



CARACTERÍSTICAS GERAIS E TRATAMENTO DA APLASIA MEDULAR

Luciana Vilar Torres (1); Patrícia da Silva Oliveira (1); Thaísa Leite Rolim Wanderley (1);

Cibério Landim Macêdo (2)

Residência Multiprofissional em Saúde da Criança - Complexo de Pediatria Arlinda Marques.

lucianavilar.farma@hotmail.com

1) INTRODUÇÃO

Historicamente, o termo aplasia medular (AM) foi relatado partindo de um estudo em 1888 por Ehrlich que viu um caso fatal acometer uma jovem com anemia associada a sangramento e leucopenia febril. Após a biópsia constatou-se que havia gordura na medula (FREITAS; SILVA, 2016).

A hematopoese normal, que é a formação de células sanguíneas, origina-se de células tronco pluripotentes na medula óssea. Essas células-tronco dão origem a células progenitoras que depois de divisão e diferenciação, vão gerar hemácias, granulócitos, plaquetas e linfócitos. Na vida fetal, antes dos três primeiros meses, a produção de células ocorre no saco vitelínico e, durante a infância e vida adulta, a única fonte de novas células sanguíneas vem da medula óssea (HOFFBRAND, 2013).

A aplasia medular, que também se enquadra nos termos de anemia aplástica, é uma doença rara caracterizada pela diminuição da função da medula óssea. Pode aparecer como forma congênita, exposição química, onde inclusive, contaminação por benzeno em fábricas de equipamento plásticos têm sido referenciado a mortes por aplasia de medula, e neste caso, a aplasia se encaixaria no quadro de doenças ocupacionais (AGUDO et al., 2016).

No entanto, a maioria dos eventos são idiopáticos, mas há relatos de casos causados por vírus que têm tropismo por células progenitoras da medula óssea, assim como de outros agentes físicos como o uso de cloranfenicol que está referenciado na literatura como o fármaco mais capaz de instigar tal doença (quadro 01). Este medicamento é um antimicrobiano de amplo espectro, mielossupressor (quando em altas concentrações) com ação sobre o DNA mitocondrial. Em decorrência dessas características o mesmo é proscrito em muitos países (FREITAS; SILVA, 2016).

Trata-se de uma doença de baixa incidência, variando de 0,5 - 4 casos por milhão de indivíduos/ano. No entanto, sua evolução clínica cursa de maneira grave, com maior letalidade e sendo necessário fazer intervenções terapêuticas mais complexas (HAMERSCHLAK et al., 2005; MOREIRA, 2010; LIMA, 2014; AGUDO et al., 2016; PEREZ et al, 2017).

O estudo LATIN que tem por objetivo prever a incidência de AM em países da América Latina, incluindo o Brasil, foi proveniente de sete centros de cinco regiões brasileiras e constatou que a incidência de aplasia medular foi de 2,7 casos/milhão de indivíduos ano, o que é semelhante à encontrada anteriormente num estudo no Sul do Brasil (2,4 casos/milhão de indivíduos/ano) (HAMERSCHLAK, 2005).



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).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, a AM pode ser categorizada em moderada ou severa, em que na primeira a medula óssea mostra-se com hipocelularidade – 30% de celularidade, citopenia com hemoglobina abaixo de 10 mg/dL, plaquetas abaixo de 50.000/mm³ e neutrófilos abaixo de 1.500/ mm³. Já na aplasia medular severa, a hipocelularidade tem aproximadamente 25% de celularidade, os reticulócitos (hemácias jovens anucleadas) inferiores a 20.000/ mm³, neutrófilos abaixo de 500/mm³ e plaquetas menores que 20.000/ mm³, ressaltando que dados menores que esses são ligados a aplasia medular muito grave (FREITAS; SILVA, 2016).

Em relação aos achados que ajudam o diagnóstico de aplasia medular estão: hemograma completo e contagem de reticulócitos, além do mielograma para observar se há celularidade global somado com a substituição do tecido normal por adipócitos (figura B), todavia a biópsia medular é uma forma mais acurada para avaliar a celularidade e metástase medular, inclusive para a diferenciação entre aplasia medular e mielofibrose, onde esta última é caracterizada por um distúrbio mieloproliferativo de todas as séries hematopoiéticas e fibrose medular progressiva. Se o exame não constatar a suspeita clínica, então o mesmo deverá ser feito em outros lugares da medula por se tratar de uma alteração multifocal. No esfregaço sanguíneo são encontrados eritrócitos grandes, ausência de granulócitos e alteração do número de linfócitos (PITA et al., 2008; BAIN; CLARK, 2010; MORAES; TAKAHIRA, 2010; TEFFERI, 2013).

De posse no que foi exposto, o presente estudo tem como objetivo versar sobre os aspectos, a patologia e as perspectivas na saúde das pessoas acometidas por essa doença que é pouco prevalente no Brasil, tendo em vista sua raridade. Há duas questões norteadoras desse estudo: Qual (is) o(s) tratamento(s) para esta doença? Qual a perspectiva na qualidade de vida desses pacientes?

1) METODOLOGIA

Este presente trabalho trata-se de um estudo de revisão bibliográfica de caráter exploratório e descritivo através de pesquisa em artigos/revistas científicas.

A exposição das palavras - chave foi feita consultando o Descritor em Ciências da Saúde (DeCS), através do site: <http://decs.bvs.br>, onde a busca de artigos foi efetuada nas bases eletrônicas de dados PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS – BIREME) e Google Acadêmico. Foram considerados como critérios de



inclusão para essas fontes: artigos publicados durante o ano de 2005– 2017, contabilizando 12 anos de investigação científica, patologia e tratamento da Aplasia Medular e como critérios de exclusão, artigos que não se enquadravam aos objetivos propostos pelo trabalho, além de trabalhos de conclusão de curso. As palavras-chave utilizadas nas buscas foram: “aplasia medular”, “anemia aplástica”, “tratamento da aplasia medular” e “patologia da aplasia medular” e a busca dos artigos constituíram-se unicamente aos idiomas português e inglês. A seleção dos artigos foi feita a partir de análise dos títulos bem como do conteúdo dos resumos, onde eles deveriam seguir os critérios de inclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Tratamento

Como medidas gerais aos pacientes com AM, é recomendado que não se exponham a solventes, tintas, inseticidas e outros itens dessa natureza em potencial. Em relação aos fármacos, devem ser administrados apenas os primordiais, pois alguns medicamentos como anti-inflamatórios não-esteroidais (Ácido acetil salicílico, Naproxeno, Tenoxicam, entre outros) interferem na função plaquetária, e por isso aumenta o risco de sangramento do trombocitopênico. As transfusões de eritrócitos são liberadas só na quantidade necessária para corrigir as manifestações negativas da anemia. Já os concentrados de plaquetas são administrados como preventivo, ficando-se restrito para uso no primeiro sinal de sangramento agudo, perigosamente fatal (RAPAPORT, 2014).

O tratamento medicamentoso inclui um esquema normalmente com três fármacos: globulina antitumocítica (ATG), Ciclosporina e Metilprednisona (PITA et al., 2008).

O mecanismo de ação da ATG se dá através de presença de anticorpos citotóxicos às moléculas de antígeno leucocitário humano das classes I e II que por sua vez estão localizadas na superfície de linfócitos T humanos (HOFFBRAND, 2008; GOODMAN & GILMAN, 2012).

As globulinas antitumocíticas oriundas de cavalo e de coelho têm sido utilizadas com sucesso nos pacientes portadores de anemias aplásticas graves. Todavia, a primeira linha de tratamento é a timoglobulina de cavalo (h-ATG) em associação com Ciclosporina. O modo de administração inclui infusão endovenosa diária em 6 horas após teste e pré-medicação com Metilprednisolona. É necessário fazer um controle da função renal por duas semanas, assim como da função hepática após o seu início (PITA et al., 2008).

Existem três alternativas em que esses medicamentos podem ser usados: (1) Globulina antitumocítica na apresentação de 250 mg em frasco de 5 ml (50mg/ml) e posologia de 40 mg/kg/dia, endovenosa, uma vez ao dia, por 4 dias. (2): Globulina antitumocítica na apresentação de 25 mg em frasco de 5 ml e posologia de 2,5 mg/kg/dia, endovenosa, uma vez ao dia, por 5 dias e (3): Globulina antilinfocitária na apresentação de 100 mg em frasco de 5ml e posologia de 15 mg/kg/dia, endovenosa, uma vez ao dia, por 5 dias (PITA et al., 2008).



Em relação à Ciclosporina, sua posologia ideal é de 12-15 mg/kg/dia, via oral, de 12/12 horas sendo necessário fazer o primeiro controle do nível deste fármaco duas semanas depois que iniciou a mesma procurando manter o nível sérico adequado. Se o paciente não puder usar este medicamento por via oral, a via intravenosa deve ser escolhida, porém usando apenas $\frac{1}{4}$ da dose via oral infundida. É necessário fazer o controle de eletrólitos como Na^+ e Mg^{2+} semanalmente, assim como também é preciso avaliar a função renal e hepática antes, mensalmente e depois do tratamento, se a função renal diminuir, é necessário diminuir a dose em 25% (PITA et al., 2008).

Além disso, deve-se observar atentamente se há interações medicamentosas do tipo farmacocinéticas, além daquelas interações que geram nefrotoxicidade (PITA et al., 2008). A Metilpredinisona como corticosteroide também é utilizada na terapia e via de regra é combinada com um imunomodulador, a Ciclosporina, por exemplo, caso o paciente esteja sem capacidade de receber um tratamento com globulina antitumocítica. Vale salientar que assim como outros corticoides, quando administrada por longos períodos a dose deve ser determinadas por ensaio e erro, ou seja, devendo ser a menor possível capaz de gerar o efeito desejado. Não se deve fazer interrupção abrupta de glicocorticóides após terapia prolongada, com o intuito de não gerar insuficiência de glândula suprarrenal (YUKO et al., 2007; PITA et al., 2008; GOODMAN & GILMAN, 2012).

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).

Em crianças selecionadas com doença muito grave, um doador não-relacionado pode ser considerado primeira linha de terapia. Em pacientes de 0-60 anos não responsivos para globulina antitumocítica, tem várias opções dependendo do desempenho do paciente, a disponibilidade de um HLA compatível e idade do paciente. As opções são doador não relacionado, um segundo curso de terapia imunossupressora (globulina antitumocítica + Ciclosporina), um transplante de doador alternativo, indicando transplante haploidênticos ou sangue do cordão umbilical. Com mais de 60 anos de idade, o tratamento médico é recomendado ao invés de transplante de medula óssea (BACIGALUPO, 2017).

3.2 Perspectivas para o futuro

A idade do paciente continua sendo um percalço significativo. Nos dias de hoje a sobrevivência chega a mais de 90 % após transplante de medula óssea de irmãos idênticos e em alguns países, porém os pacientes acabam sendo transplantados com uma carga transfusional muito grande, de maneira que acabam se tornando sensibilizados (BACIGALUPO, 2009).



A combinação de Fludarabina e Ciclofosfamida está sendo explorada com sucesso em vez do regime só com ciclofosfamida em doentes idosos, já que essa faixa de pacientes não podem receber transplante de medula óssea. Isso junto com a radiação total do corpo de baixa dose tornou-se o regime padrão pra transplante de doadores não-relacionados na Europa e Japão e está sendo testada nos Estados Unidos, onde uma sobrevivência próxima de 80 % pode agora ser captada com transplantes de doadores não-relacionados (BACIGALUPO, 2009).

2) CONSIDERAÇÕES FINAIS

A aplasia medular é uma enfermidade grave, sendo necessário caracterizar o perfil das pessoas acometidas por essa enfermidade, bem como os fatores envolvidos em sua etiologia, para que isso possa nortear a melhor terapia de suporte, assim como nortear a terapia medicamentosa de maneira que o paciente seja tratado da forma mais otimizada possível. Assim, o diagnóstico precoce é essencial para resultados satisfatórios. A sobrevida mudou bastante nessas últimas três décadas, em que isso se deu através de progressos no transplante de células hematopoiéticas mesmo quando a maioria dos pacientes não possuem parentes com antígeno anti-linfocitário. Os medicamentos para esta doença têm sido indispensáveis, pois têm atuado como terapia imunossupressora, colocando-os assim como tratamento padrão de primeira escolha sendo responsável pela melhora considerável na saúde de quem usa.

3) REFERENCIAS

AGUDO, I.; VALENTE, A.; VIEIRA, C.B.; SERRANO, A.; MURINELLO, A. Aplasia medular transitória associada a infecção por parvovírus B.19. **Revista da Sociedade Brasileira Brasileira de Clínica Médica**, v.14, n.3, p.159-162, 2016.

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

BACIGALUPO, A. Advances in the treatment of aplastic anemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.31, p.61-62, 2009.

BAIN, B. J, CLARK, D. M., WILKINS, B. S. **Medula Aplásica**. Bone Marrow Pathology. Hong Kong: 4º Ed. Wiley – Blackwell. 2010.

FREITAS, D.M.; SILVA, H.M. Aplasia medular correlacionada a Administração de Cloranfenicol. **Revista Cerius**, v.8, n.1, p.127-144, 2016.

GOODMAN & GILMAN, 2012. **As bases farmacológicas da Terapêutica**. - 12. Ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2012.

HAMERSCHLAK, N.; MALUF, E.; PASQUINI, R.; NETO-ELUF, J.; MOREIRA, F.R.; CAVALCANTI, A.B.; OKANO, I.R.; FALCÃO, R.P.; PITA, M.T.; LOGGETTO, S.R.; ROSENFELD, L.G.; METZE,



I.G.H.L. Estudo LATIN: Incidência da anemia aplástica e agranulocitose na América Latina. **São Paulo Medical Journal**, v. 123, n. 3, p. 101-104, 2005.

HOFFBRAND, A.V. **Fundamentos em Hematologia**- 5.Ed- Porto Alegre: Artmed, 2008.

HOFFBRAND, A.V. **Fundamentos em Hematologia**- 6.Ed- Porto Alegre: Artmed, 2013.

LIMA, D.F. **Mortalidade Geral por Anemia aplástica no Brasil e correlação com o Estado da Bahia e as demais unidades da federação e entre os Estados do Nordeste no período de 1996 a 2011**. 2014, 69f. Dissertação (mestrado em Saúde, Ambiente e Trabalho) – Faculdade de Medicina da Bahia, UFBA, Salvador, Bahia. 2014.

MORAES, L.F.; TAKAHIRA, R.K. Aplasia Medular em Cães. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, v.9, n.1, p. 99-108, 2010.

MOREIRA, E.R.F. Trabalho, Ambiente e Saúde: Um estudo da relação entre processos produtivos, recursos hídricos e riscos à saúde. **Cadernos do Logepa**, v.1, n.2, 2010.

OSUGI, Y.; HIROSHI, Y.; SAKO, M.; KOSAKA, Y.; TAGA, T.; ITO, T.; YAMAMOTO, M.; OHARA, A.; SATO, T.; JUNICHI MIMAYA, TSUKIMOTO, I.; KOJIMA, S. Antithymocyte globulin and cyclosporine for treatment of 44 children with hepatitis associated aplastic anemia. **The hematology journal**, v.92, n.12, p.1687-1690, 2007.

PEREZ, J.C.J.; LEAL, L.N.G.; RODRIGUÉZ, O.G.G.; ALMAGUER, D.G. myelodysplasia and acute myeloid leukemia fifteen years after high-dose cyclophosphamide in a child with severe aplastic anemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.39, n.1, p.57-59, 2017.

PITA M.T.; LOGGETTO, S.R.; CARNEIRO, J.D.A.; GARANITO, M.P.; SEBER, A.; MALUF, EMCP. **Anemia Aplástica Grave: Tratamento**. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/anemia-aplastica-grave-tratamento.pdf. Acesso em 12 de abril de 2017.

TEFFERI, A. **Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management**. *American Journal of Hematology*, v.88, n.2, p. 141-150, 2013.