



A conduta médica frente à Anemia Aplástica na puberdade: relato de caso

Medical management in the face of Aplastic Anemia in puberty: case report

Manejo médico ante la Anemia Aplásica en la pubertad: reporte de caso

Ana Victória de Araújo Lustosa¹, Vitória Pereira Cabral de Oliveira¹, Paula Toledo Tartuci¹, Alvaro Siqueira Ribeiro Lima¹, Gabriela Accorsi Bonilha¹, Carla Alexandra Nasser Barbosa Furtado¹, Andréa de Oliveira Cecchi¹, Ana Carolina Eleutério Pirone¹.

RESUMO

Objetivo: Apresentar um desfecho favorável de uma adolescente diagnosticada com Anemia Aplástica, a qual foi beneficiada de tratamento com Ciclosporina, Globulina Antitimocítica de coelho e tratamento de suporte. **Detalhamento de caso:** Paciente, feminina, 12 anos, com manifestações hemorrágicas e anormalidades no hemograma, gerando hipótese diagnóstica de Anemia Aplástica. A partir de investigações laboratoriais e histológicas foram encontrados resultados de pancitopenia com hipocelularidade medular, sem atipias ou displasias, quadro compatível com Anemia Aplástica. Definindo-se o diagnóstico, foi iniciada terapia com Ciclosporina além de Globulina Antitimocítica de Coelho e tratamento de suporte. **Considerações finais:** A Anemia Aplástica é uma desordem que acomete ambos os sexos e com a mesma frequência. Pode ser constitucional ou adquirida, relacionada com diversas etiologias como exposição a drogas, agentes infecciosos, radiação, entre outras. É uma afecção que varia de moderada a muito grave e necessita de diagnóstico rápido e competente. O tratamento baseia-se na imunomodulação, considerando-se o fato que a aplasia medular é causada diretamente por ação do sistema imunológico sobre as células hematopoiéticas multipotentes do indivíduo. Por fim, além do tratamento de base é muito importante a instituição do tratamento de suporte com reposição de hemoderivados para estabilização do quadro e diminuição de agravos.

Palavras-chave: Anemia Aplástica, Puberdade, Hematopoese.

ABSTRACT

Objective: To present a favorable outcome of an adolescent diagnosed with aplastic anemia, which benefited from treatment with cyclosporine, rabbit antithymocyte globulin, and a support treatment. **Case report:** Patient, female, 12 years old, with hemorrhagic manifestations and abnormalities in the blood count generating diagnostic hypothesis of aplastic anemia. Laboratory and histological investigations found results of pancytopenia with medullary hypocellularity, without showing atypical cells nor showing any dysplasias, AA - disease compatible. By defining the diagnosis, cyclosporine therapy was in addition to rabbit antithymocyte globulin and support treatment. **Final considerations:** Aplastic anemia is a disorder that affects both sexes and may be constitutional or acquired, related to various etiologies such as exposure to drugs, infections, radiation, among others. It is a condition that varies from moderate to very severe and needs rapid and competent diagnosis. Treatment is based on immunomodulation, considering the fact that aplasia anemia is directly caused by the action of the immune system on the multipotent hematopoietic cells of the individual.

¹ Universidade de Franca (UNIFRAN), Franca - SP.

Finally, in addition to the base treatment, it is very important to institute support with hemoderivative replacement for stabilization of the condition and decreased grievances

Keywords: Anemia Aplastic, Puberty, Hematopoiesis.

RESUMEN

Objetivo: Presentar la evolución favorable de un adolescente con diagnóstico de Anemia Aplásica, que se benefició de tratamiento con Ciclosporina y Globulina Antitimocitaria de Conejo y tratamiento de soporte. **Detalles del caso:** Paciente, sexo femenino, 12 años, con manifestaciones hemorrágicas y alteraciones en el hemograma, generando una hipótesis diagnóstica de Anemia Aplásica. Con base en los exámenes de laboratorio e histológicos se encontraron resultados de pancitopenia con hipocelularidad medular, sin atipia ni displasia, compatibles con AA. Una vez definido el diagnóstico, se inició terapia con Ciclosporina además de Globulina Antitimocitaria de Conejo y tratamiento de soporte. **Consideraciones finales:** La anemia aplásica es un trastorno que afecta a ambos sexos y con la misma frecuencia y puede ser constitucional o adquirida, relacionada con diversas etiologías como exposición a fármacos, infecciones, radiaciones, entre otras. Es una condición que varía de moderada a muy severa y requiere un diagnóstico rápido y competente. El tratamiento se basa en la inmunomodulación, considerando que la aplasia medular es causada directamente por la acción del sistema inmunológico sobre las células hematopoyéticas multipotentes del individuo. Finalmente, además del tratamiento básico, es muy importante instaurar un tratamiento de apoyo con reposición de hemoderivados para estabilizar el cuadro y reducir las lesiones.

Palabras clave: Anemia Aplásica, Pubertad, Hematopoyesis.

INTRODUÇÃO

A Anemia Aplástica (AA) é uma desordem grave, responsável por alta mortalidade, caracterizada por pancitopenia em associação a falência medular pela hipoplasia ou aplasia da medula óssea. Há na realidade um erro na nomeação da doença, pois as deficiências atingem todas as linhagens celulares produzidas na medula e não apenas os glóbulos vermelhos e são devidas ao ataque, principalmente imunitário contra as células hematopoéticas multipotentes. Há diversos fatores implicados nessa reação, como predisposição genética e diferentes tipos de infecções, as quais seriam estopim para o desenvolvimento do quadro. É uma desordem extremamente rara com incidência estimada em dois casos por milhão de pessoas a cada ano, acometendo de forma praticamente igual ambos os sexos nos países ocidentais (OLSON TS, 2019).

O quadro clínico pode variar de forma e intensidade, e em alguns deles pode ocorrer falência medular fulminante e hemorragias intracranianas. Porém, são sintomas típicos devido a anemia: fadiga, fraqueza, dispnéia e cefaléia. A plaquetopenia ocasiona os sangramentos, sobretudo os gengivais e mucocutâneos, hematomas, epistaxe e petéquias. Por fim, vale ressaltar as infecções bacterianas e fúngicas devido a neutropenia presente (SILVA MRFS, et al., 2018).

Para definir o diagnóstico é preciso realizar uma minuciosa anamnese, abordando sobre o uso de medicamentos, exposição a toxinas, sinais e sintomas sugestivos de doença autoimune ou reumatológica, histórico familiar de falência medular, infecções, deficiências nutricionais etc. Os exames laboratoriais são utilizados para fechar o diagnóstico, incluindo o hemograma completo com contagem diferencial e contagem de reticulócitos (HAMERSCHLAK N, 2008).

Outros exames utilizados são o aspirado de medula óssea, core biópsia e a técnica de hibridização in situ por fluorescência (FISH) (SILVA MRFS, et al., 2018). É importante que o diagnóstico seja feito de forma competente por se tratar de uma desordem potencialmente grave e com possibilidade terapêutica que altera prognóstico, sendo este o maior desafio atual.

O objetivo do tratamento da AA é a restauração da hematopoese deficiente do indivíduo, induzindo a remissão da anemia (FONSECA TCC e PAQUINI R, 2002). A terapia pode incluir tanto o transplante de

células-tronco hematopoiéticas (TCTH), empregado para casos mais graves, quanto o tratamento imunossupressor com globulina antitumoral (GAT) e ciclosporina A (CsA), utilizado para casos leves a moderados ou como primeira alternativa em casos graves (CASTRO JR, 2001). Além do tratamento de suporte com transfusão de concentrados de eritrócitos e plaquetas (GARANITO MP, et al., 2014). Algumas questões como falta de doador com antígeno leucocitário humano compatível, idade, comorbidades ou dificuldades de acesso ao tratamento faz com que a maioria dos pacientes não seja candidato a TCTH, tornando a terapia imunossupressora a mais empregada no mundo para AA (SILVA MRFS, et al., 2018).

O prognóstico está relacionado a intensidade das citopenias, principalmente a neutropenia e a trombocitopenia que interferem nitidamente na sobrevida. Dessa forma pacientes com granulócitos abaixo de 200/ml, intensa trombocitopenia e refratários a transfusão de plaquetas acaba sendo de alto risco para complicações infecciosas e hemorrágicas (SILVA MR, et al., 2018). Em relação ao tratamento, pacientes responsivos à terapia padrão alcançam recuperação hematológica em 60 a 70% dos casos e excelente taxa de sobrevida a longo prazo, porém recaídas podem acontecer em 30 a 40% dos respondedores e 10 a 15% evoluem clonalmente para mielodisplasia (PITHAN CF, et al., 2013).

Dessa maneira o presente artigo pretende analisar as nuances de um caso moderado de AA com objetivo de auxiliar o profissional na geração de hipótese e na criação de um plano terapêutico frente a casos da doença principalmente em adolescentes.

DETALHAMENTO DO CASO

Este é um estudo de caso apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) (Parecer 5.511.219 e CAAE 58849122.7.0000.5495), tendo a concordância do paciente com a assinatura do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e o responsável assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Paciente sexo feminino, 12 anos, branca, sem antecedentes patológicos, foi diagnosticada com AA Adquirida Moderada. Inicialmente apresentou quadro de hematomas, sem causa aparente, em região de membros superiores e inferiores. Além disso surgiram sintomas de hipotensão postural e palidez com duração de 2 meses, sendo inicialmente levada ao Pediatra que não indicou a realização de exames laboratoriais para investigação devido ao bom estado geral da paciente e exame físico sem alterações exceto as descritas acima.

Sem melhora do quadro, após 4 meses a família procura atendimento do Hematologista da cidade o qual levantou a suspeita de Leucemia Mieloide. Os resultados do hemograma revelaram: hemácias (2.68 milhões/mm³), hemoglobina (9.3g/dl) e hematócrito (27.1%), aumento do volume corpuscular médio (101.1U3) representando anisocitose com predomínio de macrocitose, poiquilocitose moderada com ovalócitos e dacriócitos e discreta policromatofilia. Ao leucograma apresentou leucopenia com neutropenia e trombocitopenia acentuadas com nível de plaquetas de 16.000/mm³. Posteriormente foi realizado biópsia medular confirmatória de AA.

Em busca de uma segunda opinião médica e devido ao caráter urgencial do quadro, os responsáveis decidiram levá-la em consulta com outro hematologista em um serviço hospitalar no interior Paulista. Nesta nova consulta foi feito o exame de biópsia de medula óssea que revelou celularidade de aproximadamente 20%, ou seja, acentuadamente hipocelular para a idade, com hipoplasia das 3 séries hematopoiéticas, compatível com AA sem displasia. Como ainda não havia atingido a menarca foi prescrito Acetato de Goserrelina 10,8mg, um inibidor da Gonadotrofina Hipofisária, para evitar um possível quadro hemorrágico. Porém, no mesmo dia em que iniciou a medicação, teve a menarca que evoluiu para um quadro de sangramento grave com fortes dores abdominais, necessitando de internação para estabilização do quadro.

Dessa forma, foi prescrito CsA na dosagem de 375 mg ao dia (175 mg pela manhã e 200 mg à noite) por 6 meses e GAT de coelho. Além disso, foram necessárias transfusões periódicas de concentrados de hemácias e plaquetas (irradiadas e filtradas). Durante o período inicial de tratamento houve o desenvolvimento da doença do soro sendo tratada com corticóides e analgésicos endovenosos.

Como apresentou resposta parcial ao tratamento, no término dos 6 meses foram solicitados novos exames de biópsia de medula óssea, mielograma, cariótipo de medula óssea, quantificação de CD34 e pesquisa de hemoglobinúria paroxística noturna para avaliar a função medular e evolução clonal.

Aos exames demonstrou celularidade de 30% na biópsia, relação linfóide: eritroide de 19:1 sem sinais de displasia no mielograma, quantificação de CD34 menor que 0,1%, HPN negativo e ao hemograma mostrou hemoglobina de 8,6 g/dl, neutrófilos 700/uL e plaquetas 33.000/uL.

Em vista da resposta parcial no sangue celular e medula hipocelular foi solicitada a permanência do tratamento com CsA por mais 6 meses no intuito de consolidar a resposta e caso apresentasse refratariedade a este tratamento seria indicado o transplante medular que acabou não sendo necessário. Atualmente a paciente apresenta controle do quadro anêmico com uma leve plaquetopenia, mas sem outras intercorrências.

DISCUSSÃO

A incidência de AA é de 2,1 por ano, sem diferenças significativas entre os sexos e com picos entre 15 a 25 anos e acima de 60 anos (HAMERSCHLAK N e LORAND-METZE IGH, 2005). A patologia é caracterizada por pancitopenia associada a medula óssea hipocelular, substituída por tecido gorduroso e sem evidências de infiltração neoplásica, mioproliferativa ou fibrose. Além disso no mielograma serão vistos redução do número de linfócitos, plasmócitos e fibroblastos (HEMORIO, 2014). Logo de início a paciente do caso já apresentava alterações como as descritas nos exames laboratoriais e também ao mielograma, sustentando a hipótese de AA.

Com relação a sua classificação, de acordo com o “Tratado de hematologia – Zago”, a AA pode ser separada em dois grupos: as de causa adquirida ou de causa constitucional. É considerada adquirida quando não são encontrados fatores predisponentes para o seu aparecimento, podendo ser secundária à exposição a drogas, agentes químicos, radiação, infecções e hemoglobinúria paroxística noturna ou idiopática na qual não há evidências de agente causal. Já a constitucional acontece quando existe associação a determinadas doenças congênitas, genéticas ou familiares como anemia de fanconi, disceratose congênita, anemias aplásticas familiares, Down, entre outras (ZAGO MA, et al., 2001).

Em vista disso pode-se classificar o caso relatado acima como AA adquirida idiopática já que não foram encontrados fatores predisponentes que pudessem desencadear o quadro e nem causas secundárias. Ademais a AA ainda pode ser classificada conforme sua gravidade em moderada, severa e muito severa. A forma severa exige pelo menos dois dos seguintes achados em sangue periférico: neutrófilos abaixo de 500/uL, contagem de plaquetas inferior a 20.000/uL e contagem de reticulócitos corrigida menor que 1% na presença de anemia, sempre associados a celularidade da medula óssea inferior a 30% (moderadamente hipocelular) ou 20% (intensamente hipocelular) (ZAGO MA, et al., 2001).

Já a forma muito severa é aquela que apresenta neutrófilos abaixo de 200/uL e a forma moderada inclui as outras combinações como a do caso acima que apresenta apenas plaquetopenia abaixo de 20.000 associada a medula intensamente hipocelular (YOUNG NS, 2002). Os mecanismos pelos quais a AA se desenvolve não são totalmente conhecidos, porém sabe-se que alguns fatores estão relacionados como: lesão intrínseca da célula progenitora hematopoética; participação do sistema imunológico no desencadeamento e manutenção das citopenias; perturbação do microambiente da medula óssea; mutações no gene da telomerase e encurtamento telomérico (YOUNG NS, 2013).

Atualmente o mecanismo imunológico é o mais aceito para explicar a insuficiência medular na AA adquirida, onde ocorre apoptose imunomediada das células tronco (CD34) a partir da produção descontrolada de interferon-gama e fator de necrose tumoral por células T ativadas, citocinas que têm a capacidade de suprimir a hematopoese pelo seu efeito no ciclo mitótico induzindo a expressão do receptor Fas nas células CD34, bem como a ativação deste receptor por seus ligantes levando a apoptose (ZAGO MA, et al., 2001).

Na maioria dos casos os primeiros sintomas observados pelo paciente e familiares são as manifestações hemorrágicas secundárias, trombocitopenia se apresentando por meio de petéquias na pele, sangramentos gengivais, epistaxe e metrorragia nas mulheres (FURLONG E e CARTER T, 2020).

Sintomas de anemia também são frequentes e incluem cansaço, fadiga, dispnéia, palidez e sensação pulsátil nos ouvidos. Somado a isso a AA possui a característica de restrição dos sintomas ao sistema hematológico, logo o paciente apresenta bom estado geral apesar da redução importante das contagens hematológicas (VARGAS DM, 2013). Os sintomas relatados no caso acima foram as manifestações hemorrágicas em membros superiores e inferiores, palidez e hipotensão postural, porém apresentava bom estado geral condizentes com o quadro típico de AA.

Para o diagnóstico, de acordo com o artigo “Abordagem clínico-laboratorial da anemia aplástica” os primeiros elementos que devem ser quantificados é a citopenia, confirmada quando pelo menos duas das seguintes características estiverem presentes: hemoglobina abaixo de 10g/dL, leucopenia abaixo de 3.500/mm³ ou neutropenia abaixo de 1.500/mm³ e plaquetopenia abaixo de 50.000/mm³. No seguimento deve-se avaliar a morfologia da medula óssea através da biópsia, que no caso da AA evidenciaria redução da celularidade a 25% do valor normal para a idade ou redução significativa da hematopoese (menos de 30 a 20% de tecido hematopoético) (VARGAS DM, 2013).

O próximo elemento diagnóstico importante é a exclusão da possibilidade de neoplasias substituindo as linhagens hematopoéticas e a AA constitucional, principalmente a anemia de Fanconi através da avaliação de quebras cromossômicas após a exposição a substâncias clastogênicas como o diepoxibutano, mitomicina e cisplatina (FATTORI RA e MACAGNAN FE, 2022).

Outro elemento diagnóstico importante é a tentativa de identificar a causa desencadeante e finalmente verificar a presença de clone de hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) por citometria de fluxo que prediz boa resposta ao tratamento imunossupressor. No caso acima relatado foi descrito hemograma com hemoglobina de 9,3g/dL, neutropenia de 851/mm³ e plaquetopenia acentuada de 18.000/mm³; ausência de clones de HPN e biópsia de medula com acentuada hipocelularidade para a idade (20%) com hipoplasia das 3 séries hematopoéticas e sem sinais de displasia e de acordo com o artigo fonte condizentes com AA moderada (VARGAS DM, 2013).

O tratamento da AA visa regenerar a hematopoese deficiente e reduzir os riscos das citopenias através de medidas de suporte, a restauração da hematopoese pode ser alcançada pelo transplante de medula óssea ou pelo tratamento imunossupressor (SCOTT A, et al., 2017). No grupo pediátrico se o paciente dispuser de doador HLA compatível o transplante de células tronco é o tratamento de escolha e para o grupo sem doador compatível opta-se pela terapia imunossupressora, doadores alternativos para transplante só devem ser considerados se ocorrer falha terapêutica da imunossupressão, recaídas tardias ou evolução clonal (GEORGES GE, et al., 2018; CASTRO JR, 2001).

Os imunossupressores comprovadamente eficazes são a GAT e CsA, estão disponíveis dois tipos de GAT: provenientes de coelhos e de cavalos. O tratamento que se mostrou mais eficaz e, portanto, padrão é com GAT de cavalo mais CsA, porém esta formulação tem pouca disponibilidade em vários países incluindo o Brasil e por isso neste caso optou-se por utilizar a GAT de coelho mais CsA (GARANITO MP, et al., 2014).

A ciclosporina é um agente imunossupressor derivado do fungo *Tolypocladium inflatum gams* e seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente elucidado, porém sabe-se que está relacionado com a inibição de citocinas, especialmente a IL-2 estimulante da população linfocitária. Geralmente utilizada em conjunto com corticoesteróides para manutenção de imunossupressão pós-transplante (SMARTLABS, 2022).

Já a GAT é uma monoglobulina antitimócitos humanos, obtida do sangue de coelhos inoculados com células de timo humano, também pertence à classe dos imunossupressores. Seu mecanismo de ação principal é a depleção de células T através da lise celular dependente do complemento e mediada por anticorpos citotóxicos levando a ativação da morte celular (MACHADO FP, 2016).

Uma das complicações mais importantes que podem acontecer é a doença do soro induzida pela ATG favorecendo a expansão de clones da HPN, cursando com quadro semelhante a gripe com erupções cutâneas típicas e artralgia se desenvolvendo, na maioria dos casos, 10 dias após início do tratamento. Para a melhora da doença do soro é utilizado corticoide como metilprednisolona 1mg/kg/dia por 2 semanas (SILVA MRFS, et al., 2018). Já o tratamento de suporte feito concomitantemente com o imunossupressor ou transfusão se

fundamenta na reposição de plaquetas e hemácias, e na prevenção de infecções (GARANITO MP, et al., 2014). Os componentes transfundidos devem ser irradiados e filtrados previamente para reduzir as chances de demais complicações como a doença do enxerto versus hospedeiro, a reposição de hemácias é feita quando a hemoglobina estiver abaixo de 6,0 g/dL e as plaquetas nas situações de sangramento ativo ou contagem de plaquetas inferior a 10.000/uL (SCOTT A, et al., 2017).

No caso relatado acima como a contagem de hemácias já estava perto de 6,0 g/dL e o sangramento ativo com plaquetopenia importante também estavam presentes optou-se por já realizar o tratamento de suporte. Ao final do período inicial de 6 meses de tratamento deve ser realizado exames para avaliar a evolução clonal e a função medular e caso seja relatado refratariedade ou resposta parcial ao tratamento deve-se iniciar o segundo ciclo de imunossupressão, como relatado acima (GARANITO MP, et al., 2014).

Desta forma, a AA se torna um desafio na clínica médica especialmente para pediatras e clínicos gerais, tanto quanto para o próprio hematologista. A amplitude de possibilidades de manifestações é muito extensa, assim como algumas manifestações podem ser inespecíficas ou específicas de outros quadros não ligados a patologias medulares ou sanguíneas, como é o exemplo de infecções em locais isolados (HEMORIO, 2014).

Portanto a recorrência de infecções, atrasos do desenvolvimento da criança, desconfortos cardiopulmonares não explicados por outros achados e incomuns na faixa etária ou a associação desses quadros deve sempre levar o pediatra, o médico generalista ou qualquer outro especialista a levantar a hipótese de AA (FURLONG E e CARTER T, 2020).

Assim se torna necessário o emprego de medidas complementares que tratarão de investigar a existência da patologia, que pode representar risco de morte para o paciente acometido ou outras consequências graves para o desenvolvimento geral ou para sistemas susceptíveis a danos por hipóxia (HOHLOCK K, et al., 2003).

De acordo com o quadro clínico apresentado hipóteses diferentes foram geradas por diferentes profissionais. Exames complementares como eritograma, leucograma e contagem de plaquetas corroboravam com ambos os diagnósticos levantados, por mostrarem anemia, diminuição de hematócrito, diminuição global da contagem de leucócitos e diminuição da contagem de plaquetas.

Nesse momento tornava-se necessário a realização do mielograma para diferenciação entre as hipóteses levantadas. Como solicitado, o mielograma apresentou hipocelularidade da medula óssea, próxima a 20% do normal, com as 3 séries hematopoéticas representadas, compatível com o diagnóstico de AA. O diagnóstico de Leucemia Mieloide foi então descartado pela ausência de displasia da medula óssea que se apresentava hipocelular (HOHLOCK K, et al., 2003).

Assim a apresentação deste caso de AA com quadro clínico, inicialmente, inespecífico exemplificou as controvérsias geradas na procura pelo diagnóstico mesmo em profissionais experientes mostrando a necessidade de exames complementares e uma pesquisa minuciosa para obter o diagnóstico correto e o tratamento adequado, resultando no melhor cenário possível que seria a estabilização e cura do paciente. Frente ao bom desfecho tomado por este caso espera-se que as implicações sejam positivas instigando a investigação hematológica mesmo em casos mais inespecíficos e pouco floridos.

Não devendo deixar de lado hipóteses importantes como leucemias e outros tipos de anemias, mas descartá-las ou confirmá-las através da correta avaliação do quadro clínico e dos exames complementares.

Também se espera que novas pesquisas possam, futuramente, mostrar mais claramente as causas da AA em crianças, visto que o leque de fatores causadores ainda permanece muito amplo e pouco específico o que acaba limitando a procura pelo real fator causal e a tomada de providências para o seu controle, corroborando com o fato de vários casos de AA, inclusive o relatado neste estudo ainda serem classificados como idiopáticos.

A principal limitação do estudo foi o pouco contato com profissional responsável pelo acompanhamento do caso que traria elucidaciones sobre as escolhas dos métodos de tratamento utilizados como, por exemplo, a existência de mais motivos para a preferência da GAT de coelho em detrimento da de cavalo que permanece como primeira linha de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. CASTRO JR, et al. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria, *Jornal de Pediatria*, 2001; 77 (5): 345-360.
2. FATTORI RA e MACAGNAN FE. Fisioterapia durante o transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico para o tratamento de anemia aplásica: um relato de caso considerado raro, *Fisioterapia Brasil*, 2022; 23(1): 73-79.
3. FONSECA TCC e PAQUINI 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, *Rev. Assoc. Med. Bras*, 2002; 48 (3): 263-267.
4. FURLONG E e CARTER T. Aplastic anaemia: Current concepts in diagnosis and management, *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2020; 57(7): 1023-1028.
5. GARANITO MP, et al. Outcome of children with severe acquired aplastic anemia treated with rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine A, *Journal of Pediatric*, 2014: 90(4): 523-527.
6. GEORGES GE, et al. Severe aplastic anemia: allogeneic bone marrow transplantation as first-line treatment, *Blood Adv*. 2018; 2(15): 2020-2028.
7. HAMERSCHLAK N e LORAND-METZE IGH. Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America: the LATIN study, *Sao Paulo Med. J.*, 2005; 123(3): 101-104.
8. HAMERSCHLAK N. Leukemia: genetics and prognostic factors, *Jornal de Pediatria*, 2008; 84(4): S52-57.
9. HEMORIO. 2014. Anemia Aplástica – Orientações Básicas aos Pacientes e Familiares. Disponível em: http://www.hemorio.rj.gov.br/html/pdf/manuais/anemia_aplastica.pdf Acessado em: 20 de dezembro de 2022.
10. HOHLOCK K, et al. Aplastische Anämien – Diagnostik, *Dtsch Med Wochenschr*, 2003; 128(36): 1838-1840.
11. MACHADO FP. Contagem Linfocitária Total e de Células T Cd3+ no Sangue Periférico. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Medicina: Ciências Médicas) - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016; 74p.
12. OLSON TS. Aplastic anemia: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate, 2019. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/aplastic-anemia-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=history_widget Acessado em: 20 de dezembro de 2022.
13. PITHAN CF, et al. Anemia Aplástica Adquirida, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, Portaria SAS/MS no 1.300, 2013.
14. SCOTT A, et al. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia, *Current Treatment Options in Oncology*, 2017; 18(70): 16-18.
15. SILVA MRFS, et al. Abordagem Clínico-Laboratorial da Anemia Aplástica Adquirida, *Revista Científica da FASETE*, 2018; 15: 316-330.
16. SMARTLABS. 2022. Ciclosporina Pós Medicação. Disponível em: <https://www.smartlabis.com.br/guia-de-exames-1/ciclosporina-p%C3%B3s-medica%C3%A7%C3%A3o> Acessado em: 20 de dezembro de 2022.
17. VARGAS DM. Anemia Aplástica. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-Graduação em Hematologia Laboratorial) - Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, 2013; 33p.
18. YOUNG NS. Acquired Aplastic Anemia, *Annals of Internal Medicine*, 2002.
19. YOUNG NS. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia, *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2013; 2013(1): 76–81.
20. ZAGO MA, et al. Hematologia: Fundamentos e prática. São Paulo: Editora Atheneu, 2001; 1090p.