



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	
Idiopática	Sem causa evidente
Tóxica	Radiação, agentes químicos
Medicamento sa	Butazonas, Indometacina, Piroxicam, Diclofenaco, Cloranfenicol, Sulfonamidas, Anti-tireoideanos, Furosemida, Fenotiazinas, Penicilamina, Alopurinol, Corticosteróides, Sais de ouro, Ticlodipina, Drogas citostáticas
Infecciosa	EBV, Hepatites virais, HIV, Parvovírus B19, Micobactérias
Imune	Fasciíte eosinofílica, LES, DECH
Outras	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
Hemograma Morfologia	Definição de gravidade Maligno X Benigno Doença específica Deficiência de vitamina B12
Contagem Reticulócitos	Definição de gravidade Produção X Destruição
Painel germinativo em SP	SMD / LMA - discutir com o geneticista
Aspirado de MO - Painel Germinativo - CTG e/ou FISH Painel NGS somático (neoplasias mieloides) - Cultura	Maligno X Benigno Doenças específicas: Congênitas /Depósito / Anemia Megaloblástica Falências Medulares constitucionais: Caracterização da AA constitucional SMD / Leucemia Aguda Agentes Infecciosos

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

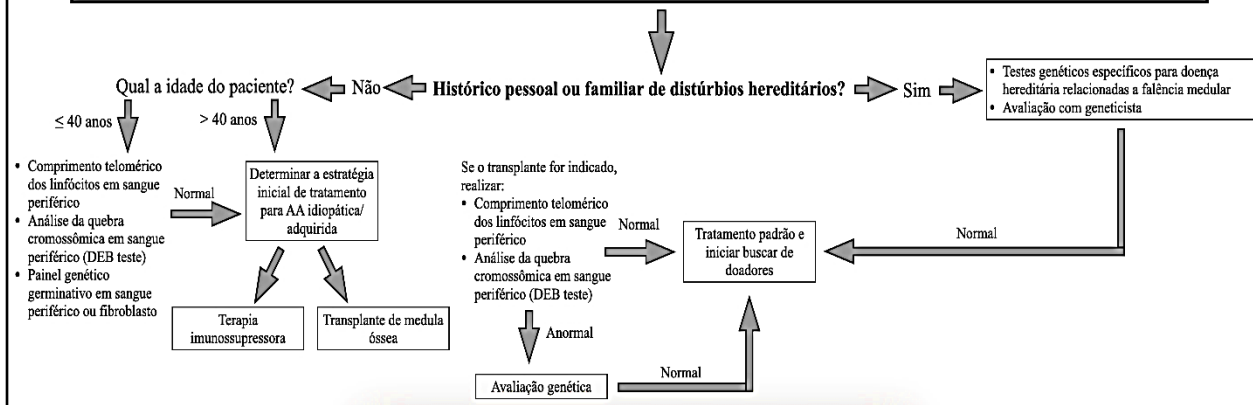
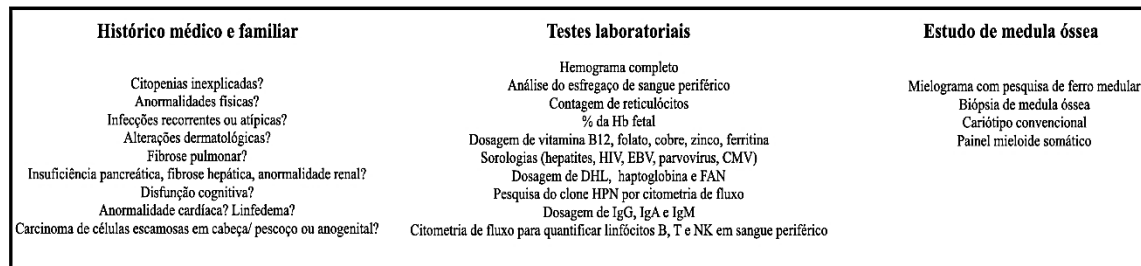
MO: medula óssea; CTG: citogenética; ACM: a critério médico; Hb: hemoglobina; PPF: Protoparasitológico de fezes; HLA: Antígeno de histocompatibilidade

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

- Hemoglobina (Hb) <10g/dL
- Contagem de plaquetas <50.000/mm³
- Contagem de neutrófilos <1.500/mm³

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/mm³ (ou <60.000/mm³ em contador automatizado)
- neutrófilos <500/mm³
- plaquetas <20.000/mm³

3.2. ANEMIA APLÁSTICA MUITO SEVERA (AAMs)

Crítérios para AAS e:

- neutrófilos <200/mm³ (número absoluto)

3.3. ANEMIA APLÁSTICA NÃO SEVERA (AAnS)

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

- neutrófilos >500/mm³

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
IMUNOSSUPRESSOR	ATG	Cavalo: 40mg/Kg/dia EV, 4 dias Coelho: 3,5mg/Kg/dia EV 5 dias	AAS, AAmS
IMUNOSSUPRESSOR	CSA	5mg/Kg/dia VO em 2 doses Se combinada a ATG: iniciar no D1 até 12 meses de tratamento	AAS, AAmS, AAnS
IMUNOSSUPRESSOR	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
AGONISTA TROMBOPOETINA (Adjuvante)	Eltrombopag	150mg/dia VO Associado c/ ATG + CSA: iniciar no D14 até 6 meses	AAS, AAmS
CORTICOSTERÓIDES (Adjuvante)	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
FATOR DE CRESCIMENTO (Adjuvante)	G – CSF	5mcg/Kg/dia, SC	Se IS e neutrofilos <500mm ³ + infecção grave
ANDROGÊNIOS (Adjuvante)	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
QUELANTE DE FERRO	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
AAS	Mantém critérios de AAS	Independência transfusional, Sem critérios de definição de AAS	Hb normal Neutrófilos > 1500/mm ³ Plaquetas > 150.000/mm ³
AanS	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"> Hb: aumento em 3g/dL Neutrófilos > 500/mm³ (se previamente < 500/mm³) Plaquetas: aumento em 20.000/mm³ (se previamente < 20000/mm³) 	Hb normal Neutrófilos > 1500/mm ³ Plaquetas > 150.000/mm ³

II. GLOSSÁRIO

Aa - Anemia aplástica
DECH - Doença do Exerto 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