

Tratamento da Anemia Aplástica

Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia

Elaboração Final: 30 de Julho de 2001

Autoria: Pita MT, Loggetto SR, Seber A, Maluf EMCP, Lotério HA, Marques HJH, Bigonha JG, Carneiro JDA

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 EVIDÊNCIAS:

Foram identificados 82 artigos na pesquisa de referências bibliográficas realizada na base de dados Medline (U.S.National Library of Medicine), usando os descritores (MeSH terms) aplastic anemia, treatment e prospective studies. Foram utilizados 24 artigos para a elaboração desta diretriz. Nesta busca foram usados os limites: humanos, língua inglesa, período entre 1975 a 2000. Foi realizada a busca de referências cruzadas e artigos relacionados mais relevantes.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises.

B: Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.

C: Relatos e séries de casos clínicos.

D: Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

OBJETIVOS:

Oferecer aos pacientes portadores de Anemia Aplástica Grave (AAG) não constitucional, que não tenham doadores compatíveis identificados para um transplante alogênico de medula óssea, o melhor tratamento medicamentoso disponível, fundamentado a partir de dados disponíveis na literatura¹⁻³(D).

PROCEDIMENTOS:

1. História clínica e exame físico;
2. Diagnóstico diferencial;
3. Diagnóstico laboratorial;
4. Tratamento medicamentoso das AA Graves.

PROCEDIMENTOS

HISTÓRIA CLÍNICA E EXAME FÍSICO:

A realização de uma história clínica cuidadosa pode revelar a exposição aos agentes químicos, drogas ou uma infecção viral precedente⁴⁻⁸(B). A maioria dos pacientes com aplasia medular procura atenção médica devido aos sintomas da pancitopenia^{1,2}(D): sangramentos pela trombocitopenia, desde leves sufusões a hemorragias graves, infecções pela neutropenia intensa, com menos de 500 granulócitos/mm³ e anemia, a qual usualmente é de início insidioso, sendo que alguns indivíduos toleram baixos níveis de hemoglobina sem queixas. 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 atento para achados clínicos compatíveis com anemia de Fanconi^{1,2}(D).

Diagnóstico diferencial^{1,2}(D)

Os procedimentos para diferenciação diagnóstica devem considerar: anemias aplásticas hereditárias, principalmente a de Fanconi, síndromes mielodisplásicas hipoplásicas, hemoglobinúria paroxística noturna, substituição medular por células neoplásicas, osteopetrose, hiperesplenismo, deficiência de vitamina B12, deficiência de ácido fólico, deficiência de piridoxina, doenças de depósito, Lúpus Eritematoso Sistêmico, septicemia, doenças infecciosas como calazar, tuberculose miliar, doenças fúngicas disseminadas, septicemia, malária e SIDA.

Diagnóstico laboratorial^{1,2}(D)

Os achados que caracterizam o diagnóstico de anemia aplástica são:

- Hemograma completo e contagem de reticulócitos: pancitopenia e reticulocitopenia;
- Mielograma: substituição do tecido normal por gordura;
- Biópsia de medula óssea: a hipoplasia intensa e reposição gordurosa são requisitos indispensáveis para o diagnóstico;
- Eletroforese de hemoglobina: Hb fetal pode estar aumentada nas anemias aplásticas constitucionais;
- Ferro sérico/Índice de saturação da transferrina/Ferritina: podem se apresentar aumentados pela diminuição do clearance do ferro e nos casos de pacientes previamente transfundidos;

- Teste de Ham/Ham com sacarose/CD59 por citometria de fluxo: são solicitados para o diagnóstico diferencial com hemoglobinúria paroxística noturna, sendo positivos nesta condição;
- Dosagem de vitamina B12 e do folato eritrocitário: como na anemia aplástica os resultados costumam ser normais, estes exames auxiliam na diferenciação diagnóstica com a anemia megaloblástica que cursa com pancitopenia;
- Sorologia para infecções virais: é solicitada na busca dos possíveis agentes etiológicos, incluindo os vírus CMV, Parvovírus, EBV, HIV e das hepatites A, B e C;
- Exames bioquímicos gerais: a enzima DHL, exames de função hepática e renal são solicitados para controle da hepatonefrototoxicidade associada às drogas utilizadas;
- Coombs direto e indireto: são solicitados para controle de presença de anticorpos relacionados a transfusões anteriores;
- Tipagem HLA: para detecção de doador HLA compatível, na indicação de transplante de medula óssea;
- Radiografia simples: exame radiológico de tórax e esqueleto para o diagnóstico diferencial com timoma e anemia de Fanconi;
- β -HCG: para identificação de uso de drogas possivelmente tóxicas ao feto;
- Ultra-sonografia de abdome: avalia alterações renais e as dimensões físicas do baço e fígado, para o diagnóstico diferencial com anemia de Fanconi e Mielodisplasia;
- Estudo citogenético: para excluir síndromes mielodisplásicas e anemia de Fanconi, inclui sensibilização com agentes clastogênicos indutores de quebras cromossômicas, como a cisplatina, mitomicina e diepoxibutano, conhecido como *Deb Test*;
- Protoparasitológico de fezes e intradermoreação com PPD: no controle de infecções oportunistas associadas ao uso de drogas imunossupressoras.

Tratamento medicamentoso das AA Graves – imunossupressão

O prognóstico para os pacientes portadores de AA grave tem melhorado muito nos últimos anos⁹(B)¹⁰(A)¹¹(D)¹²(C). Para os pacientes que possuem doador HLA compatível, o TMO é o tratamento de escolha, especialmente para o grupo de pacientes jovens e com poucas ou sem transfusões prévias¹³(D). Entretanto, apenas 25% dos pacientes possuem um 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 imunossupressor tem sido considerado como o tratamento de escolha para os pacientes que não possuem doador HLA compatível¹⁴(D)^{15,16}(B)¹⁷(A).

O regime de imunossupressão ideal deverá combinar uma baixa toxicidade com uma alta taxa de resposta e um baixo risco de recidiva e complicações tardias^{18,19}(D).

O tratamento propõe a utilização de três drogas (ATG, corticóide e ciclosporina). Quando não é possível a utilização da globulina, pode-se utilizar esquema alternativo com duas drogas (ciclosporina e corticóide).

ESQUEMA DE TRÊS DROGAS:

Imunossupressão intensiva, com associação de globulina antitimocítica (ATG)/antilinfocitária (ALG), ciclosporina e metilprednisolona, como se segue^{20,21}(A)^{15,16,22}(B):

Globulina antitimocítica/ antilinfocitária

- Modo de administração: Infusão endovenosa diária em 6 horas após teste e pré-medicação com metilprednisolona.

- Controle semanal por 2 semanas de função renal e hepática após o seu início.

Usar uma das três alternativas medicamentosas:

> Globulina antitimocítica (ATGAM – UpJohn) na apresentação de 250 mg em frasco de 5ml (50mg/ml) e posologia de 40 mg/kg/dia, EV, 1 vez ao dia, por 4 dias;

> Globulina antitimocítica (Thymoglobulin–Rabbit ATG – Pasteur-Mérieux) na apresentação de 25 mg em frasco de 5ml e posologia de 2,5 mg/kg/dia, EV, um vez ao dia, por cinco dias;

> Globulina antilinfocitária (Lymphoglobuline–Horse ALG – Pasteur-Mérieux) na apresentação de 100 mg em frasco de 5 ml e posologia de 15 mg/kg/dia, EV, 1 vez ao dia, por 5 dias.

Ciclosporina

A posologia ideal é de 12-15 mg/kg/dia, via oral, de 12 em 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.

Caso o paciente esteja sem condições de receber a droga por via oral, deve-se utilizar a via endovenosa (apenas ¼ da dose via oral), sendo a droga infundida uma vez ao dia, em 6 horas.

Controle de sódio, potássio, 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 duas 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 CsA, além daquelas que possam provocar nefrotoxicidade.

Higiene oral devido à hipertrofia gengival que pode ocorrer secundariamente ao uso da CsA: 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 fazer antibioticoterapia profilática com penicilina oral.

Metilprednisolona

Na seguinte posologia: 2,0 mg / kg / dia, EV, nos dias 1 a 7. Seguida de 1,5 mg / kg / dia, VO, nos dias 8 a 14. Seguida de 1,0 mg / kg / dia, VO, nos dias 15 a 21. Seguida de 0,5 mg / kg / dia, VO, nos dias 22 a 28.

ESQUEMA DE DUAS DROGAS:

Para os pacientes sem condições de receber ATG/ALG, preconiza-se o uso do esquema com ciclosporina e prednisona como se segue²¹(A):

Ciclosporina:

Na posologia inicial de 12 mg/kg/dia, via oral, dividida em 2 vezes, do dia 1 ao dia 8, seguida de 7 mg/kg/dia, via oral, dividida em duas vezes, do dia 9 até completar o primeiro ano de uso. Após um 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 2,0 mg/kg/dia, via oral do dia 1 ao 14, seguida de 1,0 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^{1,2}(D): uso sistemático de concentrados de glóbulos vermelhos filtrados. As transfusões plaquetárias serão oferecidas por aférese ou em unidades calculadas em 1U/10kg. Os produtos transfundidos serão irradiados de forma sistemática com 2500 rads e devem ser utilizados com filtros leucocitários.

Infecções²³(B)²⁴(D): Os processos infecciosos, ao lado dos quadros hemorrágicos, constituem a principal causa de morbi-mortalidade dos pacientes com aplasia medular. Como nos pacientes neutropênicos com câncer, a febre pode ser a única manifestação de infecção nos pacientes com aplasia medular. 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 detectada. Critérios:

- Febre: $T > 38,5^{\circ}C$ (1vez) ou $T > 38,0^{\circ}C$ (2 a 3 vezes em 12h);
- Neutropenia: Neutrófilos $< 500 /mm^3$;
- 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 cobertura para bactérias gram-negativas e gram-positivas, a proposta de antibioticoterapia é a cefalosporina cloridrato de cefepime, na posologia para crianças de 50 mg/kg/dia EV 8/8 horas e para adultos de 1-2 g EV 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.

Exames de acompanhamento obrigatório:

A partir do 2º mês e a cada 6 meses:

- Sorologias: Chagas, lues, CMV, hepatites B e C, HIV, HTLV I;
- Ferritina;
- Coombs direto e Indireto.

Exames de acompanhamento obrigatório

Exames	Semanais	A cada duas semanas	A cada seis meses
Hemograma / Reticulócitos	<input checked="" type="checkbox"/>		
Uréia / Creatinina	<input checked="" type="checkbox"/>		
TGO/TGP/SGT/FA/DHL	<input checked="" type="checkbox"/>		
Nível CsA		<input checked="" type="checkbox"/>	
CD4 / CD8			<input checked="" type="checkbox"/>
Hepatite A / B / C			<input checked="" type="checkbox"/>
HIV			<input checked="" type="checkbox"/>

Projeto Diretrizes

Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina

Critérios de resposta^{1,2}(D):

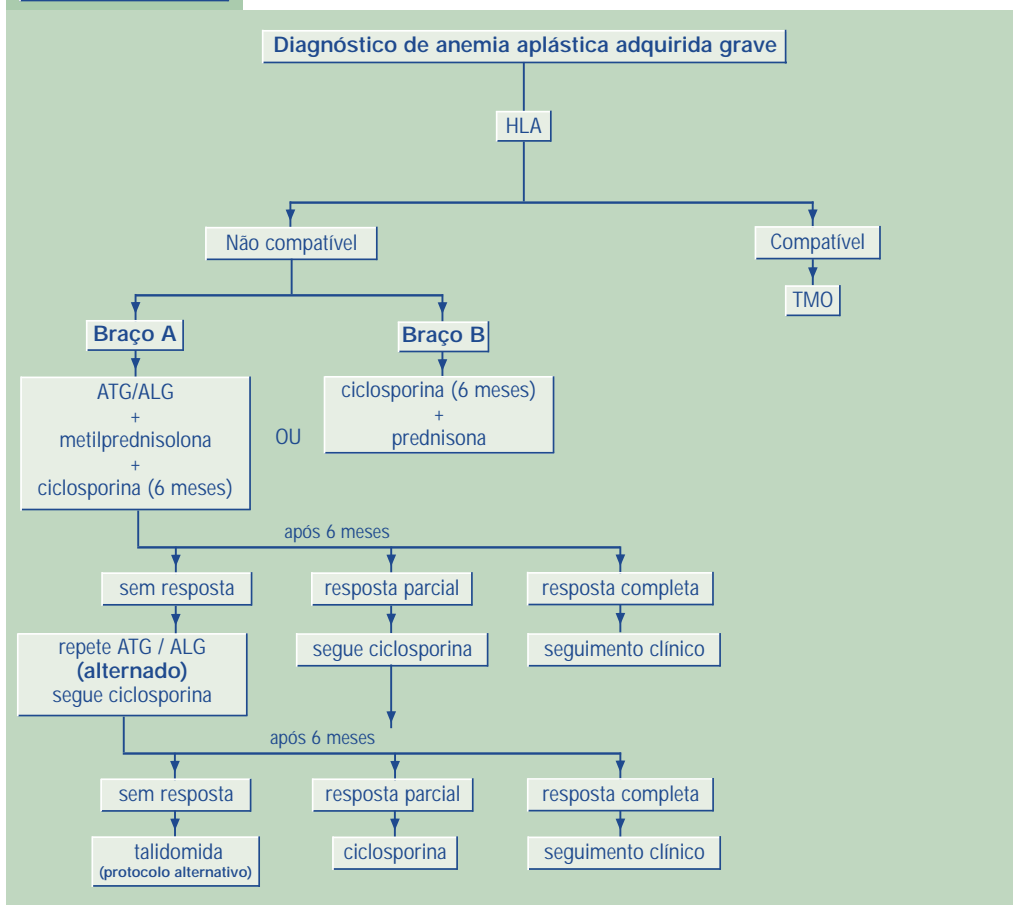
O paciente deve preencher todos os itens.

Resposta Completa: sem necessidade de transfusão de hemoderivados, Hb > 11g/dl, Neutrófilos > 1.500/mm³, Plaquetas > 100.000/mm³.

Resposta Parcial: sem necessidade de transfusão de hemoderivados, Hb > 8g/dl, Neutrófilos > 500/mm³, Plaquetas > 20.000/mm³.

Não Resposta: persistência da necessidade transfusional; todos aqueles que não se encontram nos critérios acima.

FLUXOGRAMA



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 BIBLIOGRÁFICAS

1. Adamson JW, Erslev AJ. Aplastic anemia. In: Williams WJ, William 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, Oski FA, editors. Hematology of infancy and childhood, 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1993. p. 216-37.
3. Bacigalupo A. Guidelines for the treatment of severe aplastic anemia. Hematologica 1984; 79:438.
4. Issaragrisil S, Chansung K, Kaufman DW, et al. Aplastic anemia in rural Thailand: its association with grain farming and a agricultural pesticide exposure. 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. Eur J Haematol 1996; 57:31-4.
6. Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelon JM, et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis aplastic anaemia. Eur J Haematol 1996; 57:23-30.
7. Kelly JP, Jurgelon JM, Issaragrisil S, et al. An epidemiological study of aplastic anaemia – relationship drug exposures to clinical features and outcome. Eur J Haematol 1996; 57:47-52.
8. Maluf EMCP. Epidemiologia da anemia aplástica adquirida severa: um estudo caso-controlado realizado no Brasil [tese]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2000.
9. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, 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.
10. Frickhofen N, Kaltwasser JP. Immunosuppressive treatment of aplastic anemia: a prospective, randomized multicenter evaluating antilymphocyte globulin (ALG) versus ALG and cyclosporin A. Blut 1988; 56:191-2.
11. Frickhofen N, Rosenfeld SJ. Immunosuppressive treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporine. Semin Hematol 2000; 37:56-68.
12. Jones-Lecointe A, Murphy A, Charles W, et al. Severe aplastic anaemia-complete response to antilymphocyte globulin and cyclosporin. West Indian Med J 1999; 48:238-9
13. Camitta BM, et al. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. Blood 1975; 45:55.
14. Marsh JCW. Results of Immunosuppression in aplastic anaemia. Acta Haematol 2000; 103:26-32.
15. Matloub YH, Bostrom B, Golembe B, et al. Antithymocyte globulin, cyclosporine and prednisone for the treatment of severe aplastic anemia in children. Am J Ped Hematol Oncol 1994; 16:104-6.

16. Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, et al. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995; 85:3058-65.
17. Young N, Griffith P, Brittain E, et al. A multicenter trial of antithymocyte globulin in aplastic anemia and related diseases. *Blood* 1988; 72:1861-9.
18. Socie G, Gluckman E. Cure from severe aplastic anemia in vivo and late effects. *Acta Haematol* 2000; 103:49-54.
19. Socie G, Rosenfeld S, Frickhofen N, et al. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000; 37:91-101.
20. Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, 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.
21. Gluckman E, Esperou-Bourdeau H, Baruchel A, et al. Multicenter randomized study comparing cyclosporine A alone and antithymocyte globulin with prednisone for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 1992; 79:2540-46.
22. Novitzky N, Wood L, Jacobs P. Treatment of aplastic anaemia with antilymphocyte globulin and high-dose methylprednisolone. *Am J Hematol* 1991; 36:227-34.
23. 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.
24. Weinberger M. Approach to management of fever and infection in patients with primary bone marrow failure and hemoglobinopathies. *Hematol Oncol Clin of North Am* 1993; 7:865.