

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
AC&T – SP

ANEMIA APLÁSTICA

LAYANNE LACERDA ZONTA DE ALMEIDA

SÃO JOSE DO RIO PRETO
2020

LAYANNE LACERDA ZONTA DE ALMEIDA

ANEMIA APLÁSTICA

Artigo de Conclusão de Curso para obtenção de título de Pós- Graduação em Hematologia Clínica e Laboratorial com Extensão em Banco de Sangue apresentado à Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T).

SÃO JOSE DO RIO PRETO

2020

ANEMIA APLÁSTICA

RESUMO

O sangue apresenta-se como um tecido fluído, formado por uma porção celular que promove a circulação em suspensão num meio líquido, conhecido como plasma. O órgão central responsável por promover a formação das células sanguíneas é a medula óssea. Anemia é um nome de origem grega, em que aima significa sangue e an indica a falta de. O objetivo deste artigo foi se aprofundar mais sobre o tema anemia aplástica e seus tratamentos, através de pesquisas bibliográficas em literatura, a partir de livros e artigos.

Palavra-chave: Anemia. Anemia aplástica

ABSTRACT

Blood is presented as a fluid tissue, formed by a cellular part that promotes a circulation suspended in a liquid medium, known as plasma. The central organ responsible for promoting the formation of blood cells is the bone marrow. Anemia is a name of Greek origin, where aima means blood and an indicates lack of. The objective of this article was to go deeper into the topic of aplastic anemia and its treatments, through bibliographic searches in literature, from books and articles.

Keyword: Anemia. Aplastic anemia.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVO	6
3. HEMATOPOESE.....	6
3.1. ANEMIA	7
3.2. ANEMIA APLÁSTICA.....	8
4. ETIOPATOGENIA.....	9
5. QUADRO CLÍNICO.....	10
6. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	11
7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	12
8. TRATAMENTO.....	13
8.1. TRATAMENTO SINTOMÁTICO	13
8.2. TRATAMENTO ESPECÍFICO	13
9. CONCLUSÃO	14
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14

1. INTRODUÇÃO

A medula óssea se caracteriza por ser um órgão formador das células sanguíneas, aonde se localizam as células pluripotentes que produzem constantemente células adultas para serem lançadas na periferia. A medula óssea está presente nos ossos esponjosos do adulto: costelas, ossos, esterno e íliaco. Essa medula apresenta uma cor vermelho-escuro e possui uma alta vascularização. A proporção em que ela deixa de ser usada vai tornando-se amarela, sendo substituída por tecido adiposo. (LORENZI, 2006)

A medula compõe-se em ambiente adequado para sua auto-renovação, formação de células progenitoras diferenciadas e sobrevivida. Esse espaço é composto por uma rede microvascular e células do estroma. As células do estroma incluem macrófagos, fibroblastos, adipócitos e células endoteliais, e eliminam moléculas extracelulares como glicoproteínas (fibronectina e trombospondina) colágeno e glicosaminoglicanos (ácidos hialurônico e derivados de condroitínicos) para a formação de uma matriz extracelular, além de fornecer vários fatores que contribui para o crescimento e sobrevivida da célula- tronco (HOFFBRAND, 2013).

A hematopoiese é descrita como a formação das células sanguíneas e abrange os fenômenos relacionados com a multiplicação, origem e maturação das células precursoras ou primordiais das células do sangue, ao nível da medula óssea (LORENZI, 2006).

A palavra anemia representa um nome de origem grega, em que aima significa sangue e an indica falta de. Atualmente o termo usado para anemia engloba um grupo de pessoas com a concentração da hemoglobina diminuída: abaixo de 11,0g/dl em crianças, abaixo de 11,5 g/dl na mulher e abaixo de 12,5 g/dl no homem. É bom lembrar que os valores apresentados acima podem se distinguir em relação a regiões de um mesmo país, e entre autores de livros (NAOUM, 2005).

As anemias aplásticas (AA) é uma doença que caracteriza se por pancitopenia em sangue periférico, que causa a substituição da medula hematopoiética por células gordurosas, sem infiltração ou fibrose. Conseqüentemente apresentam menor formação de neutrófilos, eritrócitos e plaquetas. Clinicamente aparecem como tríade: anemia grave, sangramento ou maior suscetibilidade a infecções. Podendo se manifestar de forma congênita ou adquirida. (OLIVEIRA, 2015).

2. OBJETIVO

O objetivo deste artigo foi relatar de forma clara e branda o tema anemia aplástica, através de uma pesquisa bibliográfica em literatura, a partir de artigos e livros.

3. HEMATOPOESE

Descrita como a formação das células do sangue, a hematopoese abrange os estudos relacionados com os fenômenos da origem, multiplicação e maturação das células precursoras ou primordiais das células sanguíneas (LORENZI, 2006).

Nas primeiras semanas da gestação, podemos encontrar no saco vitelínico a presença da hematopoese. Já a hematopoese definitiva se encontra em uma população de células-troncos na aorta dorsal, designada na região AGM (aorta-gônadas-mesonefros). De 6 semanas até 6 a 7 meses de vida fetal, o baço e o fígado são os principais órgãos hematopoéticos e continuam sua produção de células até cerca de 2 semanas após o nascimento. (TABELA 1). A medula óssea é o sítio hematopoético primordial na infância, vida adulta e a partir de 6 a 7 meses da vida fetal, sendo a única fonte de novas células sanguíneas. As células em constante desenvolvimento situam-se fora dos seios da medula; as maduras são depositadas na microcirculação medular e nos espaços sinusais, logo mais na circulação geral (HOFFBRAND, 2013).

Até os dois primeiros anos podemos dizer que toda a medula óssea é hematopoética, mas ao longo da infância, há uma substituição progressiva da medula dos ossos longos por gordura, de modo que no adulto a medula é confinada ao esqueleto central e às extremidades proximais do úmero e do fêmur (Tabela 1) (HOFFBRAND, 2013).

Tabela 1 – Locais de hematopoese

Feto	0-2 meses (saco vitelino) 2-7 meses (fígado, baço) 5-9 meses (medula óssea)
------	---

De 0 a 2 anos	Medula óssea (praticamente todos os ossos)
Adultos	Vértebras, costelas, crânio, esterno, sacro e pelve, extremidades proximais dos fêmures

Fonte: (HOFFBRAND, 2013)

3.1. ANEMIA

Definimos a anemia como a diminuição dos níveis de hemoglobina, abaixo do valor esperado em um indivíduo saudável, do mesmo sexo, idade e estado fisiológico. Essa redução pode resultar em uma produção defeituosa de eritrócitos, sua redução de vida na circulação, seja por perda sanguínea ou hemólise. A anemia pode aparecer em casos de anormalidade isolada ou fazer parte de pancitopenia (BAIN, 2016).

HOFFBRAND (2013) comenta que a anemia é definida como a redução da concentração de hemoglobina, abaixo dos valores de referência para sexo e idade (TABELA 2). Embora os padrões de referência mudem de um laboratório para o outro, valores típicos de hemoglobina para caracterizar uma anemia seriam abaixo de 11,5 g/dL para mulheres e em homens abaixo de 13,5 g/dL. A redução da hemoglobina aparece acompanhada por baixa contagem de hematócrito e eritrócitos. Alterações na massa total de hemoglobina circulante e no volume total do plasma são o que determinam a concentração de hemoglobina. Já a redução do volume plasmático (como na desidratação) pode ocultar uma anemia; e logo também o aumento do volume plasmático (como na gravidez e esplenomegalia) pode provocar uma anemia aparente mesmo com a massa total de eritrócitos e hemoglobina normais.

Tabela 2 - Valores de referência do eritrograma em adultos

	Homens	Mulheres
Hemoglobina (g/dL)	13,5-17,5	11,5-15,5
Hematócrito (%)	40-52	36-48
Contagem de eritrócitos (x10 ¹² /L)	4,5-6,5	3,9-5,6

Hemoglobina corpuscular média (HCM) (pg)	27-34
Volume corpuscular médio(VCM) (fL)	80-95
Concentração hemoglobínica corpuscular média (CHCM) (g/dL ou %)	30-35
Contagem de reticulócitos (x109/L)	50-150

Fonte: HOFFBRAND, 2013

3.2. ANEMIA APLÁSTICA

Definimos a anemia aplástica como pancitopenia, que resulta em uma aplasia da medula óssea. Ela se classifica em primária (congenita ou adquirida) e secundária (TABELA 4) (HOFFBRAND, 2013).

Tabela 3 - Causas de anemia aplástica

Primárias	Secundárias
Congênita (tipos Fanconi e não Fanconi)	Radiação ionizante: exposição acidental (radioterapia, isótopos radioativos, usinas nucleares)
Idiopática adquirida	Agentes químicos: benzeno, organofosfatos e outros solventes orgânicos, DDT (dicloro-difeniltricloroetano) e outros pesticidas, organoclorinas, drogas recreacionais (ecstasy) Fármacos: fármacos que regularmente causam depressão medular (p. ex., bussulfano, ciclofosfamida, antraciclinas, nitrosoureas); fármacos que ocasional ou raramente causam depressão medular (p. ex., cloranfenicol, sulfonamidas, ouro, anti-inflamatórios, antitireóideos, psicotrópicos, anticonvulsivantes, antidepressivos) Vírus: hepatite viral (na maioria dos casos não A, não B, não C), vírus de Epstein-Barr

Fonte: HOFFBRAND, 2013

Devido a lesões imunológicas ou bioquímicas das células primitivas da hematopoese, que apresenta replicação própria insuficiente e para a manutenção das cifras hematimétricas periféricas; há uma grande ocupação progressiva da medula óssea por tecido gorduroso. O início da doença é insidioso e não há sinais clínicos senão os da pancitopenia. Em 60-70% dos casos apresenta-se idiopática, e parece que decorre de mecanismos autoimunes oriundos dos linfócitos T no microambiente medular; já nos demais casos, correlaciona-se com uso de fármacos, exposição à radiação ionizante, tóxicos industriais, e com viroses (FAILACE, 2009).

O defeito na maioria dos casos parece ser uma redução substancial do número de células-tronco hematopoéticas pluripotentes e uma falha das células remanescentes, ou resultado de uma reação imunológica contra elas, que as torna ineficaz para se dividir e de se diferenciar suficientemente para povoar a medula óssea (HOFFBRAND, 2013).

4. ETIOPATOGENIA

O processo de amadurecimento e proliferação das células do sangue é controlado por vários fatores de substância genericamente denominadas, de reguladores da proliferação e maturação celular, citocinas ou hemopoetinas. Além desses casos, a evolução normal das células sanguíneas, que se faz de modo constante ou permanente, depende das condições do estroma medular (LORENZI, 2006).

Portanto quando há alteração, quer dos fatores reguladores da hemopoese, quer das células pluripotentes (stem-cells, células CD34+) ou mesmo do microambiente medular, surgem os sinais que caracterizam a falência medular. Esses sinais são detectados nas três linhagens de células sanguíneas que iam se formar: granulócitos, eritrócitos e plaquetas. Ocorre uma diminuição dessas células, que chamamos de granulocitopenia, oligocitemia e plaquetopenia, de modo global (pancitopenia) ou seletivo (citopenia seletiva) (LORENZI, 2006).

As citopenias apresentam-se responsáveis pela sintomatologia presente nesses relatos: síndrome hemorrágica, síndrome de anemia e síndrome infecciosa. Entre estas, a mais comum é a síndrome de anemia (LORENZI, 2006)

São vários os agentes etiológicos dessas síndromes de insuficiência funcional da medula óssea:

- Medicamentos: anti-inflamatórios, antibióticos, anticonvulsivantes.
- Tóxicos: benzeno, inseticidas, solventes químicos.
- Radiações: ionizantes.
- Infecções: bactérias, vírus (hepatite)
- Metabólicos e imunológicos.
- Tumores: timoma

Enquanto á algumas aplasias medulares, em que se pode reconhecer um agente causal, há outras em que não se podem determinar. Essas aplasias são conhecidas como idiopáticas, enquanto que as primeiras são ditas de secundária ou adquiridas (LORENZI, 2006)

Há também formas de aplasia medular de natureza constitucional, que nesses casos, os indivíduos possuem uma predisposição genética ou familiar para que haja o aparecimento da aplasia medular. O surgimento desse problema é, às vezes, facilitado pelo contato com toxinas ou drogas. Alguns desses relatos podem manifestar-se tardiamente na vida, denominando os de aplasia medular adquirida.

A aplasia medular pode aparecer em apenas uma única linhagem hematopoética, sem que haja grandes alterações nas demais células. Identifica –se por aplasia pura ou simples de uma linhagem, podendo ser de linhagem granulocítica ou neutrofílica, eritrocítica ou, a série plaquetária (LORENZI, 2006).

As aplasias de forma pura ou de apenas uma linhagem podem ter características de doença adquiridas ou constitucional. Elas são menos freqüentes do que as anemias aplástica onde há o acometimento de todas as linhagens e podem constituir ou não o prelúdio de uma aplasia medular global (LORENZI,2006).

5. QUADRO CLÍNICO

O começo da anemia aplástica é, muitas vezes, insidioso e em geral quando o individuo chega a ser consultado pelo médico a doença já progrediu ao ponto de apresentar sintomas como: fadiga e fraqueza, devido à anemia, febre ou infecção em virtude de neutropenia, e epistaxe ou equimoses por trombocitopenia (WINTROBE, 1998)

Os sintomas que predominam são fraqueza, cansaço e desânimo devido à anemia. Queixas hemorrágicas podem aparecer, como escarros hemoptóicos, menometrorragia e epistaxe. O paciente pode apresentar hemorragia cerebral, se estiver com plaquetopenia acentuada junto com sinais neurológicos graves, podendo chegar ao coma. Quadro febril por alguma infecção devido à neutropenia é mais raro. Quanto as infecções banais adquirem gravidade maior nesses pacientes (LORENZI,2006).

O exame físico apresenta púrpuras, petéquias, palidez cutaneomucosa, ausência de adenomegalias, bem como de esplenomegalia e hepatomegalia. Alguns pacientes podem apresentar episódios de urina escura, que sugere se hemoglobinúria paroxística noturna (LORENZI,2006).

6. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O hemograma indica anemia do tipo normocítica e normocrômica, leucopenia e plaquetopenia. Já os reticulócitos podem aparecer em número normal ou diminuído. Os neutrófilos quase sempre aparecem com o número absoluto diminuído (neutropenia), enquanto os linfócitos estão elevados tanto no valor absoluto quanto na porcentagem (LORENZI,2006)

A granulocitopenia absoluta vai estar sempre presente, e ela é responsável pela parte leucopênica da pancitopenia. Embora a produção dos monócitos e linfócitos não seja uma causa afetada na anemia aplástica, a contagem de linfócitos vai estar diminuída muitas vezes, e naturalmente reduzida quando a contagem global de leucócitos se apresentar abaixo de 1.500 células/mm³. É difícil realizar o diagnóstico de anemia aplástica sem a presença de trombocitopenia no exame. Em virtude de um começo insidioso da anemia aplástica, não foi comprovado qual seria a primeira célula da medula óssea a ser afetada. No entanto, durante a recuperação induzida ou espontânea do paciente, a trombocitopoese parece ser a última função a voltar para normalidade e muitos doentes continuam com uma baixa contagem de plaquetas anos após a cura de outras anormalidades (WINTROBE, 1998).

Na realização dos exames de coagulação, eles apresentam se normais, exceto o tempo de sangramento, retração de coágulo ou fragilidade capilar, que mostram uma taxa plaquetária menor. Já o ferro sérico está elevado com a

saturação quase completa da capacidade de fixação do ferro. Essa elevação pode ser o primeiro sinal de uma supressão eritroide, e tem um grande valor para organizar os pacientes que recebem medicamentos altamente tóxicos, como o cloranfenicol (WINTROBE, 1998)

No mielograma observamos uma hipocelularidade global. As três linhagens celulares se apresentam em quantidade reduzida nos esfregaços obtidos por punção. Na medula óssea a um aumento do tecido gorduroso, aumento do número de macrófagos e histiócitos, que, com freqüência, apresenta grãos de hemossiderina em quantidades elevadas no citoplasma. Esse aumento significativo de ferro de depósito se deve a uma redução da eritropoese normal (LORENZI, 2006).

Sempre quando for de difícil acesso para obtenção do material por punção aspirativa, recorre-se a biópsia de medula óssea. O material é corado pela hematoxilina-eosina, que mostra a diminuição do parênquima hemopoético, e com aumento das fibras colágenas ou tecido gorduroso e reticulínicas do estroma, podendo haver presença de edema nas traves e necrose de células (LORENZI, 2006).

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As alterações de palidez, fraqueza e possíveis hemorragias podem levar a uma suspeita clínica de leucemia aguda. O mielograma e o hemograma fazem um diagnóstico diferencial entre a leucemia aguda e a anemia aplástica (LORENZI, 2006).

É de grande importância a realização da biópsia de medula óssea para eliminar possíveis alterações de esclerose óssea ou do tecido de sustentação medular por fibrose ou ainda para a detecção de focos de células anômalas. Essas células podem corresponder a infiltrações por células leucêmicas ou linfomatosas (linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin) ou metástases de tumores sólidos em geral (carcinomas, sarcomas) (LORENZI, 2006).

A ausência de hepato e esplenomegalia, adenomegalias ou de sintomatologia que sugere a presença de doenças neoplásicas é um dado fundamental para o diagnóstico diferencial. Já no estudo citogenético da medula óssea ou das células sanguíneas é importante que haja para a diferenciação entre a anemia aplástica da

síndrome de mielodisplasia. Nesta, são comuns as alterações dos cromossomos 5,7 e 8 (LORENZI, 2006).

8. TRATAMENTO

Nas aplasias comprovadas como secundárias, observa-se a ação de um agente tóxico sobre a hemopoese, o objetivo principal é afastar o doente desse agente (LORENZI, 2006). As anemias aplásticas são separadas, clinicamente, em dois grupos: (1) anemia aplástica severa (AAS) e (2) anemia aplástica não-severa. O primeiro grupo de doentes apresenta anemia e plaquetopenia acentuadas e necessitam de transfusões de hemácias e plaquetas, como um tratamento de suporte. Já os doentes do segundo grupo, apresentam anemia, plaquetopenia e neutropenia discreta e não necessita de transfusões de sangue como suporte. Nos dois casos apresentados, a medula óssea é pobre de células, e não apresenta aumento de células blásticas (LORENZI, 2006).

8.1. TRATAMENTO SINTOMÁTICO

Transfusão de hemácias e/ou de plaquetas, sempre que o paciente apresentar anemia e plaquetopenia acentuadas.

Quando houver neutropenia acentuada e com risco de infecções, com evidência de temperatura elevada, o paciente deve se afastar de quaisquer portadores de doença transmissíveis.

Os antibióticos devem ser administrados quando for comprovada a presença de infecção, de preferência utilizar aqueles em que o agente infeccioso for sensível. Porém, quando o quadro infeccioso é severo, o uso empírico de antibióticos em associação pode ser necessário (LORENZI, 2006).

8.2. TRATAMENTO ESPECÍFICO

Esse tratamento inclui todas as medidas que possa promover uma recuperação da função medular, junto com a normalização da hemopoese, como:

agentes imunossupressores, corticosteróides, andrógenos, esplenectomia, fatores de crescimento, anti-IL-2 recombinante, aciclovir e transplante de medula óssea (LORENZI, 2006).

9. CONCLUSÃO

O artigo nos mostra que, apesar da anemia aplástica apresentar-se muitas vezes idiossincrática, a uma dificuldade no diagnóstico e posterior tratamento, gerando grandes dificuldades para o clínico e analista laboratorial. Além disso, trate-se de casos com difícil diagnóstico, pois além da importância dos sinais clínicos (em casos da anemia Fanconi, por exemplo) e do sangue periférico, necessita-se também de uma biópsia da medula óssea para a realização do mesmo (VARGAS, 2013).

Há também algumas pesquisas sobre possíveis causas da falência medular e a sua relação com os fatores de crescimento das células pluripotentes hematopoéticas, tem grandes resultados, assim como o tratamento da doença, seja através de transplantes alógenos de medula óssea ou de drogas imunossupressoras (VARGAS, 2013).

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAIN, B.J. Células sanguíneas: um guia prático. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

FAILACE, R.; FERNANDES, F.B.; FAILACE, R. Hemograma: manual de interpretação. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

HOFFBRAND, A.V.; MOSS, P.A.H. Fundamentos em hematologia. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

LORENZI, T.F. Manual de hematologia: propedêutica e clínica. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

NAOUM, P.C. Doença dos Eritrócitos. São José do Rio Preto: Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, 2005.

OLIVEIRA, R.A.G. Hemograma: Como fazer e interpretar. 2. ed. São Paulo: Red Publicações, 2015

VARGAS, D.M. Anemia aplásica. 2013. 33f. Artigo de Conclusão de Curso de PósGraduação - Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI), Rio Grande do Sul, 2013

WINTROBE LEE, G.R.; BITHEL, T.C.; FORESTER, J.; ATHENS, J.; LUKENS, J. Hematologia clínica. São Paulo: Manole, 1998.