

# MINISTÉRIO DA SAÚDE

## SÍNDROME DE FALÊNCIA MEDULAR

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS  
Nº 23, DE 04 DE NOVEMBRO DE 2022

### DIAGNÓSTICO

#### DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

| CONDIÇÃO                              | DIAGNÓSTICO CLÍNICO-LABORATORIAL   |
|---------------------------------------|--|
| <b>Anemia Aplástica Imunitária</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Medula óssea hipocelular para a idade e uma ou mais citopenias</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nível de hemoglobina abaixo de 10 g/dL</li> <li>Contagem de neutrófilos abaixo de 1.500/μL ou</li> <li>Contagem de plaquetas abaixo de 100.000/μL</li> </ul> </li> </ul> <p>Pode ser classificada em:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Moderada</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Paciente apresenta os critérios para a AA mas não preenche os critérios para a AA grave.</li> </ul> </li> <li><b>Grave</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Celularidade menor que 30% e duas ou mais das seguintes citopenias:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Contagem de reticulócitos abaixo de 60.000/μL, em contagem automatizada, ou abaixo de 20.000/μL, em contagem manual;</li> <li>Contagem de neutrófilos abaixo de 500/μL ou</li> <li>Contagem de plaquetas abaixo de 20.000/μL</li> </ul> </li> </ul> </li> <li><b>Muito grave</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Contagem de neutrófilos abaixo de 200/μL</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Suspeitar de AA hereditária quando: história familiar de AA, leucemia aguda, síndrome mielodisplásica, citopenias, cirrose hepática criptogênica ou fibrose pulmonar idiopática; acompanhado de alterações fenotípicas incluindo má formação renal, anormalidades cardíacas, alteração da pigmentação cutânea e alterações esqueléticas e; comprimento telomérico curto para idade.</b></p> |
| <b>Aplasia pura de série vermelha</b> | Observação de: anemia normocítica e normocrômica; reticulocitopenia (habitualmente, contagem de reticulócitos inferior a 10.000/μL) e diminuição ou ausência de eritroblastos na medula óssea (habitualmente, contagem de eritroblastos na medula óssea inferior a 5%). A contagem de neutrófilos e plaquetas estão preservadas. As manifestações clínicas da doença estão relacionadas à anemia ou à doença de base.  |
| <b>Neutropenia congênita grave</b>    | Contagem de neutrófilos inferior a 500/μL, cronicamente.<br>É importante realizar hemogramas seriados (2 vezes por semana durante 3 semanas) para exclusão de neutropenia cíclica.<br>A biópsia de medula óssea comumente demonstra atraso de maturação da série granulocítica, com aumento de promielócitos e mielócitos e diminuição de metamielócitos, bastões e neutrófilos. Nos casos de neutropenia cíclica, em que os pacientes não têm infecções de repetição, preconiza-se acompanhamento clínico. Os casos de neutropenias idiopáticas leves normalmente estão relacionados às neutropenias étnicas e, como estes pacientes não costumam ter sintomas relacionados às neutropenias, devem ser acompanhados clinicamente.   |

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- O diagnóstico diferencial das falências medulares é feito entre causas herdadas e adquiridas.
- A AA imune deve ser diferenciada das AA herdadas. Necessária a análise de cariótipo para quebra cromossômica por meio do teste de diepoxibutano (DEB teste).
- Síndrome mielodisplásica hipoplástica: a análise morfológica da medula óssea, demonstrando displasia em setor megacariocítico, fibrose medular ou localização anormal de precursores hematopoéticos associado ao aumento da quantificação de CD34+ por imunofenotipagem corroboram o diagnóstico desta entidade.
- A pesquisa de células GPI (glicofosfatidilinositol) negativa para o diagnóstico de hemoglobinúria paroxística noturna deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita de AA adquirida. A presença de pequenos clones de células GPI-negativas não altera o diagnóstico de AA imune nem a escolha do tratamento. Contudo, a presença de clones grandes pode estar associada à hemólise e ao aumento do risco trombótico.
- Diversas doenças podem mimetizar a AA imune como infecções virais e bacterianas, deficiências vitamínicas, doenças reumatológicas e neoplasias sólidas com invasão medular que devem ser descartadas como causas de APSV secundária.
- Deve ser realizada biópsia de medula óssea, mielograma e análise citogenética, para exclusão de outras doenças de origem hematopoética, como a síndrome mielodisplásica.

### INTRODUÇÃO

A **Síndrome de Falência Medular (SFM)** é um grupo de doenças causadas por dano à Célula-Tronco e Progenitora Hematopoética (CTPH). Clinicamente, essas falências resultam em uma medula óssea hipoplástica e, no sangue periférico, em anemia, neutropenia ou trombocitopenia. As condições clínicas mais frequentes de falências medulares são:

- Anemia Aplástica (AA)
- Aplasia Pura de Série Vermelha (APSV)
- Neutropenia Congênita Grave

### CID 10

**D60.0** Aplasia pura de glóbulos vermelhos adquirida crônica

**D60.1** Aplasia pura de glóbulos vermelhos adquirida transitória

**D60.2** Outras anemias aplásticas especificadas e outras síndromes de falha da medula óssea

**D61.0** Anemia aplástica constitucional

**D61.1** Anemia aplástica induzida por drogas

**D61.2** Anemia aplástica devida a outros agentes externos

**D61.3** Anemia aplástica idiopática

**D61.8** Outras anemias aplásticas especificadas

**D70** Agranulocitose

**Z94.8** Outros órgãos e tecidos transplantados

### CASOS ESPECIAIS

- Anemia Aplástica Imune
- Aplasia Pura Adquirida da Série Vermelha (APASV)
- Pacientes com Timoma
- Gestação
- Pacientes com infecção por parvovírus B19
- Pacientes com APSV secundária ao uso da alfa-poeptina humana

## CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo todos os pacientes que, na ausência de doenças primárias possivelmente causadoras de falência medular, apresentem medula óssea hipocelular, com diminuição de, pelo menos, um dos elementos hematopoéticos e seus precursores, na ausência de células estranhas à medula óssea, fibrose ou hematofagocitose e, um dos diagnósticos a seguir:

- Anemia aplástica adquirida grave ou muito grave; ou
- Anemia aplástica adquirida moderada e que, no acompanhamento médico, necessitem de transfusão significativa (definida como todo paciente que se apresente ou que se torne dependente de transfusão de hemácias ou plaquetas com uso de repetidas transfusões para manter o nível de hemoglobina maior de 7 g/dL ou uma contagem de plaquetas acima de 20.000/ $\mu$ L) ou uso frequente de antibióticos devido a episódios de neutropenia febril.

Também serão incluídos os pacientes com os seguintes diagnósticos clínicos ou moleculares:

- Neutropenia crônica (constitucional) grave (neutropenia congênita ou idiopática) ou neutropenia cíclica, com contagem de neutrófilos abaixo de 200/ $\text{mm}^3$ , ou;
- APSV idiopática e que não entraram em remissão após um mês, ou;
- APSV secundária e que não tenham respondido ao tratamento da doença de base ou à retirada do medicamento causador da aplasia por, pelo menos, um mês.

Para o uso de imunoglobulina humana, o paciente deverá ter diagnóstico de APSV, infecção por parvovírus B19 e estar em tratamento de imunossupressão. Para o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), serão incluídos pacientes com anemia aplástica adquirida grave ou muito grave e que disponham de doador alogênico aparentado HLA (antígeno de histocompatibilidade) idêntico. Serão elegíveis para o transplante os pacientes com doador identificado e em condições clínicas para o transplante, conforme o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

## CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos pacientes que apresentem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicações absolutas ao uso do respectivo medicamento preconizado ou procedimento preconizados neste Protocolo.

Além disso, serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentem uma das condições abaixo:

- Pancitopenia secundária a outras doenças, como doenças reumatológicas em atividade (lúpus eritematoso sistêmico - LES, artrite reumatoide - AR) e infecções virais ativas (HIV, VHB, VHC); -
- Deficiência de ácido fólico ou de vitamina B12;
- Uso de medicamentos sabidamente mielotóxicos (metotrexato, cloroquina, entre outros) nos últimos 30 dias;
- Exposição a agentes físicos ou químicos sabidamente mielotóxicos nos últimos 30 dias;
- Invasão medular por células estranhas à medula óssea, como metástases de neoplasias malignas;
- Neoplasias hematológicas identificadas por imunofenotipagem de medula óssea;
- Síndrome mielodisplásica diagnosticada na medula óssea por punção e exame citológico (mielograma/medulograma), biópsia e exame histopatológico e cariotipagem;
- Neutropenia étnica benigna;
- Anemia de Blackfan-Diamond.

## TRATAMENTO

### TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO:

É importante identificar possíveis agentes desencadeadores do quadro de AA, APSV ou neutropenia, como o uso de medicamentos, infecções ou agentes químicos ou físicos. Quando presentes, devem ser retirados do contato com o paciente ou tratados, logo que possível.

Pode ser indicado: a transfusão profilática de plaquetas; o TCTH alogênico; e o suporte transfusional.

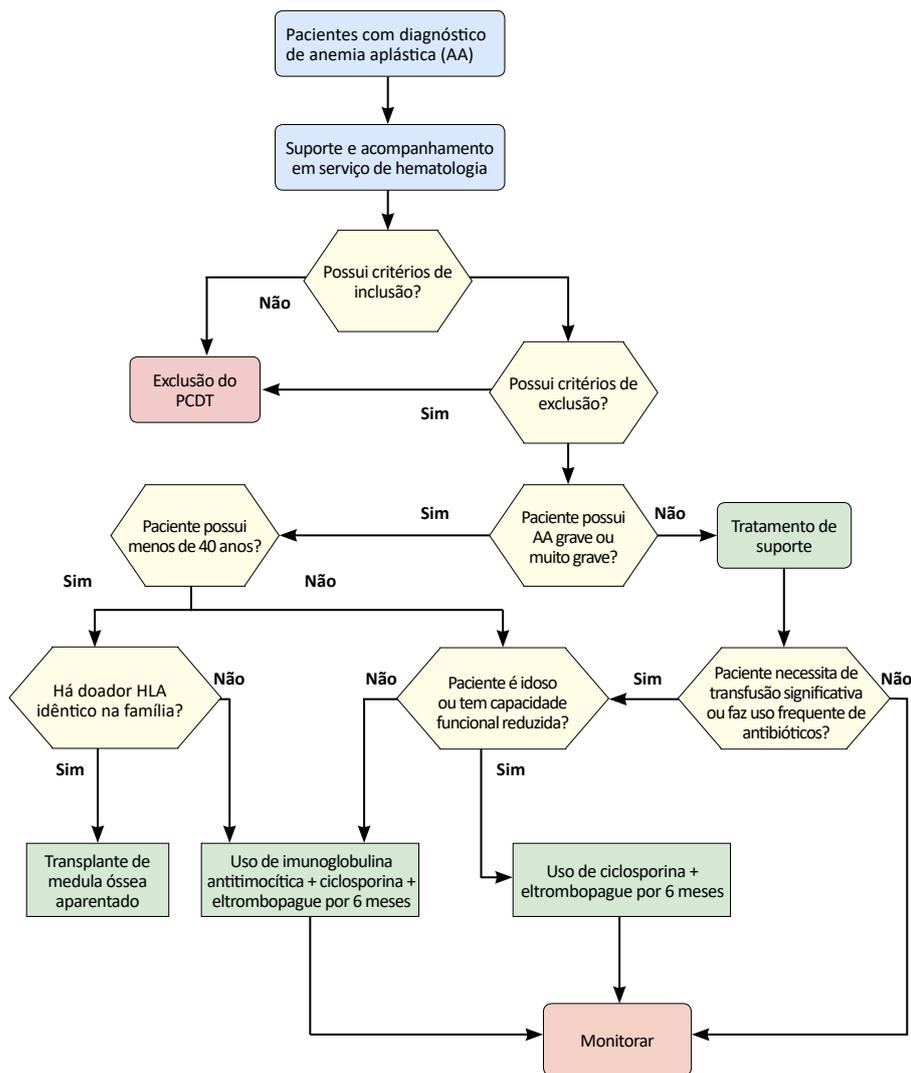
Para mais informações consulte o item **3.2 Diagnóstico diferencial** do PCDT Síndrome de Falência Medular PT nº 23, de 04 de novembro de 2022 (PCDT Síndrome da Falência Medular).

### TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

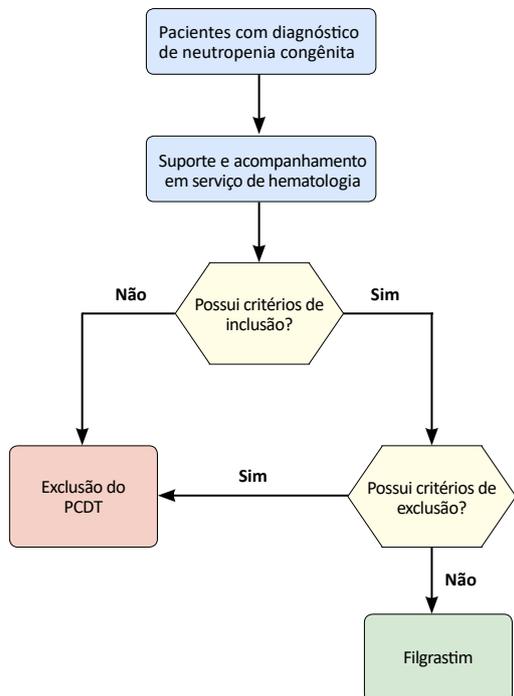
#### Tratamento medicamentoso e esquemas de administração para SFM

| MEDICAMENTO   | ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO   |
|---|---|
| Ciclofosfamida: comprimidos de 50 mg  | A dose inicial é de 50 a 100 mg/dia, via oral, podendo ser titulada até dose de 150 mg/dia. A mediana de resposta é de 12 semanas. Caso ocorra resposta, a dose da ciclofosfamida deve ser reduzida paulatinamente, sendo o tempo máximo de tratamento preconizado com ciclofosfamida de 6 meses.   |
| Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral de 100 mg/mL   | A dose inicial é de 5 mg/kg/dia, via oral, dividida em duas administrações. O ajuste de dose é baseado na concentração do nadir do medicamento que deve estar entre 150 e 400 ng/mL no tratamento da AA adquirida, caso haja resposta, a dose da ciclosporina deve ser reduzida em 20% consecutivamente, após 180 dias (D+180); após 270 dias (D+270) e após 360 dias (D+360). Em seguida, esta dose deve ser administrada por mais 1 ano, totalizando 2 anos de uso de ciclosporina. Caso não haja resposta em 3 a 6 meses, o medicamento deve ser suspenso. Já no tratamento de APSV, caso haja resposta, a dose da ciclosporina deve ser reduzida paulatinamente..   |
| Eltrombopague olamina (EPAG): comprimidos de 25 e 50 mg   | A dose inicial preconizada é de 150 mg/dia para adultos e adolescentes entre 12 e 17 anos. A dose inicial preconizada é de 75 mg/dia para pacientes asiáticos e crianças entre 6 e 11 anos de idade. O medicamento deve ser administrado respeitando-se jejum de 4 horas. Após a administração, deve-se manter o jejum por 2 horas.   |
| Filgrastim: solução injetável de 300 mcg  | Para tratamento da neutropenia congênita grave, a dose inicial preconizada é de 5 mcg/kg/dia, via subcutânea, podendo ser dividida em duas administrações. A dose final deve ser titulada com aumento de 5 mcg/kg/dia a cada 3 a 5 dias para manter a contagem de neutrófilos acima de 1.000/ $\mu$ L.  |
| Imunoglobulina antitímocitos humanos (coelho) / Imunoglobulina antitímocítica (GAT): pó para solução injetável de 25 mg | Para o tratamento de AA adquirida e APSV, a dose preconizada é de 1 a 5 mg/kg/dia, por 5 dias, com infusão em 12 horas, via acesso venoso central. A dose comumente utilizada é de 2,5 mg/kg/dia, por 5 dias.   |
| Imunoglobulina humana: pó para solução injetável ou solução injetável contendo 0,5; 1,0; 2,5 e 5,0 g                    | A dose preconizada é de 400 mg/kg/dia por 5 dias, via endovenosa.   |
| Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg  | Para o tratamento de AA adquirida, o tratamento deve ser iniciado no dia seguinte ao término da de GAT. A dose inicial de prednisona deve ser 1 mg/kg/dia, via oral, dividida em duas administrações, durante 9 dias. Após este período, se não houver doença do soro, deve-se iniciar o desmame da corticoterapia em 5 a 7 dias. No tratamento de APSV, caso haja resposta, a dose da ciclosporina deve ser reduzida paulatinamente. Para o tratamento de APSV, a dose inicial é de 1 mg/kg/dia, via oral, dividida em duas administrações, por até 12 semanas. Caso haja resposta clínica, definida como independência transfusional ou elevação do nível de hemoglobina acima de 10 g/dL, deve ocorrer desmame lento em 3 a 4 meses. Caso não haja resposta, o desmame deve ser rápido em 1 a 2 semanas. |

### TRATAMENTO MEDICAMENTOSO - ANEMIA APLÁSTICA



### TRATAMENTO MEDICAMENTOSO - NEUTROPENIA CONGÊNITA



## CRITÉRIOS DE INTERRUÇÃO

### Anemia Aplástica

Os pacientes submetidos à imunossupressão com GAT, EPAG e ciclosporina levam de 3 a 6 meses para obter resposta. Após este período, sem resposta, o medicamento deve ser suspenso e outro tratamento deve ser considerado. Não há tempo definido de tratamento para AA. O nível sérico de ciclosporina deve ser monitorado semanalmente até a obtenção de nível sérico adequado e, posteriormente, a cada duas a quatro semanas para as consultas com o médico assistente. Para os pacientes que apresentam resposta clínica, a ciclosporina deve ser desmamada lentamente em 18 meses, totalizando 24 meses de tratamento.

### Neutropenias

Caso pacientes em uso de filgrastim apresentem efeitos adversos, os médicos devem avaliar o risco-benefício do tratamento e, se necessário, interrompê-lo.

### Aplasia Pura de Série Vermelha

Os pacientes submetidos à imunossupressão com ciclosporina ou ciclofosfamida demoram de 3 a 4 meses para obter resposta. Após este período, sem resposta, outro tratamento deve ser considerado. O tempo de tratamento varia conforme o medicamento utilizado, idealmente até se obter a remissão da doença. Pacientes com recidivas frequentes podem necessitar de tratamento continuado para manter a remissão. Preconiza-se que o tratamento com imunoglobulina não ultrapasse 5 dias e que o tratamento com ciclofosfamida não ultrapasse 6 meses.

## MONITORIZAÇÃO

### Anemia Aplástica

- Os pacientes submetidos à imunossupressão com GAT, ciclosporina e EPAG devem ser reavaliados após 6 meses, a fim de verificar sua resposta ao tratamento, por meio de hemograma, contagem de reticulócitos, análise de mielograma, biópsia de medula óssea e análise de cariótipo.
- O nível sérico de ciclosporina deve ser avaliado semanalmente até atingir 150 a 400 ng/mL. Após atingir o nível sérico esperado, caso o paciente permaneça estável, devem ser reavaliados a cada 4 semanas até completar 6 meses de tratamento. Além disso, os pacientes em uso de ciclosporina devem ter o nível sérico de creatinina, ureia, sódio, potássio e magnésio monitorados.
- O EPAG pode alterar a função hepática, dessa forma é necessário a monitorização de lesão e função hepática, com dosagem de TGO, TGP, gama glutamil transferase (Gama-GT), fosfatase alcalina e bilirrubinas.

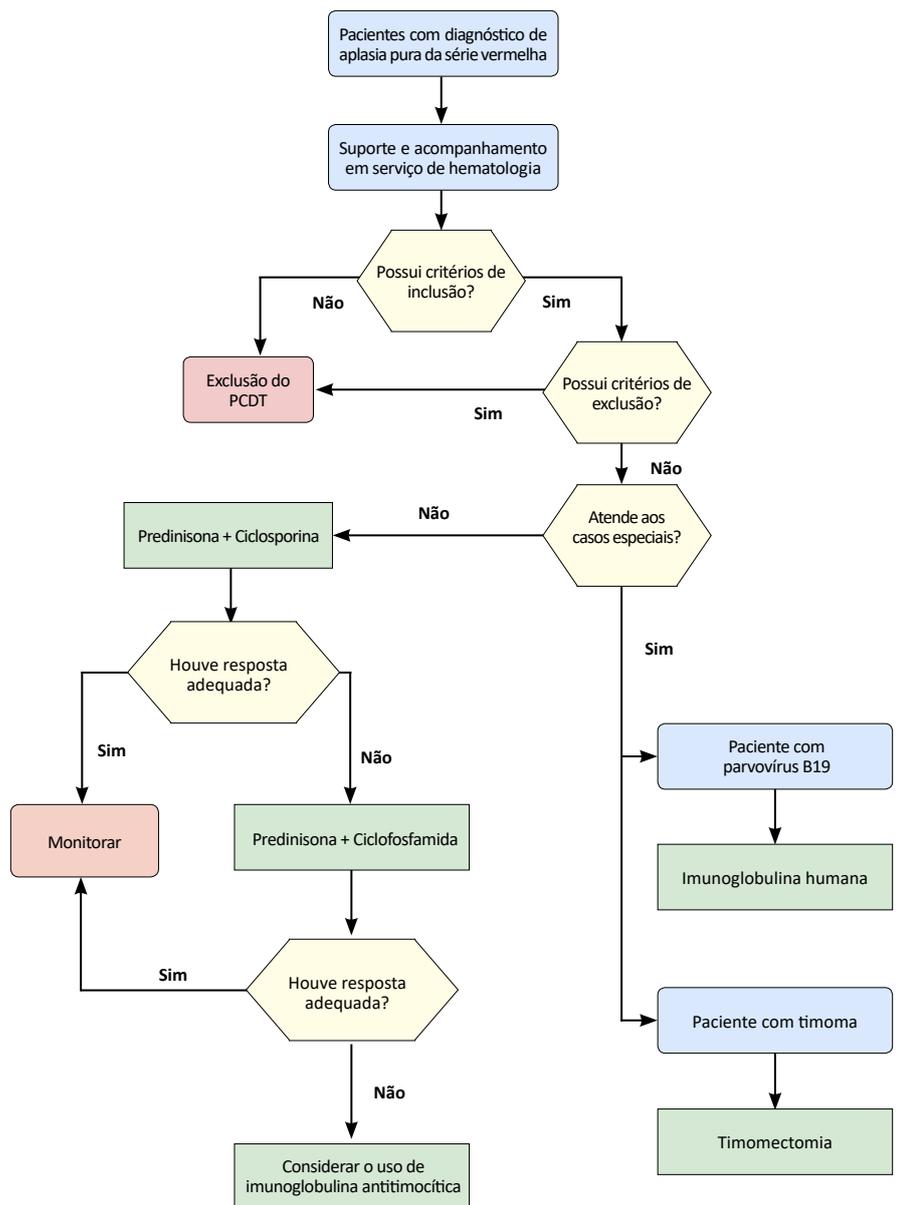
### Neutropenias

- Diversas alterações genéticas, estão relacionadas à neutropenia congênita grave, com riscos diferentes de evolução clonal para síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda. Alguns grupos internacionais preconizam avaliação do mielograma e cariótipo anualmente.
- O paciente deve realizar hemograma semanalmente até que a contagem de neutrófilos esteja acima de 1.000/ $\mu$ L. Uma vez atingido este nível, a dose de filgrastim deve ser titulada para que o paciente utilize a menor dose terapêutica capaz de manter a contagem de neutrófilos acima de 1000/ $\mu$ L.
- Quando a contagem de neutrófilos dos pacientes estiver estabilizada, deve-se realizar hemograma a cada 1 a 3 meses para reavaliação.

### Aplasia Pura de Série Vermelha

Os pacientes submetidos à imunossupressão devem ser monitorizados para possíveis eventos adversos relacionados à terapia imunossupressora. Preconiza-se avaliação mínima com hemograma e contagem de reticulócitos a cada retorno de avaliação. Outros exames laboratoriais devem ser solicitados conforme a doença de base e a terapia imunossupressora em uso.

## TRATAMENTO MEDICAMENTOSO - APLASIA PURA DA SÉRIE VERMELHA



Para mais informações consulte o item 7 Tratamento PCDT Síndrome da Falência Medular.

## REGULAÇÃO E CONTROLE

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. Doentes de SFM devem ser atendidos em serviços especializados em hematologia, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Para a autorização do TCTH alogênico não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, do tipo mieloablativo, todos os potenciais receptores devem estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoéticos – REREME/INCA/MS, e devem ser observadas as normas técnicas e operacionais do Sistema Nacional de Transplantes.

As informações inseridas neste material têm a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 23, de 04 de novembro de 2022 e pode ser acessada em <https://www.gov.br/cónitec/pt-br/midias/relatorios/2022/sindrome-de-falencia-medular.pdf>