

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCM.004 – Página 1/12	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE PANCITOPENIA	Emissão: 27/10/2022	Próxima revisão: 27/10/2024
		Versão: 1	

SUMÁRIO

1. SIGLAS E CONCEITOS	1
2. OBJETIVOS	2
3. JUSTIFICATIVAS.....	3
4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	3
5. ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES	3
6. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	3
7. HISTÓRIA CLÍNICA E EXAME FÍSICO	6
8. EXAMES DIAGNÓSTICOS INDICADOS	7
9. TRATAMENTO INDICADO E PLANO TERAPÊUTICO.....	8
10. CRITÉRIOS DE INTERNAÇÃO	8
11. CRITÉRIOS DE MUDANÇA TERAPÊUTICA.....	9
12. CRITÉRIOS DE ALTA OU TRANSFERÊNCIA.....	9
13. FLUXOGRAMA	10
14. MONITORAMENTO.....	11
15. REFERÊNCIAS.....	11

1. SIGLAS E CONCEITOS

A pancitopenia consiste na redução das três linhagens hematopoiéticas levando à anemia, leucopenia e plaquetopenia. Essa condição não é definidora de uma doença e pode estar relacionada a diversos processos patológicos com envolvimento primário ou secundário da medula óssea, precisando ser investigada.

Valores de referência padrões são propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para definição de citopenias como descritos na tabela 1.

Tabela 1 Critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) para citopenias

Categoria	Hemoglobina (g/dl)	Contagem de neutrófilos (x10⁹/L)	Plaquetas (x10⁹/L)
Normal	≥ 12 em mulheres ≥ 13 em homens	≥1,8	≥150
Citopenia	<12 em mulheres <13 em homens	<1,8	<150

Adaptado de: Valent P. Low blood counts: immune mediated, idiopathic, or myelodysplasia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012; 2012:485–91.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCM.004 – Página 2/12	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE PANCITOPENIA	Emissão: 27/10/2022	Próxima revisão: 27/10/2024
		Versão: 1	

Epstein-Barr vírus (EBV), (CMV),
AR: Artrite Reumatóide
CMV: Citomegalovírus
EBV: Epstein-Barr vírus
CIVD: Coagulação Intravascular Disseminada
FAL: Fosfatase alcalina
GGT: Gama glutamiltransferase
HBV: Vírus da Hepatite B
HCV: Vírus da Hepatite C
HHV-6: Herpes Vírus 6
HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana
HPN: Hemoglobinúria Paroxística Noturna
LES: Lupus Eritematoso Sistêmico
LDH: Lactato desidrogenase
OMS: Organização Mundial da Saúde
TAP: Tempo de Atividade de Protrombina
TGO: Asparto aminotransferase
TGP: Alanina aminotransferase
T4L: tiroxina livre
TSH: Hormônio tireotrófico
TTPA: Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado
VHS: Velocidade de hemossedimentação

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Elaborar um protocolo clínico de abordagem da pancitopenia.

2.2 Objetivos específicos

- Definir pancitopenia e identificar os seus principais sinais/sintomas.
- Listar os principais mecanismos fisiopatológicos causadores e as respectivas condições clínicas associadas.
- Sugerir um fluxograma de abordagem diagnóstica para casos recém diagnosticados.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCM.004 – Página 3/12	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE PANCITOPENIA	Emissão: 27/10/2022	Próxima revisão: 27/10/2024
		Versão: 1	

- Evidenciar situações emergenciais associadas que requerem hospitalização e avaliação hematológica imediata.

1. JUSTIFICATIVAS

Por se tratar de uma condição comum na prática clínica, além de possuir uma ampla variedade de diagnósticos diferenciais, inclusive com possível envolvimento de múltiplas etiologias simultaneamente, a abordagem da pancitopenia constitui um desafio diagnóstico. Dessa forma, a elaboração de um protocolo clínico auxilia na abordagem e tomada de decisões pelos médicos assistentes.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

4.1 Critérios de inclusão

Pacientes maiores de 18 anos

4.2 Critérios de exclusão

Pacientes menores de 18 anos

5. ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES

A identificação da pancitopenia, reconhecimento de sinais de gravidade, investigação inicial e condução do tratamento de muitas causas base, é competência de médico clínico. Porém, em muitos casos, um hematologista deverá ser consultado para fins de auxílio diagnóstico e/ou terapêutico.

6. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

As etiologias são diversas, podendo ser congênicas ou adquiridas. Os mecanismos fisiopatológicos principais são descritos na tabela 2.

6.1 Redução na produção medular

É secundária a deficiências nos substratos para produção das células hematopoiéticas como na anemia megaloblástica, deficiência de cobre, desnutrição; e/ou por redução dos hormônios tróficos da medula como hormônios tireoidianos e eritropoetina. A anemia megaloblástica secundária a deficiência de ácido fólico e/ou vitamina B12 deve ser suspeitada na presença de pancitopenia com macrocitose, neutrófilos hipersegmentados e quadro clínico neurológico associado.

A deficiência de cobre tem apresentação clínica semelhante a deficiência de vitamina B12 e tem como principais causas gastrectomia, doenças mal absorptivas, e excesso de zinco. Ademais, o álcool gera lesão por toxicidade direta medular ou por

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCM.004 – Página 4/12	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE PANCITOPENIA	Emissão: 27/10/2022	Próxima revisão: 27/10/2024
		Versão: 1	

reduzir a absorção de ácido fólico gerando anemia megaloblástica.

Dosagem sérica dos substratos como ácido fólico, vitamina B12 e metabólitos como homocisteína; além da dosagem de cobre, ceruloplasmina e zinco são suficientes para definir diagnóstico nesses casos.

6.2 Falência medular

É caracterizada por medula óssea hipocelular, na ausência de infiltração medular ou fibrose extensa. A contagem absoluta de reticulócitos abaixo de 20.000 micro/L reflete uma redução na capacidade medular de produção de células da linhagem eritróide. Este dado em um cenário de pancitopenia sugere falência medular, sendo necessário aspirado e biópsia de medula óssea para fins diagnósticos.

A principal patologia representante deste grupo é a anemia aplásica que pode ser congênita devido a alterações genéticas como na Anemia de Fanconi, Disceratose congênita, e Síndrome de Shwachman-Diamond. Entre as causas adquiridas sobressaem a toxicidade direta medular secundária à exposição a agentes quimioterápicos; radiação; drogas/toxinas citotóxicas (como benzeno e medicamentos descritos na tabela 3); infecções, em especial, como a pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), da Hepatite B (HBV), da Hepatite C (HCV), Epstein-Barr vírus (EBV), Citomegalovírus (CMV), Herpes Vírus 6 (HHV-6); além de mecanismo imunomediado e até mesmo idiopático.

6.3 Infiltração medular

Este processo está relacionado à ocupação medular por células anormais hematopoiéticas ou não, prejudicando a produção de células sanguíneas. Também é conhecido por mielofitose ou mielofibrose secundária. No sangue periférico é possível encontrar eritrócitos nucleados e outras células mielóides imaturas caracterizando a reação leucoeritroblástica e dacriócitos, ambos identificados em situações de invasão ou necrose medular.

As principais doenças associadas são: síndromes mieloproliferativas, síndrome mielodisplásica, neoplasias hematológicas, cânceres metastáticos (em especial neoplasia pulmonar, mama e próstata), além de doenças infecciosas com destaque para tuberculose, leishmaniose visceral e infecções fúngicas.

Geralmente para o diagnóstico da condição de base o histopatológico é necessário. A realização de mielograma e/ou biópsia de medula óssea deve ser individualizada. No caso de neoplasias metastáticas, prioritariamente, o sítio primário suspeito deve ser biopsiado.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCM.004 – Página 5/12	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE PANCITOPENIA	Emissão: 27/10/2022	Próxima revisão: 27/10/2024
		Versão: 1	

6.4 Destruição/sequestro periférico

Pode ser consequência do consumo excessivo de células sanguíneas por mecanismo imunomediados como no Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), na Artrite Reumatóide (AR) e Doença de Still; por lesão direta com presença de esquizócitos como em microangiopatias trombóticas como a Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT); ou ainda em discrasias de coagulação como na Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD).

Outra apresentação desse mecanismo é o hiperesplenismo caracterizado por esplenomegalia associada a citopenias com medula normo ou hiperplásica que melhoram após esplenectomia. Algumas patologias relacionadas são cirrose hepática; esplenomegalia congestiva; além de etiologias infecciosas (leishmaniose, infecções virais e endocardite infecciosa); neoplásicas; autoimunes; doenças hemolíticas crônicas e de depósito.

A avaliação da medula óssea deve ser realizada em algumas circunstâncias para descartar outras doenças, como no caso das doenças autoimunes que podem aumentar risco de doenças linfoproliferativa.

Tabela 2 Mecanismos fisiopatológicos de pancitopenia

ADQUIRIDAS

REDUÇÃO NA PRODUÇÃO MEDULAR

Distúrbios nutricionais (deficiência de vitamina B12, ácido fólico e cobre, toxicidade por zinco)
Distúrbios da tireoide
Desnutrição
Etilismo

FALÊNCIA MEDULAR

Anemia aplásica
Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)
Linfocitose hemofagocítica
Doenças infecciosas (HIV; hepatites B e C; EBV; CMV; HHV6)
Doenças autoimunes (AR; LES; sarcoidose)
Drogas/Toxinas
Radiação/ Quimioterapia

INFILTRAÇÃO MEDULAR

Neoplasias hematológicas (leucemia; linfoma; mieloma múltiplo)
Doenças mieloproliferativas
Síndrome mielodisplásica
Câncer metastático

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCM.004 – Página 6/12	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE PANCITOPENIA	Emissão: 27/10/2022	Próxima revisão: 27/10/2024
		Versão: 1	

Doenças infecciosas (infecções fúngicas, leishmaniose, tuberculose)
Doenças granulomatosas

DESTRUIÇÃO/SEQUESTRO PERIFÉRICO

Doenças autoimunes
Microangiopatias trombóticas
CIVD
Hiperesplenismo

CONGÊNITAS

Anemia de Fanconi
Disceratose congênita
Síndrome de Wiskott Aldrich
Síndrome de Shwachman-Diamond
Síndromes associadas à deficiência de GATA2

Adaptado de: Gnanaraj J, Parnes A, Francis CW, Go RS, Takemoto CM, Hashmi SK. Approach to pancytopenia: Diagnostic algorithm for clinical hematologists. Blood Reviews. 2018; 32 (5): 361-367.

7. HISTÓRIA CLÍNICA E EXAME FÍSICO

Os sintomas são geralmente secundários às próprias citopenias, entretanto alguns pacientes podem ser assintomáticos.

A síndrome anêmica manifesta-se por fadiga, palpitações, cefaleia, intolerância ao esforço, dispneia e descompensação de doenças cardiovasculares. A neutropenia aumenta risco de infecções. Sangramentos diversos podem ocorrer pela plaquetopenia, desde hemorragias mucocutâneas como epistaxe, gengivorragia, petéquias e equimoses, até sangramentos mais graves como no trato digestivo e sistema nervoso central.

É essencial realização de anamnese e de exame físico completos, em busca de achados clínicos que possam auxiliar a investigação diagnóstica e identificar, se necessário, situações de avaliação hematológica de urgência (tabela 4).

Na anamnese é importante determinar o tempo de início dos sintomas definindo o processo como agudo, subagudo e crônico; buscar outros achados como febre, perda de peso, sudorese noturna; além de procurar fotossensibilidade, sangramentos, fadiga, dispneia, icterícia. Analisar exames prévios, histórico exposicional e de transfusões, comorbidades, consumo de álcool como também questionar sobre o uso de medicamentos (tabela 3) e tratamentos quimio e/ou radioterápico.

Exame físico completo, incluindo avaliação pulmonar, cardíaca, abdominal, neurológica, pele e articulações, é fundamental na avaliação diagnóstica. Por exemplo, a presença de linfadenopatia e/ou hepatoesplenomegalia podem indicar natureza

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCM.004 – Página 7/12	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE PANCITOPENIA	Emissão: 27/10/2022	Próxima revisão: 27/10/2024
		Versão: 1	

autoimune, neoplásica ou infecciosa.

Tabela 3 Medicamentos associados à pancitopenia

Antiinflamatórios não esteroidais	Azatioprina
Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, valproato e levetiracetam)	Mercaptopurina
Colchicina	Penicilamina
Alopurinol	Metotrexato e Leflunomida
Propiltiuracil e metimazol	Sulfonamidas
Cimetidina	Cloranfenicol
Lítio	Linezolida
Amiodarona	Ganciclovir
Captopril, lisinopril	Dapsona
Diuréticos	Zidovudina

Adaptado de: Berliner N. Approach to the adult with pancytopenia. UpToDate, 2021. Disponível em: [Approach to the adult with pancytopenia - UpToDate](#). Acessado em 04/12/2021.

8. EXAMES DIAGNÓSTICOS INDICADOS

8.1 Investigação inicial

A avaliação laboratorial inicial, levando em consideração às principais etiologias (vide figura 1):

- Hemograma
- Esfregaço do sangue periférico
- Contagem de reticulócitos
- Velocidade de hemossedimentação (VHS)
- Tempo de Atividade de Protrombina (TAP)/ Tempo de Tromboplastina Parcial

Ativado (TPPA)

- Hormônio tireotrófico (TSH) e tiroxina livre (T4L)
- Função renal
- Função hepática
- Eletrólitos
- Asparto aminotransferase (TGO) e Alanina aminotransferase (TGP)
- Fosfatase alcalina (FAL) e gama glutamiltransferase (GGT)
- Lactato desidrogenase (LDH)

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCM.004 – Página 8/12	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE PANCITOPENIA	Emissão: 27/10/2022	Próxima revisão: 27/10/2024
		Versão: 1	

- Dosagem de vitamina B12 e ácido fólico
- Ferritina
- Sorologias virais (HIV, HBV, HCV)
- Individualizar: avaliação para leishmaniose (em casos de pancitopenia febril e/ou com hepatoesplenomegalia); avaliação de autoimunidade, dosagem de cobre e zinco; coombs direto; haptoglobina; sorologias para EBV e CMV; ultrassonografia de abdome.

8.2 Avaliação da medula óssea e consulta com especialista

Deve ser feita quando uma confirmação histopatológica é necessária ou quando o diagnóstico não foi elucidado com exames iniciais. A partir da amostra do aspirado e/ou biópsia de medula óssea, exames adicionais podem ser realizados como citometria de fluxo, testes citogenéticos e moleculares. Uma consulta com hematologista é apropriada nesses casos.

9. TRATAMENTO INDICADO E PLANO TERAPÊUTICO

O tratamento deve ser direcionado para a etiologia identificada durante investigação.

10. CRITÉRIOS DE INTERNAÇÃO

Quando condição clínica instável e ameaçadora a vida como infecções, sangramentos graves e necessidade de hemotransfusões, a hospitalização em caráter de urgência deve ser realizada para investigação e compensação clínica.

Tabela 4 Indicações de hospitalização e/ou avaliação hematológica de urgência

Anemia sintomática
Instabilidade hemodinâmica ou descompensação de doenças cardiovasculares
Neutropenia moderada a grave
Contagem absoluta de neutrófilos < 1000 micro/L) recém diagnosticada ou associada à febre/sinais de infecção
Plaquetopenia grave ou sintomática
Respectivamente como contagem plaquetária < 10.000 micro/L ou < 50.000 micro/L associada à sangramento significativo
Suspeita de anemia aplásica severa
Anemia com reticulócitos < 20.000 micro/L; contagem de neutrófilos < 500 micro/L; plaquetopenia < 20.000 micro/L) ou síndrome de falência medular

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCM.004 – Página 9/12	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE PANCITOPENIA	Emissão: 27/10/2022	Próxima revisão: 27/10/2024
		Versão: 1	

Na suspeita de doenças ameaçadoras a vida

Como linfocitose hemofagocítica; CIVD; microangiopatias trombóticas; leucemia aguda

Emergências metabólicas associadas à causa da pancitopenia

Como hipercalcemia sintomática, hipercalemia, insuficiência renal ou síndrome de lise tumoral

Adaptado de: Berliner N. Approach to the adult with pancytopenia. UpToDate, 2021. Disponível em: [Approach to the adult with pancytopenia - UpToDate](#). Acessado em 04/12/2021.

11. CRITÉRIOS DE MUDANÇA TERAPÊUTICA

Por se tratar de protocolo diagnóstico, não se aplica.

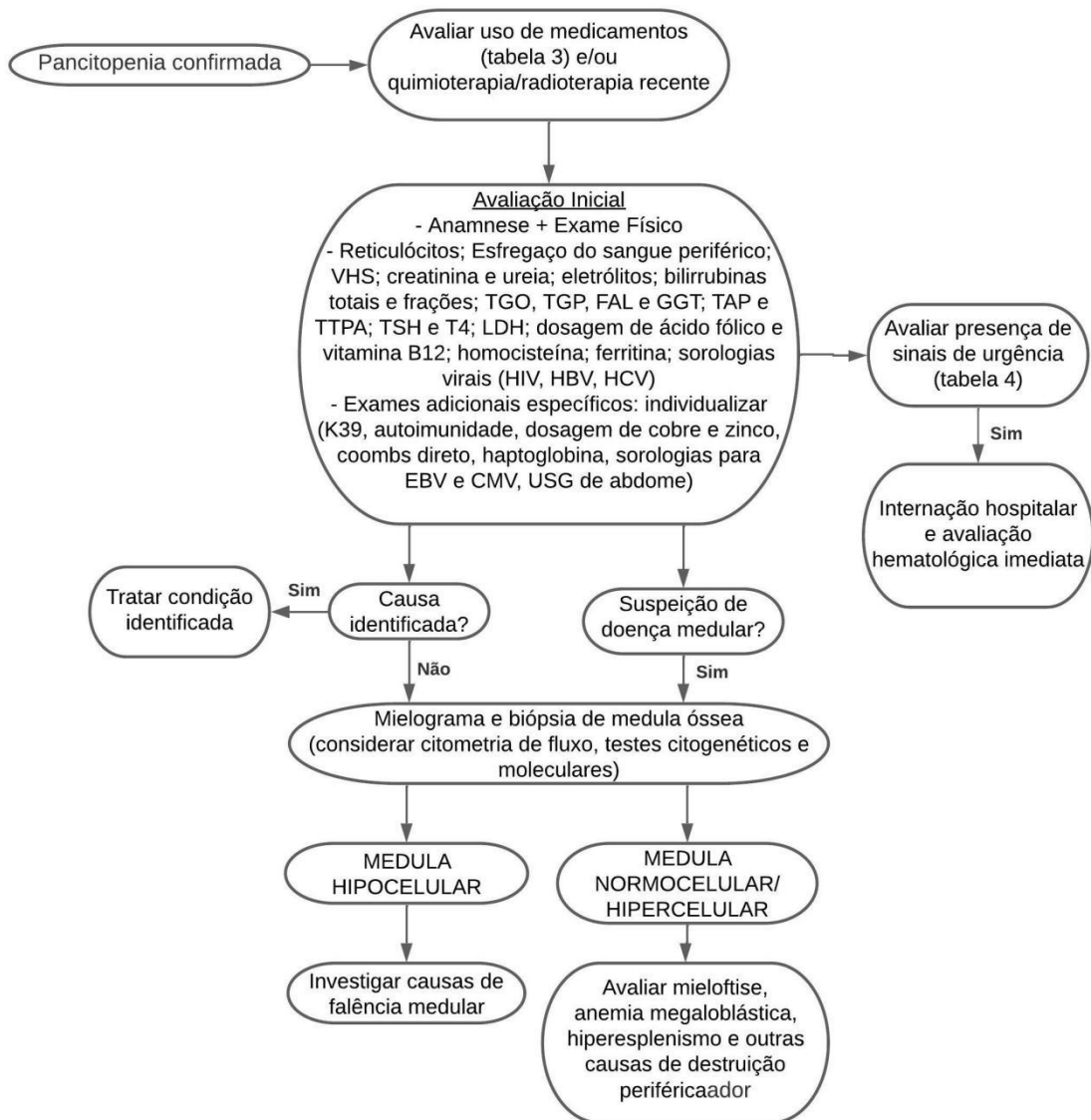
12. CRITÉRIOS DE ALTA OU TRANSFERÊNCIA

Por se tratar de protocolo diagnóstico, não se aplica.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCM.004 – Página 10/12	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE PANCITOPENIA	Emissão: 27/10/2022	Próxima revisão: 27/10/2024
		Versão: 1	

13.FLUXOGRAMA

Figura 1 Protocolo clínico de abordagem da pancitopenia



SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCM.004 – Página 11/12	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE PANCITOPENIA	Emissão: 27/10/2022	Próxima revisão: 27/10/2024
		Versão: 1	

14. MONITORAMENTO

Por se tratar de protocolo diagnóstico, não se aplica.

15. REFERÊNCIAS

1. Gnanaraj J, Parnes A, Francis CW, Go RS, Takemoto CM, Hashmi SK. Approach to pancytopenia: Diagnostic algorithm for clinical hematologists. *Blood Reviews*. 2018; 32 (5): 361-367.
2. Berliner N. Approach to the adult with pancytopenia. *Up To Date*, 2021. Disponível em: [Approach to the adult with pancytopenia - UpToDate](#). Acessado em 04/12/2021.
3. Onohua C, Arshad J, Astle J. Novel Developments in Leukopenia and Pancytopenia. *Primary Care Clinical Office Practice*. 2016; v. 43: 559–573.
4. Valent P. Low blood counts: immune mediated, idiopathic, or myelodysplasia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012:485–91.
5. Sharma R, Nalepa G. Evaluation and Management of Chronic Pancytopenia. *Pediatrics in Review*. 206; 37 (3): 101-113.
6. Hayat AS, Khan AH, Baloch AH, Shaikh N. Pancytopenia: Study for clinical features and etiological pattern at tertiary care settings in abbotabad. *Professional Med*. 2014; 21 (1): 060-065.
7. Longo DL, Silberstein P, Huyck T. Aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2018; v. 379: 1643-56.
8. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood: The Journal of the American Society of Hematology*. 2014; 124 (18): 2804-2811.
9. Tilak V, Sookmane DD, Gupta V, Shukla J. Myelodysplastic syndrome. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2008; 75 (7): 729-732.
10. Yunflu LV, Lau WY, Li Y, Deng J, Han X, Gong X, et al. Hypersplenism: history and current status. *Experimental and therapeutic medicine*. 2016; 12 (4): 2377-2382.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCM.004 – Página 12/12	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE PANCITOPENIA	Emissão: 27/10/2022	Próxima revisão: 27/10/2024
		Versão: 1	

ELABORAÇÃO/ REVISÃO		
Bruna Furtado Rolim Lima Germison Silva Lopes Gabriela Studart Galdino		
ANÁLISE		
Paula Manuela Rodrigues Pinheiro Bertoncini Unidade de Gestão da Qualidade	Data: ___/___/___	Assinatura e carimbo:
APROVAÇÃO		
Fernanda Nogueira Holanda Ferreira Braga Chefe da Unidade de Clínica Médica do HUWC	Data: ___/___/___	Assinatura e carimbo:
Maria Airtes Vieira Vitoriano Chefe da Divisão de Gestão do Cuidado do HUWC	Data: ___/___/___	Assinatura e carimbo:
Jailton Vieira Silva Gerente de Atenção à Saúde do HUWC	Data: ___/___/___	Assinatura e carimbo: