

Anemia Aplástica Grave: Tratamento

*Autoria: Sociedade Brasileira de
Hematologia e Hemoterapia*

Elaboração Final: 29 de maio de 2008

Participantes: Pita MT, Loggeto SR, Carneiro JDA, Garanito MP,
Seber A, Maluf EMCP

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Revisão de literatura.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Oferecer aos pacientes portadores de Anemia Aplástica Grave não constitucional, que não tenham doadores compatíveis identificados para um transplante alogênico de medula óssea, o melhor tratamento medicamentoso disponível, fundamentado em dados disponíveis na literatura.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 9.

HISTÓRIA CLÍNICA E EXAME FÍSICO

Em geral, os pacientes com aplasia medular procuram atenção médica devido aos sintomas da pancitopenia^{1,2}(D): sangramentos pela trombocitopenia (desde leves sufusões a hemorragias graves), infecções decorrentes de neutropenia intensa, palidez progressiva (usualmente de início insidioso, com alguns indivíduos tolerando baixos níveis de hemoglobina sem queixas e/ou repercussões hemodinâmicas). Os achados do exame físico refletem a gravidade da pancitopenia e o paciente pode apresentar desde sutis variações do normal até alterações graves, com sangramentos e toxemia. O examinador deve estar sempre atento aos achados clínicos compatíveis com as aplasias hereditárias^{1,2}(D). Embora 70% a 80% dos casos sejam de etiologia idiopática³(D), a realização de uma história clínica cuidadosa poderá revelar a exposição a agentes químicos, drogas ou infecção viral precedente⁴⁻⁸(B).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os procedimentos para diferenciação diagnóstica devem considerar anemias aplásticas hereditárias (anemia de Fanconi, disqueratose congênita, síndrome de Shwachmann-Diamond e anemia de Blackfan Diamond), síndromes mielodisplásicas hipoplásicas, hemoglobinúria paroxística noturna, infiltração neoplásica, osteopetrose, hiperesplenismo, deficiência de vitamina B₁₂, deficiência de ácido fólico, deficiência de piridoxina, doenças de depósito, lupus eritematoso sistêmico, septicemia, doenças infecciosas como calazar, tuberculose miliar, doenças fúngicas disseminadas, septicemia, malária e SIDA^{1,2}(D).

Existem critérios para definição da gravidade da anemia aplástica, os quais podem ser observados no Quadro 1.

Quadro 1

Definição da gravidade da anemia aplástica^{3,9(D)}

Anemia aplástica grave	Medula óssea com celularidade < 25%, ou 25% a 50% com < 30% de células hematopoiéticas residuais 2 ítems dos 3 a seguir <ul style="list-style-type: none">• Neutrófilos < $0,5 \times 10^9/l$;• Plaquetas < $20 \times 10^9/l$• Reticulócitos < $20 \times 10^9/l$
Anemia aplástica muito grave	Mesma definição de anemia aplástica grave associada a neutrófilos < $0,2 \times 10^9/l$
Anemia aplástica não grave	Pacientes que não preenchem os critérios acima

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os achados que caracterizam o diagnóstico de anemia aplástica são^{1,2(D)}:

- Hemograma completo e contagem de reticulócitos: graus variáveis de pancitopenia e reticulocitopenia;
- Mielograma: hipocelularidade global com substituição do tecido normal por gordura;
- Biopsia de medula óssea: hipoplasia intensa e reposição gordurosa são requisitos indispensáveis para o diagnóstico;
- Eletroforese de hemoglobina: a hemoglobina fetal pode estar aumentada nas anemias aplásticas constitucionais;
- Ferro sérico, índice de saturação da transferrina, ferritina: podem estar aumentados pela diminuição do clearance

urinário do ferro e em casos de pacientes previamente transfundidos;

- Teste de Ham, Ham com sacarose, CD55 e CD59 por citometria de fluxo: são solicitados para o diagnóstico diferencial com hemoglobinúria paroxística noturna. Os testes de Ham são positivos nesta condição, enquanto CD55 e CD59 são negativos;
- Dosagem de vitamina B₁₂ e do folato eritrocitário: a anemia megaloblástica pode cursar com pancitopenia periférica, como na anemia aplástica. Porém os pacientes apresentam dosagem de vitamina B₁₂ e/ou ácido fólico diminuídas;
- Sorologia para infecções virais: são solicitadas na busca dos possíveis agentes etiológicos, incluindo os vírus citomegalovírus, parvovírus, Epstein Baar, HIV e das hepatites A, B e C;

- Exames bioquímicos gerais: exames de função hepática e renal são solicitados para controle da toxicidade hepática e renal associada às drogas utilizadas no tratamento;
- Coombs direto e indireto: são solicitados para controle de presença de anticorpos relacionados a transfusões prévias;
- Tipagem HLA (antígeno de histocompatibilidade): em busca de doador HLA compatível para transplante de medula óssea;
- Radiografia simples: exame radiológico de tórax e esqueleto para o diagnóstico diferencial com timoma e anemia de Fanconi;
- beta-HCG: em casos raros, a anemia aplástica pode ocorrer em associação com a gravidez;
- Ultrassonografia de abdome: avalia alterações renais e as dimensões físicas do baço e fígado, para o diagnóstico diferencial com anemia de Fanconi e síndromes mielodisplásicas;
- Estudo citogenético: todos os pacientes devem ser avaliados para clones citogenéticos anormais, os quais podem ser detectados em pelo menos 10% dos casos ao diagnóstico. É fundamental a diferenciação com anemia de Fanconi, que é feita com a sensibilização com agentes clastogênicos indutores de quebras cromossômicas, como diepoxibutano, também podendo ser feito com cisplatina ou mitomicina^{3(D)};
- Protoparasitológico de fezes e intradermoreação

com PPD: no controle de infecções oportunistas associadas ao uso de drogas imunossupressoras.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DAS ANEMIAS APLÁSTICAS GRAVES: IMUNOSSUPRESSÃO

○ prognóstico para os pacientes portadores de anemias aplásticas graves tem melhorado muito nos últimos anos^{10(A)11(B)12(C)13,14(D)}. Para os pacientes que possuem doador HLA compatível, o transplante de medula óssea (TMO) é o tratamento de escolha, especialmente para o grupo de pacientes com menos de 40 anos e com poucas ou sem transfusões prévias. A taxa de resposta ao TMO é de 80% a 90%^{9(D)}. A mortalidade tende a aumentar com a idade. A sobrevida de pacientes maiores de 40 anos com TMO é, em geral, de 50%. Assim, existe tendência natural de se considerar o TMO como tratamento de primeira linha apenas para pacientes com menos de 40 anos de idade^{3(D)}. É importante lembrar que apenas 25% dos pacientes possuem doador disponível, impondo-se, assim, a necessidade de utilização de outros recursos terapêuticos. Baseando-se na observação de que o mecanismo imune possa suprimir a hematopoiese, o tratamento da anemia aplástica com imunossupressores tem sido considerado como o tratamento de escolha para os pacientes que não possuem doador HLA compatível^{15(A)16,17(B)3,9,14,18(D)} ou com mais 40 anos de idade^{3(D)}.

○ regime de imunossupressão ideal deverá combinar baixa toxicidade com alta taxa de resposta e baixo risco de recidiva e complicações tardias^{19,20(D)}. O tratamento propõe a utilização de três drogas (ATG/ALG, corticoide e ciclosporina), com taxa de resposta de 60% a

70% em 6 meses^{21(B)}^{22(C)}^{14(D)}. Quando não é possível a utilização da globulina, pode-se utilizar esquema alternativo com duas drogas (ciclosporina e corticoide).

TRATAMENTO COM ESQUEMA DE TRÊS DROGAS

Imunossupressão intensiva, com associação de globulina antitímocítica (ATG) / antilinfocitária (ALG), ciclosporina A e metilprednisolona, como se segue^{23,24(A)}^{16,17(B)}^{25(C)}:

Globulina antitímocítica / antilinfocitária

As globulinas antitímocíticas derivadas de cavalo e de coelho têm sido utilizadas com sucesso nos pacientes portadores de anemias aplásticas graves. Contudo, a primeira linha de tratamento é a timoglobulina de cavalo (h-ATG) associada à ciclosporina^{26(D)}.

- Modo de administração: infusão endovenosa diária em 6 horas após teste e pré-medicação com metilprednisolona;
- Controle semanal por duas semanas de função renal e hepática após o seu início;
- Usar uma das três alternativas medicamentosas:
 - Globulina antitímocítica na apresentação de 250 mg em frasco de 5 ml (50mg/ml) e posologia de 40 mg/kg/dia, endovenosa, 1 vez ao dia, por 4 dias;
 - Globulina antitímocítica na apresentação de 25 mg em frasco de 5 ml e posologia de 2,5 mg/kg/dia, endovenosa, 1 vez ao dia, por 5 dias;

- Globulina antilinfocitária na apresentação de 100 mg em frasco de 5 ml e posologia de 15 mg/kg/dia, endovenosa, 1 vez ao dia, por 5 dias.

Ciclosporina A

- A posologia ideal é de 12-15 mg/kg/dia, via oral, 12/12 horas;
- Deve-se realizar o primeiro controle do nível da droga 2 semanas após o início da mesma, procurando-se manter o nível sérico adequado. Na dosagem monoclonal em sangue total, deve-se manter nível entre 150-200 ng/ml^{27(C)}. A dosagem monoclonal é proporcionalmente 3 vezes menor do que a policlonal;
- Caso o paciente esteja sem condições de receber a droga por via oral, deve-se utilizar a via endovenosa (apenas 1/4 da dose via oral), sendo a droga infundida 1 vez ao dia, em 6 horas;
- Controle de sódio, potássio e magnésio semanal;
- Função renal e hepática antes do início da droga, na 1ª e 2ª semanas após, e mensalmente, caso os níveis se mantenham adequados. Se a creatinina sérica for maior que 2 vezes o nível basal, deve-se reduzir a dose em 25% e repetir o exame em 4 dias;
- Controle de pressão arterial a cada consulta;
- Observar o uso concomitante de drogas que possam aumentar ou diminuir o nível sérico da ciclosporina A, além daquelas que possam provocar nefrotoxicidade;

- Higiene oral devido à hipertrofia gengival que pode ocorrer secundariamente ao uso da ciclosporina A: o paciente deverá ter seguimento odontológico desde o início do tratamento medicamentoso para receber orientações sobre cuidados locais. Paciente neutropênico que precisar de procedimentos odontológicos deverá receber antibióticoterapia profilática com penicilina oral.

Corticoterapia

Metilprednisolona na dose de 2,0 mg/kg/dia, endovenosa, nos dias 1 a 7. Prednisona 1,5 mg/kg/dia, via oral, nos dias 8 a 14; 1 mg/kg/dia, via oral, nos dias 15 a 21 e 0,5 mg/kg/dia, via oral, nos dias 22 a 28.

TRATAMENTO COM ESQUEMA DE DUAS DROGAS

Para os pacientes sem condições de receber ATG/ALG, preconiza-se o uso do esquema com ciclosporina A e prednisona, como se segue²⁴(A):

- **Ciclosporina** - Na posologia inicial de 12 mg/kg/dia, via oral, dividida em 2 vezes, do dia 1 ao dia 8, seguido de 7 mg/kg/dia, via oral, dividida em 2 vezes, do dia 9 até completar o primeiro ano de uso. Após 1 ano fazer a redução com 5% da dose ao mês. Estas doses podem variar de acordo com o controle do nível sérico.
- **Prednisona** - Na posologia de 2 mg/kg/dia, via oral do dia 1 ao 14, seguida de 1 mg/kg/dia, via oral, do dia 15 ao 45. A partir do dia 46 reduzir 20% da dose por semana, até sua retirada total.

EVOLUÇÃO E DESFECHO

TRATAMENTO DE SUPORTE

Hemoterápico

Uso sistemático de concentrados de glóbulos vermelhos filtrados. As transfusões plaquetárias serão oferecidas por aférese ou em unidades calculadas em 1U/10 kg. Os produtos transfundidos serão irradiados de forma sistemática com 2500 rads e devem ser utilizados com filtros leucocitários^{1,2}(D).

Infecções

Os processos infecciosos, ao lado dos quadros hemorrágicos, constituem a principal causa de morbidade e mortalidade dos pacientes com anemias aplásticas graves. Como nos pacientes neutropênicos com câncer, a febre pode ser a única manifestação de infecção. Considerando-se que as infecções bacterianas podem ser rapidamente progressivas e fatais, se não tratadas, é importante iniciar empiricamente o uso de antibióticos de amplo espectro quando a febre for detectada²⁸(B)²⁹(D).

- Os critérios de risco são:
 - Febre: temperatura > 38,5°C (1 vez) ou > 38,0°C (2 a 3 vezes em 12h);
 - Neutropenia < 500 /mm³;
 - Uso de antibióticos bactericidas.

A escolha do regime antibiótico empírico deverá considerar o padrão de resistência bacteriana de cada instituição específica. Considerando-se que existe necessidade de dupla

Quadro 2

Exames de acompanhamento obrigatório

Exames	semanais	a cada 2 semanas	a cada 6 meses
Hemograma / Reticulócitos	X		
Ureia / Creatinina	X		
TGO/TGP/δGT/FA/DHL	X		
Nível Ciclosporina A		X	
CD4 / CD8			X
Hepatite A / B / C			X
HIV			X

cobertura para bactérias gram negativas e gram positivas, a proposta de antibioticoterapia é o cloridrato de cefepime (cefalosporina) na posologia para crianças de 100-150 mg/kg/dia, endovenoso, 8/8 horas, e para adultos de 1-2 g, endovenoso, 8/8 horas.

Em caso de suspeita de infecção estafilocócica, a vancomicina deverá fazer parte do tratamento empírico inicial. Quando a febre persiste por mais de 7 dias com o paciente ainda neutropênico ou recrudescer após 7 dias, a anfotericina B deve ser adicionada ao regime antibacteriano.

Os exames de acompanhamento obrigatório estão resumidos no Quadro 2.

A partir do 2º mês e a cada 6 meses:

- Sorologias: Chagas, Lues, CMV, hepatites B e C, HIV, HTLV I/III;

- Ferritina;
- Coombs direto e indireto.

Critérios de resposta

O paciente deve preencher todos os itens^{1,2}(D):

- **Resposta Completa:** sem necessidade de transfusão de hemocomponentes, Hb \geq 11g/dl, neutrófilos $>$ 1.500/mm³, plaquetas $>$ 100.000/mm³;
- **Resposta Parcial:** sem necessidade de transfusão de hemocomponentes, Hb \geq 8g/dl, neutrófilos $>$ 500/mm³, plaquetas $>$ 20.000/mm³;
- **Não Resposta:** persistência da necessidade transfusional; todos aqueles que não se encontram nos critérios acima;

- **Recaída:** é definida como a necessidade de transfusão de concentrado de hemácias e/ou plaquetas após o paciente estar independente de transfusão por pelo menos 3 meses. Nesses casos, deve-se realizar um curso adicional de ATG²⁶(D).

TRATAMENTO: CONSIDERAÇÕES ATUAIS

Altas doses de ciclofosfamida, para os pacientes sem doador HLA compatível, têm demonstrado resultados promissores nos

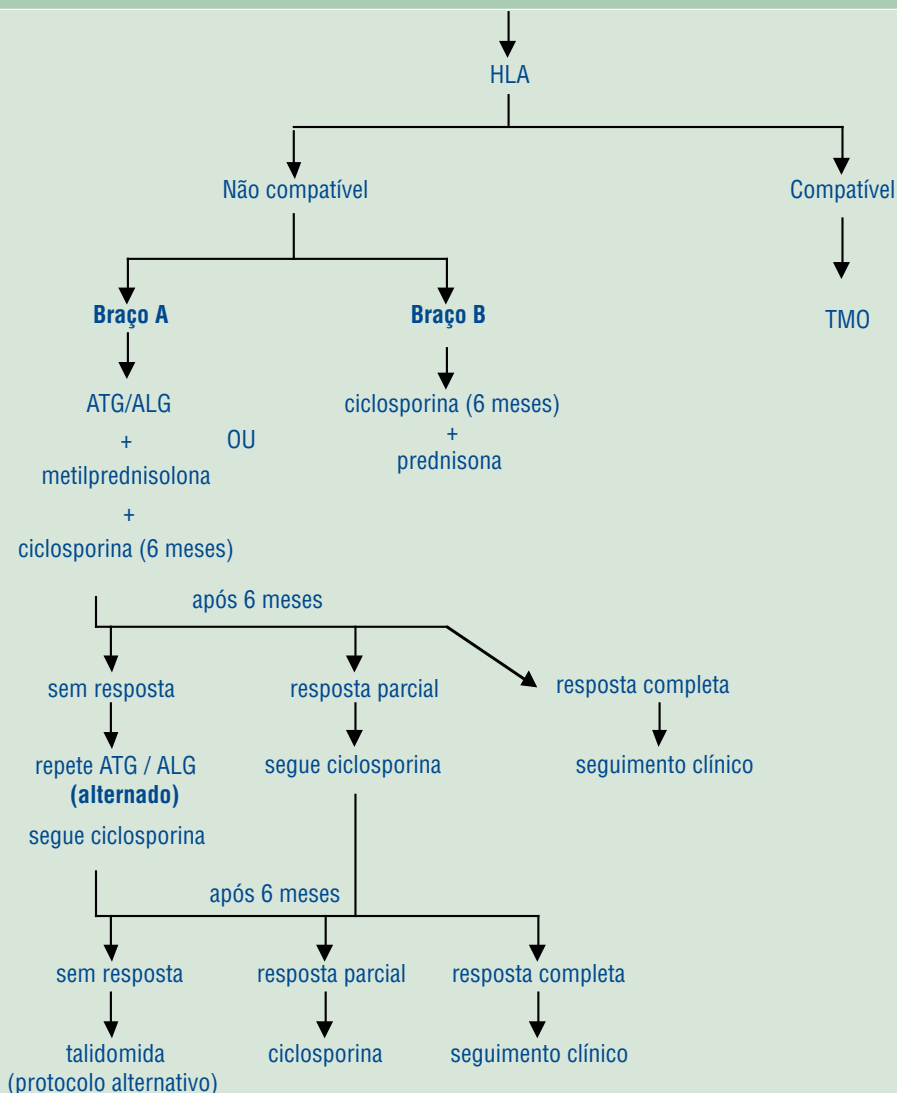
pacientes portadores de anemias aplásticas graves²⁷(C). Contudo, grandes séries e estudos randomizados serão necessários para definir o papel do uso da ciclofosfamida em altas doses nos pacientes com anemias aplásticas graves³⁰(D). Até o momento, essa terapia tem sido considerada de investigação.

CONFLITO DE INTERESSE

Loggetto SR é investigadora principal em pesquisa clínica patrocinada.

Algoritmo

Diagnóstico de anemia aplástica adquirida grave



OBS: Os pacientes com resposta parcial ou sem resposta após 6 meses do uso de ATG/ALG poderão realizar, a critério médico, novo ciclo com ATG/ALG **(alternado)**.

REFERÊNCIAS

1. Adamson JW, Erslev AJ. Aplastic anemia. In: Willians WJ, Willians J, editors. Hematology. 4th ed. New York:Mc Graw-Hill;1990. p.158-74.
2. Alter BP, Young NS. Bone marrow failure syndromes. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, Oski FA, editors. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders;2003. p.216-37.
3. Marsh J. Making therapeutic decisions in adults with aplastic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006;78-85.
4. Issaragrisil S, Chansung K, Kaufman DW, Sirijirachai J, Thamprasit T, Young NS. Aplastic anemia in rural Thailand: its association with grain farming and agricultural pesticide exposure. Aplastic Anemia Study Group. Am J Public Health 1997;87:1551-4.
5. Issaragrisil S, Kaufman DW, Anderson T. Incidence and non-drug aetiologies of aplastic anaemia in Thailand. The Thai Aplastic Anaemia Study Group. Eur J Haematol Suppl 1996;60:31-4.
6. Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelson JM, Anderson T, Issaragrisil S, Wiholm BE, et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. Eur J Haematol Suppl 1996;60:23-30.
7. Kelly JP, Jurgelson JM, Issaragrisil S, Keisu M, Kaufman DW. An epidemiological study of aplastic anaemia: relationship of drug exposures to clinical features and outcome. Eur J Haematol Suppl 1996;60: 47-52.
8. Maluf EMCP. Epidemiologia da anemia aplástica adquirida severa: um estudo caso-controlado realizado no Brasil [Tese de doutorado]. Curitiba:Universidade Federal do Paraná;2000.
9. Marsh JC. Management of acquired aplastic anaemia. Blood Rev 2005;19:143-51.
10. Frickhofen N, Kaltwasser JP. Immunosuppressive treatment of aplastic anemia: a prospective, randomized multicenter trial evaluating antilymphocyte globulin (ALG) versus ALG and cyclosporin A. Blut 1988;56:191-2.
11. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Locasciulli A, Locatelli F, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). Blood 2000;95:1931-4.
12. Jones-Lecointe A, Murphy A, Charles W, Daisley H, Pitt-Miller P. Severe aplastic anaemia: complete response to antilymphocyte globulin and cyclosporin. West Indian Med J 1999;48:238-9.
13. Frickhofen N, Rosenfeld SJ. Immunosuppressive treatment of aplastic anemia

- with antithymocyte globulin and cyclosporine. *Semin Hematol* 2000;37:56-68.
14. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006;108:2509-19.
 15. Young N, Griffith P, Brittain E, Elfenbein G, Gardner F, Huang A, et al. A multicenter trial of antithymocyte globulin in aplastic anemia and related diseases. *Blood* 1988;72:1861-9.
 16. Matloub YH, Bostrom B, Golembe B, Priest J, Ramsay NK. Antithymocyte globulin, cyclosporine and prednisone for the treatment of severe aplastic anemia in children. A pilot study. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16:104-6.
 17. Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, Young NS. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995;85:3058-65.
 18. Marsh JC. Results of immunosuppression in aplastic anaemia. *Acta Haematol* 2000;103:26-32.
 19. Socié G, Gluckman E. Cure from severe aplastic anemia in vivo and late effects. *Acta Haematol* 2000;103:49-54.
 20. Socié G, Rosenfeld S, Frickhofen N, Gluckman E, Tichelli A. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000;37:91-101.
 21. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H; German Aplastic Anemia Study Group. German Aplastic Anemia Study Group. Antithymocyte globulin with or without cyclosporine A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003;101:1236-42.
 22. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young NS. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA* 2003;289: 1130-5.
 23. Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, Raghavachar A, Vogt HG, Herrmann F, et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group. *N Engl J Med* 1991;324: 1297-304.
 24. Gluckman E, Esperou-Bourdeau H, Baruchel A, Boogaerts M, Briere J, Donadio D, et al. Multicenter randomized study comparing cyclosporine A alone and antithymocyte globulin with prednisone for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 1992;79:2540-6.
 25. Novitzky N, Wood L, Jacobs P. Treatment of aplastic anaemia with antilymphocyte globulin and high-dose methylprednisolone. *Am J Hematol* 1991;36:227-34.
 26. Bacigalupo A. Aplastic anemia: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc*

Hematol Educ Program 2007;23-8.

27. Pongtanakul B, Das PK, Charpentier K, Dror Y. Outcome of children with aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy. *Pediatric Blood Cancer* 2008;50:52-7.
28. Anti-infective drug use in relation to the risk of agranulocytosis and aplastic anemia. A report from the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Arch Intern Med* 1989;149:1036-40.
29. Weinberger M. Approach to management of fever and infection in patients with primary bone marrow failure and hemoglobinopathies. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:865-85.
30. Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia. *Lancet* 2005;365:1647-56.