoriais. A faixa etária acometida tem dois picos: entre 10 e 25 anos e a após os 60 anos, sem diferença entre gêneros. A etiologia divide – se em 2 grupos: adquirida (tabela 1) e congênita (tabela 2).

**Tabela 1: causas de anemia aplástica adquirida**

CAUSAS ADQUIRIDAS	
<b>Idiopática</b>	Sem causa evidente
<b>Tóxica</b>	Radiação, agentes químicos
<b>Medicamento sa</b>	Butazonas, Indometacina, Piroxicam, Diclofenaco, Cloranfenicol, Sulfonamidas, Anti-tireoideanos, Furosemida, Fenotiazinas, Penicilamina, Alopurinol, Corticosteróides, Sais de ouro, Ticlodipina, Drogas citostáticas
<b>Infeciosa</b>	EBV, Hepatites virais, HIV, Parvovírus B19, Micobactérias
<b>Imune</b>	Fasciíte eosinofílica, LES, DECH
<b>Outras</b>	HPN, Timoma, Gestação

EBV: Epstein – Barr virus; LES: Lupus eritematoso sistêmico; DECH: Doença do enxerto contra hospedeiro; HPN: hemoglobinúria paroxística noturna

**Tabela 2: causas de anemia aplástica constitucional**

CAUSAS CONGÊNITAS
Anemia de Fanconi
Telômeropatias
Sd. Shwachman – Diamond
Anemia de Blackfan – Diamond
Anemia diseritropoética congênita
Trombocitopenia amegacariocítica congênita
Neutropenia congênita severa
Outras: deficiência do GATA2, MECOM e SAMD9/SAMD9L

#### 2. DIAGNÓSTICO

Importante descartar patologias que podem cursar com citopenias e que fazem diagnóstico diferencial com AA, sejam elas benignas ou malignas. O diagnóstico de AA implica obrigatoriamente na realização de biópsia de medula óssea (BMO).

A lista abaixo relaciona os exames a serem solicitados na suspeita de AA e o racional para sua realização:

EXAME	RACIONAL
<b>Hemograma</b> <b>Morfologia</b>	Definição de gravidade Maligno X Benigno Doença específica Deficiência de vitamina B12
<b>Contagem Reticulócitos</b>	Definição de gravidade Produção X Destruição
<b>Painel germinativo em SP</b>	SMD / LMA - discutir com o geneticista
<b>Aspirado de MO</b> - <b>Painel Germinativo</b> - <b>CTG e/ou FISH</b> <b>Painel NGS somático</b> <b>(neoplasias mieloides)</b> - <b>Cultura</b>	Maligno X Benigno Doenças específicas: Congênicas /Depósito / Anemia Megaloblástica Falências Medulares constitucionais: Caracterização da AA constitucional SMD / Leucemia Aguda Agentes Infecciosos

EXAME	RACIONAL
<b>BMO</b>	Avaliar celularidade; Diferencial com doenças infiltrativas, granulomas e fibrose
<b>Função hepática</b>	Hepatites; Nível basal para monitorização terapêutica
<b>Função renal</b>	Insuficiência renal;
<b>Proteinúria 24h</b>	Nível basal para monitorização terapêutica
<b>DHL</b>	Avaliação de hemólise; Anemia megaloblástica; HPN
<b>Teste de HLA</b>	Avaliação de doadores de medula óssea; Predição de resposta a imunossupressão
<b>Sorologias</b> <b>(Hepatites A, B e C, HIV, HTLV, CMV, EBV, Chagas)</b>	Avaliação etiológica e de co-morbidades
<b>FAN, provas de atividade inflamatória, Anticorpos Tireoideanos</b>	Avaliação de doenças auto-imunes
<b>Citometria de fluxo</b> <b>(CD55 e CD59)</b>	HPN
<b>CTG com DEB test</b>	Anemia de Fanconi
<b>Comprimento telomérico</b>	Disqueratose Congênita
<b>Perfil de ferro e ferritina, teste de Coombs, coagulograma</b>	Nível basal pré tratamento
<b>βHCG (ACM)</b>	Gestação
<b>Eletroforese de Hb (pesquisa de Hb F)</b>	Congênicas
<b>Urinalise</b>	Hemoglobinúria
<b>PPF</b>	Avaliação pré imunossupressão (estrongiloidíase)
<b>Espermograma (ACM)</b>	Anemia de Fanconi (homens com infertilidade sem explicação)
<b>Eletrocardiograma</b>	Avaliação de comorbidades
<b>RX de tórax</b>	Afastar neoplasia
<b>RX ossos longos</b>	Avaliar anomalias congêntas
<b>USG de abdome</b>	Avaliação de comorbidades; Esplenomegalia (Hiperesplenismo)
<b>Audiometria e Fundoscopia</b>	Nível basal para monitorização terapêutica

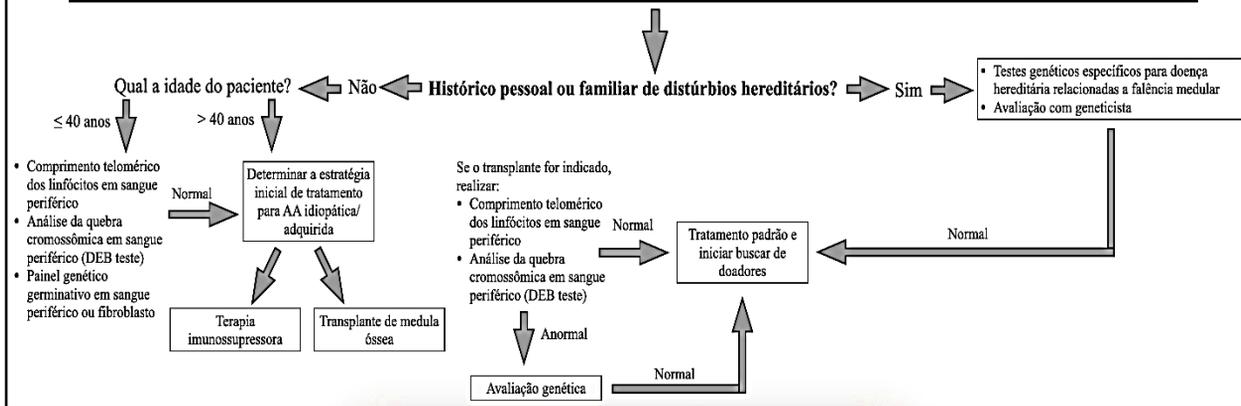
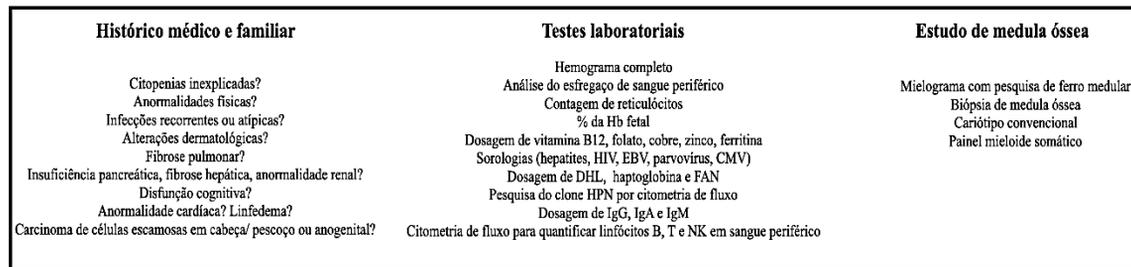
MO: medula óssea; CTG: citogenética; ACM: a critério médico; Hb: hemoglobina; PPF: Protoparasitológico de fezes; HLA: Antígeno de histocompatibilidade

Para diagnosticar AA, é necessária hipocelularidade medular acompanhada de pelo menos dois dos seguintes:

- Hemoglobina (Hb) <10g/dL
- Contagem de plaquetas <50.000/mm<sup>3</sup>
- Contagem de neutrófilos <1.500/mm<sup>3</sup>

O fluxograma que deve ser seguido na suspeita de AA:

## Suspeita de Anemia Aplástica



### 3. CRITÉRIOS DE GRAVIDADE

Há 3 categorias, de acordo com a gravidade da AA:

#### 3.1. ANEMIA APLÁSTICA SEVERA (AAS)

Celularidade da MO < 25% e 2 dos critérios abaixo:

- contagem absoluta de reticulócitos <20.000/mm<sup>3</sup> (ou <60.000/mm<sup>3</sup> em contador automatizado)
- neutrófilos <500/mm<sup>3</sup>
- plaquetas <20.000/mm<sup>3</sup>

#### 3.2. ANEMIA APLÁSTICA MUITO SEVERA (AAMs)

Crítérios para AAS e:

- neutrófilos <200/mm<sup>3</sup> (número absoluto)

#### 3.3. ANEMIA APLÁSTICA NÃO SEVERA (AAnS)

Presença de citopenias que não preenchem critérios de doença grave, sendo:

- neutrófilos >500/mm<sup>3</sup>

### 4. TRATAMENTO E TERAPIAS DE SUPORTE

A terapia imunossupressora (IS) é o tratamento padrão – ouro.

A indicação do transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) vai depender da idade do paciente e do critério de gravidade.

Os casos de AA adquirida em suas formas severa e muito severa (AAS, AAMs) devem ser tratados com terapia imunossupressora combinada com Globulina Antitimocítica (ATG), Ciclosporina (CSA) e Eltrombopag.

As indicações e opções terapêuticas estão listadas a seguir, na tabela 3:

Tabela 3

CLASSE TERAPÊUTICA	DROGA	DOSE	INDICAÇÃO
<b>IMUNOSSUPRESSOR</b>	ATG	Cavalo: 40mg/Kg/dia EV, 4 dias Coelho: 3,5mg/Kg/dia EV 5 dias	AAS, AAmS
<b>IMUNOSSUPRESSOR</b>	CSA	5mg/Kg/dia VO em 2 doses Se combinada a ATG: iniciar no D1 até 12 meses de tratamento	AAS, AAmS, AAnS
<b>IMUNOSSUPRESSOR</b>	Alemtuzumab	EV: 10mg/dia EV 10 dias (monoterapia) SC: 3mg D1, 10mg D2, 30mg D3 a D5 (Dose total 103mg em 5 dias)	AAS, AAmS refratária a ATG
<b>AGONISTA TROMBOPOETINA (Adjuvante)</b>	Eltrombopag	150mg/dia VO Associado c/ ATG + CSA: iniciar no D14 até 6 meses	AAS, AAmS
<b>CORTICOSTERÓIDES (Adjuvante)</b>	Metilprednisolona	EV: 2mg/Kg/dia D1 a D7 1,5mg/Kg/dia D8 a D14 1mg/Kg/dia D15 a D21 0,5 mg/Kg/dia D22 a D28	Associado a ATG para prevenção da doença do soro
<b>FATOR DE CRESCIMENTO (Adjuvante)</b>	G – CSF	5mcg/Kg/dia, SC	Se IS e neutrofilos <500mm <sup>3</sup> + infecção grave
<b>ANDROGÊNIOS (Adjuvante)</b>	Oximetazona	1 – 2mg/Kg/dia VO (AA adquirida) 0,5 – 1mg/kg/dia (Anemia Fanconi)	AAS refrataria a IS
	Danazol	200 – 600mg VO adultos 100 – 200mg (Anemia Fanconi)	Anemia Fanconi
<b>QUELANTE DE FERRO</b>	Desferoxamina	30 – 40mg/Kg/dia SC em BIC 12h ou EV	Ferritina > 1000 TX previas > 30U CH
	Deferasirox (atenção se uso associado a CSA)	20mg/Kg/dia VO	

G-CSF: Fator estimulante de colônia de granulócitos; TX: transfusões; CH: concentrado de hemáceas

### Cuidados na administração de ATG:

Garantir acesso venoso, preferencialmente central, ou acesso venoso periférico de bom calibre para evitar flebite e permitir bom fluxo de soluções e hemoderivados.

- Pré medicação: difenidramina 50mg EV
- hidrocortisona 2 mg/kg EV
- paracetamol 500mg VO ou dipirona 500mg EV.

Dia 1 - 28: Metilprednisolona EV, para evitar Doença do soro

- Dose: D1 a D7: 2 mg/kg/dia
- D8 a D14: 1,5mg/kg/dia
- D15 a D21: 1mg/kg/dia
- D22 a D28: 0.5 mg/kg/dia.

Caso a Doença do Soro ocorra, deve-se aumentar a dose do corticoide e associar anti-histamínicos. A Doença do soro surge entre 1 a 3 semanas após administração do ATG, e é caracterizada pela presença de um dos seguintes sinais ou sintomas: exantema, febre, artralgia, mialgia, serosite, linfonodomegalia e linfocitose.

#### Antibióticos:

Devem ser utilizados em vigência de infecção e a escolha da droga dependerá do número de neutrófilos, critérios de gravidade da infecção e identificação de agente infeccioso. Profilaxia antibacteriana não é indicada pois não reduz frequência de eventos infecciosos, além de interferir no perfil de sensibilidade, aumentando risco de resistência.

### 5. CRITÉRIOS DE RESPOSTA

	SEM RESPOSTA	RESPOSTA PARCIAL	RESPOSTA COMPLETA
<b>AAS</b>	Mantém critérios de AAS	Independência transfusional, Sem critérios de definição de AAS	Hb normal Neutrófilos > 1500/mm <sup>3</sup> Plaquetas > 150.000/mm <sup>3</sup>
<b>AanS</b>	Piora dos valores hematimétricos	Independência transfusional (se previamente requerida) Normalização / duplicação $\geq$ 1 linhagem hematológica Aumento de 1 dos níveis hematimétricos: <ul style="list-style-type: none"> <li>Hb: aumento em 3g/dL</li> <li>Neutrófilos &gt; 500/mm<sup>3</sup> (se previamente &lt; 500/mm<sup>3</sup>)</li> <li>Plaquetas: aumento em 20.000/mm<sup>3</sup> (se previamente &lt; 20000/mm<sup>3</sup>)</li> </ul>	Hb normal Neutrófilos > 1500/mm <sup>3</sup> Plaquetas > 150.000/mm <sup>3</sup>

### II. GLOSSÁRIO

Aa - Anemia aplástica  
DECH - Doença do Enxerto Contra Hospedeiro  
EBV - Epstein – Barr vírus  
HPN - Hemoglobinúria Paroxística Noturna  
LES - Lupus Eritematoso Sistêmico

### III. HISTÓRICO DE REVISÕES

Documento Novo - 03/10/2024

### IV. Referências Bibliográficas

- [1] Young NS et al. Aplastic Anemia. N Engl J Med. 2018 Oct 25;379(17):1643-1656.
- [2] Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. Blood. 2017 Mar 16;129(11):1428-1436.
- [3] Kulasekararaj A, et al. BSH Committee. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2024 Mar;204(3):784-804.
- [4] Scheinberg P, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. N Engl J Med 2011;365:430-8.
- [5] Bluteau O, et al. A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients. Blood. 2018 Feb 15;131(7):717-732.
- [6] DeZern AE, et al. Approach to the diagnosis of aplastic anemia. Blood Adv. 2021 Jun 22;5(12):2660-2671.
- [7] Peffault de Latour R, et al. Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. N Engl J Med. 2022 Jan 6;386(1):11-23.

Código Documento:	Elaborador:	Revisor:	Aprovador:	Data de Elaboração:	Data de Aprovação:
CPTW408.1	Tarcila Datoguia Danielle Ovigli Elvira Velloso Nelson Hamerschlak	Juliana Todaro	Giancarlo Colombo	10/09/2024	03/10/2024