

APLASIA DE MEDULA ÓSSEA: características, diagnóstico e tratamento

Fernando Hilário Miguel

Graduando em Biomedicina
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Roberta Martinho Zardetti

Graduanda em Biomedicina
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Steffani Sobianek Carmo

Graduanda em Biomedicina
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Vanessa da Silva Lima

Graduanda em Biomedicina
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Renan Fava Marson

Biomédico, Mestre em Bioengenharia – Universidade Camilo Castelo Branco
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Alex Martins Machado

Biomédico, Doutor em Imunologia Básica e Aplicada (Virologia) – Universidade de São Paulo. Docente da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

Aline Rafaela da Silva Rodrigues Machado

Biomédica, Doutora em Clínica Médica (Investigação Biomédica – Virologia) – Universidade de São Paulo. Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS.

RESUMO

Denomina-se aplasia a deficiência na produção das células sanguíneas na medula óssea que pode ser causada por diversos fatores, classificando-a em aplasia moderada e aplasia grave. Não há evidências de que células imaturas ou malignas tenham invadido o tecido e causado a patologia, também não ocorre pela falta de vitamina B₁₂, folatos, ferro e outras substâncias hemoformadoras. O diagnóstico da anemia aplástica é realizado através de hemograma simples e no esfregaço sanguíneo também podemos constatar a pancitopenia. Dada a gravidade da doença, inicia-se o tratamento específico, onde o paciente frequentemente recebe transfusões de sangue para a reposição das células sanguíneas. O uso de antibióticos é necessário caso haja infecção. As formas de tratamento ainda estão em fase de pesquisa, mesmo assim podem promover uma vida melhor aos portadores da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Anemia aplástica; Hipoplasia de medula óssea; Pancitopenia.

INTRODUÇÃO

O sistema hematopoiético é formado por órgãos hemoformadores (medula óssea, gânglios linfáticos, baço e fígado), sendo, nos adultos, o principal, a camada medular do esterno, e osso íliaco o qual contem a medula óssea constituída pelo estroma e células hematopoiéticas as quais originam-se de células-tronco (*stem cell*). (OLIVEIRA, 1990; ZANICHELLI *et al.*, 1995; JAMRA, LORENZI, 1997; GOLDESTEIN, 1998).

Parte deste sistema também é o sangue, o qual é formado por uma porção líquida, denominada plasma e por células em suspensão, denominadas eritrócitos, leucócitos e plaquetas, os quais devem circular em concentrações diferenciadas, permitindo elaborar suas funções no organismo (GOLDESTEIN, 1998). Os eritrócitos tem como rol o transporte de oxigênio, realizado pela molécula de hemoglobina, já as células leucocitárias têm o papel de defesa imunitária ao organismo e são formadas por dois grupos de diferentes células, com funções e características próprias, sendo elas: granulócitos (neutrófilo, eosinófilo, e basófilo), e linfócitos (linfócitos T, B e monócitos). As plaquetas fazem parte do mecanismo de hemostasia e coagulação, tendo origem em células denominadas megacariócitos (OLIVEIRA, 1990; ZANICHELLI *et al.*, 1995; JAMRA, LORENZI, 1997; ATHENS, 1998; QUESENBERRY, COLVIN, 2002).

Doenças do sangue podem afetar uma ou mais partes do sangue, impedindo que este realize sua função vital. Estes distúrbios podem ser agudos ou crônicos, genéticos ou não, e ainda efeitos colaterais de medicamentos ou falta de certos nutrientes em sua dieta. Dentre as doenças do sangue temos 3 grupos de desordens clínicas, as quais possuem manifestações clínicas, idiopáticas e patológicas diferentes, com diverso grau de comprometimento da saúde do indivíduo. Entre eles temos: a) Desordens plaquetárias, as quais podem levar a coagulação excessiva e/ou problemas de sangramento; b) Anemias, relacionadas a diminuição de eritrócitos ou morte dos mesmos, causando diminuição da oxigenação ao organismo; c) Síndromes mielodisplásicas, como leucemias e mielomas, os quais afetam diretamente a produção de células sanguíneas (DEISS *et al.*, 1998).

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são um conjunto de distúrbios hematológicos clonais adquiridos pela célula tronco (*stem cell*) que levam a uma ineficiente proliferação e diferenciação das células sanguíneas e são caracterizadas

pela ocorrência de um ou mais quadros de citopenia, associados à hiperplasticidade da medula óssea (JAMRA, LORENZI, 1997; DEISS, 1998; BRASIL, 2001a; ASTER, KUMAR, 2002; YOUNG, 2002).

As SMD apresenta-se crônica, com variável duração, aparecimento insidioso, podendo evoluir para um quadro hemorrágico e/ou infeccioso, com sintomas como fadiga, perda de peso e palidez, podendo levar a óbito, principalmente nos casos de pancitopenia, ou seja, redução em todos os elementos celulares sangue (ASTER, KUMAR, 2002; YOUNG, 2002).

Dentro das SMD temos as anemias aplásticas, caracterizadas por pancitopenia periférica e alterações na medula óssea com depleção celular e presença de hipoplasia grave ou aplasia, as quais ocorrem como consequência de um defeito qualitativo em uma população de células-tronco (WILLIAMS, 1998; YOUNG, 2002). Com o propósito de compreender melhor as características clínicas, etiopatológicas, diagnóstico e tratamento desta grave enfermidade, nos objetivamos realizar uma revisão de literatura abordando os aspectos comentados.

1 METODOLOGIA

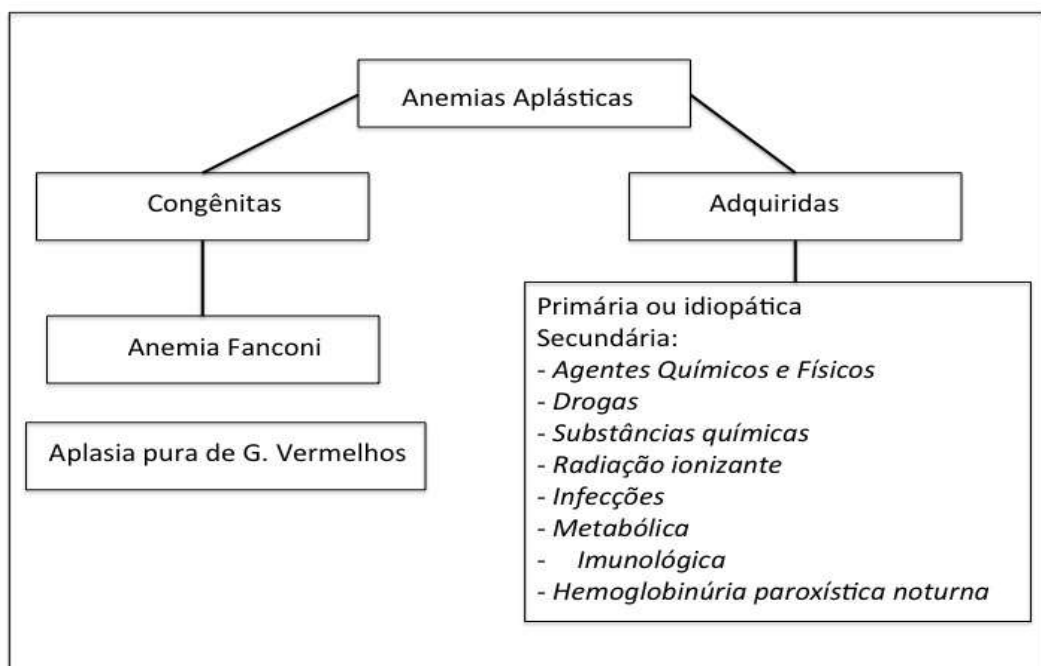
A metodologia empregada, por se tratar de uma revisão bibliográfica, foi a pesquisa em diferentes bibliotecas e bases de dados eletrônicas em saúde, com o intuito de selecionar elementos para discutir manifestações clínicas da aplasia de medula óssea. Adicionalmente, pesquisou-se também os possíveis fatores extrínsecos relacionados ao aparecimento desta SMD. Foram incluídos artigos em português e na língua inglesa.

2 REFERÊNCIAL TEÓRICO

A anemia aplástica (AA) é na realidade uma hipoplasia medular e não uma aplasia propriamente dita, o que seria incompatível com a vida (WILLIAMS, 1998; YOUNG, 2002; PITA, *et al.*, 2008). É uma doença caracterizada pela deficiência na produção de células sanguíneas pela medula óssea, dificultando a produção destas e a doença pode ser classificada em dois níveis, de acordo com suas manifestações clínicas: moderada e grave. A hematopoese é a produção das células sanguíneas

na medula óssea, o processo inicia-se a partir de uma *stem cell*. Na aplasia medular ocorre a pancitopenia (diminuição da produção dos eritrócitos, leucócitos e plaquetas), sem evidências de células imaturas ou malignas invadindo o tecido hematopoiético e deficiência de vitamina B₁₂, folatos, ferro e outras substâncias hemoformadoras (WILLIAMS, 1998; YOUNG, 2002; PITA, *et al.*, 2008). Diversas causas podem ser apontadas como interferências nessa patologia, classificando-a em: congênita (intrínseca) ou adquirida (extrínseca), como mostra a Quadro 1.

Quadro 1 - Classificação da hipoplasia de medula óssea em congênita ou adquirida.



Fonte: Adaptado de Pita *et al.*, 2008.

Entre as causas de caráter hereditário/congênito, duas principais patologias são identificadas: a anemia de Fanconi (AF) caracteriza-se por pancitopenia e a principal anomalia associada à doença é a ausência ou hipoplasia do polegar. Nesta patologia ocorre a substituição das células da medula óssea por tecido gorduroso (OLIVEIRA, 1990; JAMRA, LORENZI 1997; WILLIAMS, 1998; BRASIL, 2001a; YOUNG, 2002; VERRASTRO, 2005). A anemia de Fanconi é uma doença bastante rara, afetando 1 a cada 350.000 nascidos e levando à falência da medula óssea. Nela a medula óssea é impedida de produzir células sanguíneas novas suficientes podendo afetar muitos órgãos, tecidos e sistemas do seu corpo. As crianças que herdaram a AF estão em maior risco de nascer com defeitos congênitos, e aumento do risco de

alguns tipos de câncer, como leucemias (WILLIAMS, 1998; BRASIL, 2001a; YOUNG, 2002; VERRASTRO, 2005).

Outra forma de anemia aplástica de caráter hereditário/congênito é a anemia aplástica pura de eritrócitos, também conhecida por eritroblastopenia idiopática, é uma doença rara na qual não há comprometimento das séries granulocíticas e plaquetárias, sendo evidenciado somente anemia periférica e eritroblastopenia medular (OLIVEIRA, 1990; JAMRA, LORENZI 1997; WILLIAMS, 1998; BRASIL, 2001a; YOUNG, 2002; VERRASTRO, 2005).

Esta doença pode também ser causada por fatores adquiridos como uso de medicamentos, infecções ativas, neoplasias hematológicas, invasão medular por neoplasias não hematológicas, doenças sistêmicas (como a colagenose) e exposição a radiação e a agentes químicos, os quais podem ser desencadeadores desta patologia (VERRASTRO, 2005).

Estudo realizado Fonseca & Pasquini (2002) analisaram o perfil de casos de anemia aplástica grave em crianças de um Hospital de Curitiba, no período de 1979 a 1993, mostrando que 42% delas apresentaram exposição recente aos derivados de benzeno, agrotóxicos e radiações ionizantes, permitindo correlacionar esta exposição ao desencadeamento da patologia. Historicamente, a exposição a altas concentrações de benzeno foi responsável por elevada incidência de casos em todo o mundo e também relacionada a casos fatais com grave redução nas células das séries eritrocitária e leucocitária, de maneira mais abrupta que na série plaquetária (WILLIAMS, 1998; GOLDSTEIN, 1998; KANE, KUMAR, 2000; BRASIL, 2001a).

As radiações ionizantes, devido a efeitos cumulativos, também estão relacionadas a quadros de aplasia medular de graus variáveis, que vão desde uma monocitopenia a uma pancitopenia. O efeito aplásico agudo destas radiações sobre a medula óssea é bem conhecido em situações de alta intensidade e pode resultar em casos de anemia aplástica grave ou fatal (OLIVEIRA, 1990; WILLIAMS, 1998).

Outro fator adquirido que pode levar ao desencadeamento de aplasia pura da série vermelha, são as infecções virais. Recentemente, Garcia *et al.*, (2009), demonstraram que infecções por eritrovírus B19, podem levar ao desencadeamento do quadro em pacientes imunosuprimidos e Setubal *et al.*, (2001), mostrou que a infecção persistente por parvovírus também pode estar associada ao desenvolvimento do quadro (GARCIA *et al.*, 2009; SETUBAL, *et al.*, 2001). Muitos

outros fatores extrínsecos podem ser associados a esta patologia, e são mostrados na quadro 1.

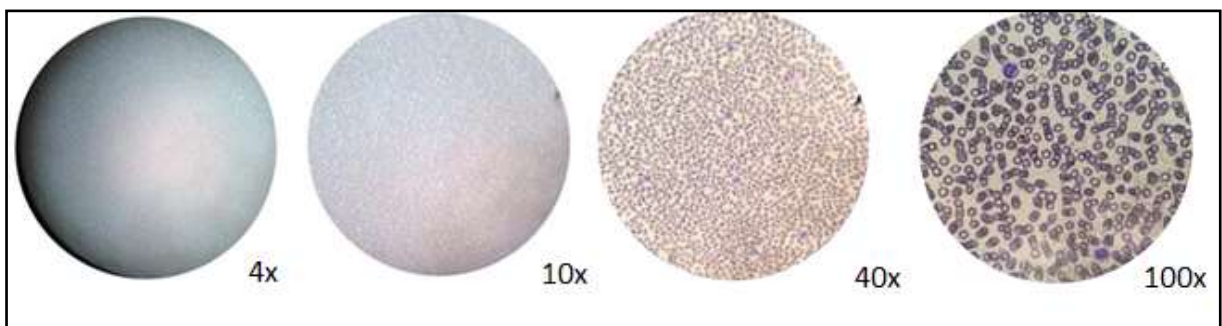
É importante salientar, que ainda que esta patologia apresente uma baixa incidência 2-4 pessoas por 1.000.000 ao ano, pode ocorrer maior proporção de casos entre os indivíduos de 10-25 anos e maiores de 60 anos, sem diferenças entre os sexos. Há relatos de que populações de origem asiática têm maior incidência (YOUNG, 2002; BRASIL, 2010; CICCIO, 2015).

Considerando que cerca de 50% dos casos de anemia aplástica são classificados como idiopáticos, uma anamnese realizada adequadamente é um grande auxiliar no diagnóstico de anemia aplástica em situação de exposição, entretanto o exame laboratorial pode auxiliar eficazmente no diagnóstico definitivo da patologia (GOLDESTEIN,1998; WILLIAMS, 1998; BRASIL, 2001a; YOUNG, 2002).

O diagnóstico da anemia aplástica é realizado através de hemograma, com achados de: hemoglobina menor de 10 g/dl, plaquetas $< 50.000/mm^3$ e neutrófilos $< 1.500/mm^3$ e diminuição dos elementos figurados do sangue (pancitopenia), comparado com o padrão normal (Figuras 1 e 2) (YOUNG, 2002; BRASIL, 2010; CICCIO, 2015).

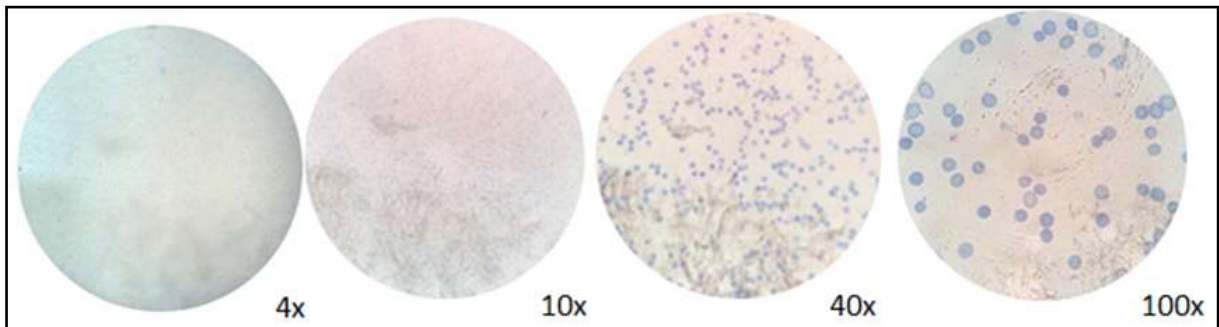
Entretanto, o diagnóstico, por não ser fácil, deve ser de exclusão, tendo em vista que várias outras causas de pancitopenia podem apresentar quadro clínico semelhante ao de aplasia (YOUNG, 2002; BRASIL, 2010; CICCIO, 2015).

Figura 1 – Esfregaço Sanguíneo Normal, lâmina fotografada nas objetivas de 4 vezes, 10 vezes, 40 vezes e na objetiva de imersão (100 vezes).



Fotografada: Fernando Hilário Miguel. **Modificada:** Steffani Sobianek Carmo.

Figura 2 – Esfregaço Sanguíneo Anemia Aplástica, lâmina fotografada nas objetivas de 4 vezes, 10 vezes, 40 vezes e na objetiva de imersão (100 vezes).



Fotografada: Fernando Hilário Miguel. **Modificada:** Steffani Sobianek Carmo.

Dada à gravidade da doença, é prescindível o início de um tratamento específico o mais rápido possível. O paciente frequentemente recebe transfusões de sangue para a reposição das células sanguíneas: hemácias ou plaquetas. O uso de antibióticos é necessário caso haja infecção, o paciente é internado e passa a receber medicação intra-venosa, devido a diminuição das células de defesa do indivíduo afetado pela AA, sendo recomendado, muitas vezes, o isolamento para evitar contato com agentes infecciosos (YOUNG, 2002; BRASIL, 2010; CICCO, 2015).

Aconselha-se também diminuir as atividades perigosas com a intenção de prevenir acidentes que acarretem perda de sangue. Também pode ser receitado medicamento imunossupressor que estimula a produção de células sanguíneas pela medula falida, quando o transplante de medula óssea (TMO) não é a melhor opção ou quando aguarda um doador. O transplante de medula óssea também pode ser realizado sendo realizada a substituição da medula doente por uma sadia, geralmente entre irmãos com medula compatível, ou, no caso de não encontrar familiares compatíveis recorre-se ao Registro de Doadores. Entretanto, transplantes de TMO utilizando doadores não aparentados ainda encontram-se em fase experimental.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este artigo pretende trazer uma elucidação sobre a Anemia Aplástica que é causada pela falha na produção de células sanguíneas pela medula óssea. Foi constatado em pesquisas que é uma doença rara e por sua gravidade pode ser letal.

As formas de tratamento ainda estão em fase de pesquisa, mesmo assim podem promover uma vida melhor aos portadores da doença.

REFERÊNCIAS

ASTER, J.; KUMAR, V. Leucocitos, linfonodos, baço e timo. In: COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; TUCKER, C. **Robbins Patologia estrutural e funcional**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000, cap. 15, p. 581-625.

ATHENS, J. W. Leucemia mielóide crônica. In: LEE, G. R. *et al.* **Wintrobe Hematologia Clínica**. São Paulo: Manole, 1998, v. 2, pt. 6, s. 2, cap. 75, p. 2169-2201.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças Relacionadas ao Trabalho**: Manual de procedimentos para os Serviços de Saúde. Brasília, DF, 2001. 580 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

_____. Ministério da Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas**: v.2 / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada, 2010.

CICCO, Lúcia Helena Salvetti de, Associação Brasileira de Aplasia de Medula Óssea. Disponível em <<http://www.saudevidaonline.com.br/aplasia.htm/>>. Acesso em: 30 set. 2015.

DEISS, A. Doenças não-neoplásicas, agentes químicos e transtornos hematológicos que podem preceder as neoplasias hematológicas. In: LEE, G. R. *et al.* **Wintrobe Hematologia Clínica**. São Paulo: Manole, 1998, v. 2, pt. 6, s. 2, cap. 74, p. 2143-2165.

FONSECA, T. C. C.; PASQUINI, R. Anemia aplástica severa: Análise dos pacientes pediátricos atendidos pelo serviço de transplante de medula óssea do hospital de clínicas de Curitiba no período de 1979-1993. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 48, n. 3, p. 263-267, jul./set., 2002.

GARCIA, SO; PEREIRA J. *et al.*, Doenças hematológicas associadas ao eritrovírus. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 2009;31(4):285-290.

GOLDSTEIN, B. D. *Haematopoietic and Lymphatic System*. In: INTERNATIONAL LABOUR OFFICE (ILO). **Encyclopaedia of occupational health and safety**. 4 ed. Geneva: ILO, 1998, v. 1, pt. 1, cap. 1, p. 1.2.-1.9.

JAMRA, M.; LORENZI, T. F. Sistema Hematopoiético. In: PORTO, C. C. **Semiologia Médica**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997, pt. 10, cap. 142, p. 763-787.

OLIVEIRA, H. P. Anemias aplásticas e diseritropoiéticas. In: **Hematologia Clínica**. 3 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1990, cap. 11, p. 215-225.

PITA MT, LOGGETTO SR, CARNEIRO JDA, GARANITO MP, SEBER A, MALUF EMCP. Anemia Aplástica Grave: Tratamento, autoria: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008.

QUESENBERRY, P. J.; COLVIN, G. A. Hematopoiese. In: BRAUNWALD, E. *et al.* **Harrison Medicina interna**. 15ª ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2002, s. 2, pt. 6, cap. 104, p. 697-701.

SETUBAL, S. *et al.* Manifestações Clínicas Associadas ao Parvovírus Humano B19, Incluindo a Anemia Persistente na AIDS e em outras formas de imunodepressão. **DST J Bras Doenças Sex Transm** 13(4):55-60, 2001

VERRASTRO, T. **Hematologia e hemoterapia; fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica**. Coordenação VERRASTRO, Therezinha; Colaboradores LORENZI, Therezinha F., NETO, Silvano Wendel – São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

WILLIAMS, D. M. Pancitopenia, anemia aplásica e aplasia pura da série vermelha. In: LEE, G. R. *et al.* **Wintrobe Hematologia Clínica**. São Paulo: Manole, 1998, v.1, pt. 3, s. 4, cap. 31, p. 997-1031.

YOUNG, N. S. Anemia aplásica, mielodisplasia e síndromes de insuficiência medular relacionadas. In: BRAUNWALD, E. *et al.* **Harrison Medicina interna**. 15ª ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2002, s. 2, pt. 6, cap. 109, p. 735-744.

ZANICHELLI, M. A. *et al.* **Hematopoese, fatores de crescimento e aplicação clínica**. *Pediatria*, v. 17, n. 3, p. 124-142, 1995.